

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391252** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.01.31**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.03.13**

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)  
*A61K 48/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)

---

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

---

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

(32) **2019.03.15; 2019.08.08**

(33) **US**

(62) **202192527; 2020.03.13**

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

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

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

---

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

**A1**

**202391252**

**202391252**

**A1**

**СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ KCNT1****Список последовательностей**

Данная заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей предоставляется в виде файла под названием BIOL0358WOSEQ\_ST25.txt, созданного 9 марта 2020 г., который имеет размер 716 КБ. Информация в электронном формате перечня последовательностей полностью включена в данный документ посредством ссылки.

**Область техники**

Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества РНК калий-натрий-активируемого канала подсемейства Т-члена 1 (KCNT1) в клетке или субъекте, и в некоторых случаях для снижения количества белка KCNT1 в клетке или субъекте. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции полезны для облегчения по меньшей мере одного симптома или признака неврологического заболевания. Такие симптомы и признаки включают, в частности, энцефалопатию, атрофию коры головного мозга, клонус, судороги (эпилепсию) и поведенческие аномалии, такие как агрессия, кататония, психоз и другие нарушения интеллекта. Неограничивающими примерами неврологических состояний, которые можно лечить с помощью соединений, способов и фармацевтических композиций, описанных в данном документе, являются эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками (EIMFS), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE) и эпилептические энцефалопатии с ранним началом, включая синдром Уэста и синдром Охтахары.

**Предпосылки**

Эпилепсия представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся периодическими отклонениями в мозговой деятельности. В качестве неограничивающего примера, человек, страдающий эпилепсией, часто демонстрирует ненормальное поведение, такое как припадки (неконтролируемые подергивания или подергивания конечностей), потеря сознания, кататония, спутанность сознания и психоз. У людей с эпилепсией могут наблюдаться фокальные или генерализованные припадки. Фокальные припадки поражают определенную область мозга. В отличие от этого, генерализованные припадки затрагивают все области мозга. К сожалению, эпилепсия может начаться в течение первых

нескольких месяцев жизни, как это наблюдается у пациентов с EIMFS и ранней детской эпилептической энцефалопатией (EIEE). EIMFS представляет собой тяжелую фармакорезистентную эпилепсию с высокой частотой внезапной неожиданной смерти при эпилепсии. Начало припадков у пациентов с EIMFS часто происходит в первый месяц жизни.

KCNT1, также известный как последовательность, подобная активированному кальцием K<sup>+</sup>каналу (SLACK), KCa4.1 и Slo2.2, представляет собой субъединицу управляемого натрием калиевого канала, которая образует тетрамерный канал с KCNT2 для опосредования натрий-чувствительного калиевого тока в ряде нейронных клеток. В организме человека экспрессируются две сплайс-изоформы мРНК KCNT1. Эти изоформы могут продуцировать разные белки с разными электрофизическими свойствами, аналогичные вариантам изоформ SLACK, обнаруживаемым у грызунов.

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

#### **Сущность изобретения**

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

В данном документе предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК KCNT1 и, в некоторых вариантах осуществления, для снижения количества или активности белка KCNT1 в клетке или у субъекта. В определенных вариантах осуществления, субъектом является ребенок. В определенных вариантах осуществления у субъекта имеется неврологическое заболевание. В определенных

вариантах осуществления неврологическое заболевание включает энцефалопатию. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание включает эпилепсию. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой EIMFS. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой ADNFLE. В определенных вариантах осуществления соединения, пригодные для снижения количества или активности РНК KCNT1, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, пригодные для снижения экспрессии KCNT1 RNA, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды.

Также в данном документе предложены способы, пригодные для облегчения по меньшей мере одного симптома или признака неврологического заболевания. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой EIMFS. В определенных вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой ADNFLE. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один симптом или признак выбирают из припадка, повреждения мозга, демиелинизации, гипотонии, микроцефалии, депрессии, тревоги, когнитивной функции. В определенных вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, применимы для уменьшения возникновения припадка. В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, применимы для уменьшения тяжести припадка.

#### **Подробное описание сущности изобретения**

Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не являются ограничительными. В контексте данного документа использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. В данном контексте использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Кроме того, такие термины, как «элемент» или «компонент» охватывают как элементы, так и компоненты, содержащие одну единицу, и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов, используемые в данном описании,



предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет. Все документы или части документов, процитированные в данной заявке, включая, но не ограничиваясь, патенты, заявки на патенты, статьи, книги и трактаты, прямо, а также в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки в отношении частей документа, обсуждаемых в данном тексте.

#### *Определения*

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

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

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

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

В контексте данного документа термин «2'-МОЕ» или «2'-МОЕ-сахарный фрагмент» означает группу 2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> вместо 2'-ОН группы фрагмента рибозильного сахара. «МОЕ» означает метоксиэтил.

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

В контексте данного документа термин «2'-ОМЕ» или «2'-О-метилсахарный фрагмент» означает 2'-OCH<sub>3</sub> группу вместо 2'-ОН группы рибозильного сахарного фрагмента.

В контексте данного документа термин «2'-ОМЕ нуклеозид»

означает нуклеозид, содержащий 2'-ОМе сахарный фрагмент.

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

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

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

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

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

Используемый в данном документе термин «ослабление» применительно к лечению означает облегчение по меньшей мере одного симптома по сравнению с тем же симптомом в отсутствие лечения. В определенных вариантах осуществления ослабление представляет собой уменьшение тяжести или частоты симптома или задержки наступления или замедления прогрессирования тяжести или частоты симптома.

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

Используемый в данном документе термин «бициклический сахар» или «бициклический сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, содержащий два кольца, причем второе кольцо образовано через мостик, соединяющий два атома в первом кольце, тем самым образуя бициклическую

структуру. В определенных вариантах осуществления изобретения первое кольцо бициклического сахарного фрагмента представляет собой фуранозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления изобретения бициклический сахарный фрагмент не содержит фуранозильный фрагмент.

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

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

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

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

Используемый в данном документе термин «фрагмент конъюгата»

означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду через линкер конъюгата.

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

В контексте данного документа термин «ограниченный этил», или «сEt», или «сEt-модифицированный сахар» означает фрагмент  $\beta$ -D-рибозил бициклического сахарного фрагмента, в котором второе кольцо бициклического сахара образуется через мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод  $\beta$ -D-рибозильного сахарного фрагмента, где мостик имеет формулу 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2', а метильная группа мостика находится в S-конфигурации.

В контексте данного документа термин «сEt нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент сEt.

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

Используемый в данном документе термин «гэпмер» означает модифицированный олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую множество нуклеозидов, которые способствуют расщеплению с помощью РНКазы H, расположенную между внешними областями, содержащими один или более нуклеозидов, причем содержащиеся во внутренней области нуклеозиды химически отличаются от нуклеозида

или нуклеозидов, которые содержатся во внешних областях. Внутренняя область может называться «гэп», а внешние области могут называться «крыльями». Если не указано иное, «гэпмер» относится к сахарному мотиву. Если не указано иное, сахарный фрагмент каждого нуклеозида разрыва представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент. Таким образом, термин «МОЕ-гэпмер» означает гэпмер, имеющий разрыв, содержащий 2'-β-D-дезоксинуклеозиды, и крылья, содержащие 2'-МОЕ нуклеозиды. Если не указано иное, гэпмер МОЕ может содержать одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей и/или модифицированных нуклеотидных оснований, и такие модификации не обязательно следуют гэпмерному образцу модификаций сахара.

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

Используемый в данном документе термин «гибридизация» означает спаривание или отжиг комплементарных олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Не ограничиваясь конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридации включает водородную связь, которая может быть водородной связью Уотсона - Крика, Хугстина или обратной водородной связью Хугстина, между комплементарными азотистыми основаниями.

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

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

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

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

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

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

Используемый в данном документе термин «азотистое основание» означает немодифицированное азотистое основание или модифицированное азотистое основание. В контексте данного документа «немодифицированное нуклеиновое основание» означает аденин (A), тимин (T), цитозин (C), урацил (U) или гуанин (G). В контексте данного документа термин «модифицированное нуклеотидное основание» представляет собой группу атомов, отличных от немодифицированных A, T, C, U или G, способных образовывать пары по меньшей мере с одним немодифицированным нуклеотидным основанием. «5-метилцитозин» представляет собой модифицированное азотистое основание. Универсальное основание представляет собой модифицированное азотистое основание, которое может спариваться с любым из пяти немодифицированных азотистых оснований. Используемый в данном документе термин «последовательность азотистых оснований» означает порядок смежных азотистых оснований в нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде, не зависящий от какой-либо модификации сахара или модификации межнуклеозидной связи.

Используемый в данном документе термин «нуклеозид» означает соединение, содержащее азотистое основание и сахарный фрагмент. Азотистое основание и сахарный фрагмент, каждый независимо, являются немодифицированными или модифицированными. В контексте данного документа термин «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеотидное основание и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают нуклеозиды, в которых отсутствует азотистое основание. «Связанные нуклеозиды» представляют собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывную последовательность (т.е. между связанными нуклеозидами нет дополнительных нуклеозидов).

В контексте данного документа термин «олигомерное соединение» означает олигонуклеотид и, необязательно, один или более дополнительных элементов, таких как конъюгатная группа или концевая группа. Олигомерное соединение может быть спарено со вторым олигомерным соединением, которое комплементарно первому олигомерному соединению или может быть не спарено. «Одноцепочечное олигомерное соединение» представляет собой неспаренное олигомерное соединение. Термин «олигомерный дуплекс» означает дуплекс, образованный двумя олигомерными соединениями, имеющими комплементарные последовательности азотистых оснований. Каждое олигомерное соединение олигомерного дуплекса может называться «дуплексным олигомерным соединением».

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

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель» означает любое вещество, подходящее для применения при введении животному. Некоторые такие носители позволяют составлять фармацевтические композиции в виде, например, таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей,

гелей, сиропов, взвесей, суспензии и таблетки для перорального приема субъектом. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель представляет собой стерильную воду, стерильный физиологический раствор, стерильный буферный раствор или стерильную искусственную цереброспинальную жидкость.

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

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, подходящих для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может содержать олигомерное соединение и стерильный водный раствор. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция проявляет активность в анализе а свободного поглощения в определенных клеточных линиях.

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

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

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

Используемый в данном документе термин «соединение РНКи» означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, через RISC или Ago2 для модуляции целевой нуклеиновой кислоты и/или белка, кодируемого целевой нуклеиновой кислотой. Соединения РНКи включают, но не ограничиваются ими,



двухцепочечную миРНК, одноцепочечную РНК (оцРНК) и микроРНК, включая имитаторы микроРНК. В определенных вариантах осуществления соединение РНКи модулирует количество, активность и/или сплайсинг нуклеиновой кислоты-мишени. Термин соединение РНКи исключает антисмысловые соединения, которые действуют через РНКазу H.

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

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

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

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

Используемый в данном документе термин «сахарный фрагмент» означает немодифицированный сахарный фрагмент или модифицированный сахарный фрагмент. В контексте данного документа термин «немодифицированный сахарный фрагмент» означает 2'-ОН (H) рибозильный фрагмент, встречающийся в РНК («немодифицированный сахарный фрагмент РНК»), или 2'-H (H) дезоксирибозильный фрагмент, встречающийся в ДНК («немодифицированный сахарный фрагмент ДНК»). Немодифицированные сахарные фрагменты имеют по одному водороду в каждом из положений 1', 3' и 4', кислород в положении 3' и два атома

водорода в положении 5'. В контексте данного документа термин «модифицированный сахарный фрагмент» или «модифицированный сахар» означает модифицированный фуранозильный сахарный фрагмент или заменитель сахара.

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

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

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

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

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

В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтический эффект субъекту. Например, терапевтически эффективное количество ослабляет симптом или признак заболевания.

#### **Некоторые варианты осуществления**

Данное описание обеспечивает следующие неограничивающие пронумерованные варианты осуществления:

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

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

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

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 24523-24561 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 27568-27603 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 30772-30811 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 54372-54428 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 55785-55818 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 56048-56073 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 56319-56349 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 57683-57710 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеососнований 61117-61153 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 71033-71060 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 87135-87174 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 92109-92149 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 94221-94280 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 94352-94380 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 94993-95036 SEQ ID NO: 2, или

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 95074-95144 SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 4. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-50 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеотидных оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеотидных оснований комплементарных:

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 16586-16649 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 16586-17823 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 16586-18663 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 19220-20568 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 23003-25391 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 27095-29908 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 30452-30891 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 31773-34427 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 38458-47003 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 40432-  
42873 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 44414-  
45718 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 52096-  
52153 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 52096-  
58525 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 59308-  
61697 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 60111-  
61697 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 65270-  
67169 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 65270-  
67150 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 67026-  
67065 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 67026-  
67087 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 67648-  
68527 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 67955-  
67998 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 68515-  
68583 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 68538-  
68592 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 68571-  
70874 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 71037-  
71313 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 71037-  
71184 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 72851-  
72887 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 79368-  
79483 SEQ ID NO: 2,  
имеющей эквивалентную длину части из нуклеоснований 86554-  
90150 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 88332-88448 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 91686-95485 SEQ ID NO: 2,

имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 91686-94431 SEQ ID NO: 2, или

имеющей эквивалентную длину части из нуклеосеоснований 94219-94275 SEQ ID NO: 2.

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

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

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

Вариант осуществления 8. Олигомерное соединение по варианту осуществления 7, где фрагмент бициклического сахара включает 2'-4' мостик, выбранный из -O-CH<sub>2</sub>-; и -O-CH(CH<sub>3</sub>)-.

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

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

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

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

Вариант осуществления 13. Олигомерное соединение по любому

из вариантов осуществления 1-12, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный мотив, содержащий:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вариант осуществления 19. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-18, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одно модифицированное 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, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вариант осуществления 42. Способ лечения неврологического заболевания, включающий введение индивидууму, имеющему неврологическое заболевание или подверженному риску его

развития, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 38-40; и тем самым проводя лечение неврологического заболевания.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вариант осуществления 53. Способ снижения РНК KCNT1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигомерным

соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-35, олигомерным дуплексом согласно варианту осуществления 36 или антисмысловым соединением согласно варианту осуществления 37; снижая тем самым РНК KCNT1 в клетке.

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

#### **Некоторые олигонуклеотиды**

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

#### **Некоторые модифицированные нуклеозиды**

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

#### **1. Некоторые сахарные фрагменты**

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты, содержащие фуранозильное

кольцо с одной или несколькими замещающими группами, ни одна из которых не связывает два атома фуранозильного кольца с образованием бициклической структуры. Такие немостиковые заместители могут находиться в любом положении фуранозила, включая, но не ограничиваясь этим, заместители в положениях 2', 4' и/или 5'. В определенных вариантах осуществления один или более немостиковых заместителей небициклических модифицированных сахарных фрагментов являются разветвленными. Примеры 2'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими: 2'-F, 2'-OCH<sub>3</sub> ("OMe" или "O-метил"), и 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ("MOE"). В определенных вариантах осуществления 2'-замещающие группы выбирают из следующего: галоген, аллил, амино, азидо, SH, CN, OCN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-C1-C10 алкокси, O-C1-C10 замещенный алкокси, O-C1-C10 алкил, O-C1-C10 замещенный алкил, S-алкил, N(Rm)-алкил, O-алкенил, S-алкенил, N(Rm)-алкенил, O-алкинил, S-алкинил, N(Rm)-алкинил, O-алкиленил-O-алкил, алкинил, алкарил, аралкил, O-алкарил, O-аралкил, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(Rm)(Rn) или OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(Rm)(Rn), где каждый Rm и Rn независимо представляет собой H, амино защитную группу или замещенный или незамещенный C1-C10 алкил, и группы 2'-замещающие группы, описанные в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. Определенные варианты осуществления этих 2'-заместителей могут быть дополнительно замещены одной или более группами заместителей, независимо выбранными из: гидроксила, амино, алкокси, карбокси, бензила, фенила, нитро (NO<sub>2</sub>), тиола, тиоалкокси, тиоалкила, галогена, алкила, арила, алкенила и алкинила. Примеры 4'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, алкокси (например, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры 5'-замещающих групп, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими: 5-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахарные фрагменты включают более одного немостикового сахарного заместителя, например, 2'-F-5'-метильные сахарные фрагменты, а также модифицированные сахарные фрагменты и модифицированные нуклеозиды, описанные в Migawa et al., WO 2008/101157, и Rajeev et al., US2013/0203836.).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небизицический модифицированный нуклеозид включает фрагмент сахара, содержащий немостиговую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>), O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, и N-замещенный ацетамид (OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>)), где каждый R<sub>m</sub> и R<sub>n</sub> представляет собой, независимо, H, аминозащитную группу или замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид небизицический модифицированный нуклеозид включает сахарный фрагмент, содержащий немостиговую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(H)CH<sub>3</sub> (NMA).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небизицический модифицированный нуклеозид включает фрагмент сахара, содержащий немостиговую 2'-замещающую группу, выбранную из: F, OCH<sub>3</sub> и OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

Некоторые модифицированные сахарные фрагменты содержат заместитель, который связывает два атома фуранозильного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклического сахарного фрагмента. В определенных таких вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между 4' и 2' атомами фуранозного кольца. Примеры таких мостиковых заместителей сахара от 4' до 2' включают, но не ограничиваются ими: 4'-CH<sub>2</sub>-2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-2', 4'-CH<sub>2</sub>-O-2' ("LNA"), 4'-CH<sub>2</sub>-S-2', 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2' (называемый "ограниченным этилом" или "cEt"), 4'-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-2', 4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-2', 4'-CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)-O-2' ("o MOE" b "cMOE") и их аналоги (см., напр., Seth et al., U.S. 7,399,845, Bhat et al., U.S. 7,569,686, Swayze et al., U.S. 7,741,457, и Swayze et al., U.S. 8,022,193), 4'-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-O-2' и их аналоги (см., напр., Seth et al., U.S. 8,278,283), 4'-CH<sub>2</sub>-N(OCH<sub>3</sub>)-2' и их аналоги (см., напр., Prakash et al., U.S. 8,278,425), 4'-CH<sub>2</sub>-O-N(CH<sub>3</sub>)-2' (см., напр., Allerson et al., U.S. 7,696,345 и Allerson et al., U.S. 8,124,745), 4'-CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-2' (см., напр., Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), 4'-CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-2' и их аналоги (см., например, Seth et al., U.S. 8,278,426), 4'-C(RaRb)-N(R)-O-2', 4'-C(RaRb)-O-N(R)-2', 4'-CH<sub>2</sub>-

$O-N(R)-2'$  и  $4'-CH_2-N(R)-O-2'$ , где каждый R, Ra, и Rb представляют собой, независимо, H, защитную группу или C1-C12 алкил см, например, Imanishi et al., U.S. 7,427,672).

В определенных вариантах осуществления такие от 4' до 2' мостики независимо содержат от 1 до 4 связанных групп, независимо выбранных из:  $-[C(Ra)(Rb)]_n-$ ,  $-[C(Ra)(Rb)]_n-O-$ ,  $-C(Ra)=C(Rb)-$ ,  $-C(Ra)=N-$ ,  $-C(=NRa)-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=S)-$ ,  $-O-$ ,  $-Si(Ra)_2-$ ,  $-S(=O)_x-$  и  $-N(Ra)-$ ;

где:

x равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2, 3 или 4;

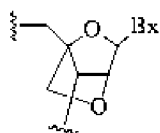
каждый Ra и Rb независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C1-C12 алкил, замещенный C1-C12 алкил, C2-C12 алкенил, замещенный C2-C12 алкенил, C2-C12 алкинил, замещенный C2-C12 алкинил, C5-C20 арил, замещенный C5-C20 арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C5-C7 алициклический радикал, замещенный C5-C7 алициклический радикал, галоген, OJ1, NJ1J2, SJ1, N3, COOJ1, ацил  $(C(=O)-H)$ , замещенный ацил, CN, сульфонил  $(S(=O)_2-J1)$ , или сульфоксил  $(S(=O)-J1)$ ; и

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

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны в данной области, см., например: Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 8362-8379; Wengel et al., U.S. 7,053,207; Imanishi et al., U.S. 6,268,490; Imanishi et al. U.S. 6,770,748; Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6,794,499; Wengel et al., U.S. 6,670,461; Wengel et al., U.S. 7,034,133; Wengel et al., U.S. 8,080,644; Wengel et al., U.S. 8,034,909; Wengel et al., U.S. 8,153,365; Wengel et al., U.S. 7,572,582; и

Ramasamy et al., U.S. 6,525,191; Torsten et al., WO 2004/106356; Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7,547,684; Seth et al., U.S. 7,666,854; Seth et al., U.S. 8,088,746; Seth et al., U.S. 7,750,131; Seth et al., U.S. 8,030,467; Seth et al., U.S. 8,268,980; Seth et al., U.S. 8,546,556; Seth et al., U.S. 8,530,640; Migawa et al., U.S. 9,012,421; Seth et al., U.S. 8,501,805; и U.S. Patent Publication Nos. Allerson et al., US2008/0039618 и Migawa et al., US2015/0191727.

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



LNA ( $\beta$  D конфигурация)  
мостик = 4'-CH<sub>2</sub>-O-2'



$\alpha$ -L-LNA ( $\alpha$ -L-конфигурация)  
мостик = 4' CH<sub>2</sub> O 2'

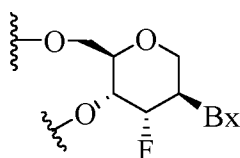
Бициклические нуклеозиды  $\alpha$ -L-метиленокси (4'-CH<sub>2</sub>-O-2') или  $\alpha$ -L-LNA были внедрены в олигонуклеотиды, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общие описания бициклических нуклеозидов включают обе изомерные конфигурации. Когда положения специфических бициклических нуклеозидов (например, LNA или cEt) идентифицированы в приведенных в данном документе примерах, они находятся в конфигурации  $\beta$ -D, 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'-замещенные и 4'-2'-мостиковые сахара).

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. В определенных таких вариантах осуществления атом кислорода сахарного фрагмента заменен, например, атомом серы, углерода или азота. В определенных таких вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые заместители, как описано в данном документе.

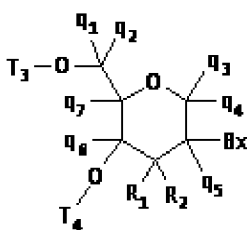
Например, определенные заменители сахара содержат 4'-атом серы и замещение в положении 2-(*см.*, например, Bhat et al., патент США № 7 875 733 и Bhat et al., патент США № 7 939 677) и/или положении 5'.

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



F-HNA

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



где независимо для каждого указанного модифицированного нуклеозида ТНР:

Bx представляет собой фрагмент нуклеос основания;

T3 и T4, каждый, независимо, представляют собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный нуклеозид ТНР с остатком олигонуклеотида, или один из T3 и T4 представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный нуклеозид ТНР с остатком олигонуклеотида, а другой из T3 и T4 представляет собой H,



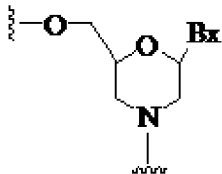
гидроксильную защитную группу, связанную конъюгированную группу или 5' или 3'-концевую группу;

каждый из  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$ ,  $q_4$ ,  $q_5$ ,  $q_6$  и  $q_7$  независимо представляет собой H, C1-C6 алкил, замещенный C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил, замещенный C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, или замещенный C2-C6 алкинил; и

каждый из R1 и R2 независимо выбирают из: водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ1J2, SJ1, N3, OC(=X)J1, OC(=X)NJ1J2, NJ3C(=X)NJ1J2, и CN, где X представляет собой O, S или NJ1, и каждый J1, J2, и J3 представляет собой, независимо, H или C1-C6 алкил.

В определенных вариантах осуществления представлены модифицированные нуклеозиды TNP, где  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$ ,  $q_4$ ,  $q_5$ ,  $q_6$  и  $q_7$ , каждый, представляют собой H. В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере один из  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$ ,  $q_4$ ,  $q_5$ ,  $q_6$  и  $q_7$  отличен от H. В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере один из  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$ ,  $q_4$ ,  $q_5$ ,  $q_6$  и  $q_7$  представляет собой метил. В определенных вариантах реализации представлены модифицированные нуклеозиды TNP, в которых один из R1 и R2 представляет собой F. В определенных вариантах реализации R1 представляет собой F, а R2 представляет собой H, В определенных вариантах реализации R1 представляет собой метокси, а R2 представляет собой H, и В определенных вариантах реализации R1 представляет собой метоксиэтокси, а R2 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления изобретения заменители сахара содержат кольца, имеющие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, описаны нуклеозиды, содержащие морфолиносахарные фрагменты, и их применение в олигонуклеотидах (см., например: Braasch et al., *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5,698,685; Summerton et al., U.S. 5,166,315; Summerton et al., U.S. 5,185,444; and Summerton et al., U.S. 5,034,506). В контексте данного документа термин «морфолино» означает заменитель сахара, имеющий следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления изобретения морфолино могут быть модифицированными, например, добавлением

или изменением различных групп заместителей относительно представленной выше структуры морфолино. Такие заместители сахара упоминаются в данном документе как «модифицированные морфолино».

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

В данной области техники известно много других бициклических и трициклических сахарных кольцевых систем и кольцевых систем с заместителем сахара, которые можно использовать в модифицированных нуклеозидах.

## **2. Некоторые модифицированные азотистые основания**

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеотидные основания выбирают из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкил- или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2, N-6 и O-6 замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеотидные основания выбирают из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинила ( $-C\equiv C-CH_3$ ) урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности 5-брома, 5-трифторметила, 5-галоурацила и 5-галоцитозина, 7-метилгуанина, 7-метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-деазагуанина, 7-

дезааденина, 3-дезагуанина, 3-дезааденина, 6-N-бензоладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил 4-N-бензоилцитозина, 5-метил 4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, смешанных оснований, увеличенных в размере оснований и фторсодержащих оснований. Другие модифицированные азотистые основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтоксид)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-фиксирующее основание). Пуриновые или пиримидиновые основания модифицированных азотистых оснований могут быть заменены другими гетероциклами, например 7-дезааденином, 7-дезагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Дополнительные нуклеотидные основания включают основания, раскрытые в Merigan et al., Merigan et al., U.S. 3,687,808, те, которые раскрыты в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и те, которые раскрыты в главах 6 и 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

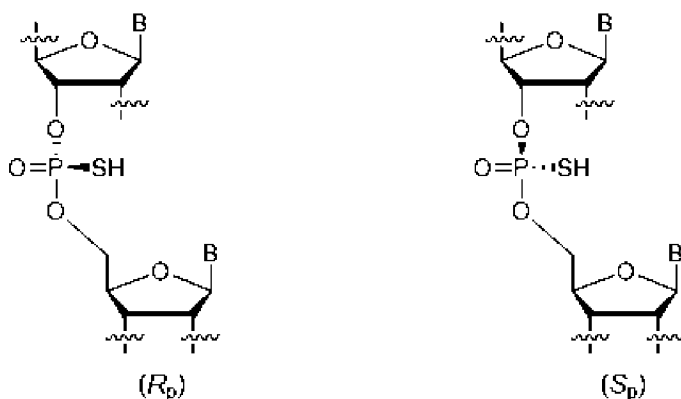
Публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеотидных оснований, а также других модифицированных нуклеотидных оснований, включают, без ограничения Manoharan et al., US2003/0158403; Manohara et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al.,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

### 3. Некоторые модифицированные межнуклеозидные связи

В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны вместе с использованием любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяют по наличию или отсутствию атома фосфора. Типичные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваются ими, фосфаты, которые содержат фосфодиефирную связь («P=O») (также называемые немодифицированными или встречающимися в природе связями), фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и фосфоротиоаты («P=S») и фосфородитиоаты («HS-P=S»). Типичные межнуклеозидные связывающие группы, не содержащие фосфор, включают, но не ограничиваются ими, метиленметилямино ( $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), тиодиефир, тионокарбамат ( $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$ ); силоксан ( $-\text{O}-\text{SiH}_2-\text{O}-$ ); и N, N'-диметилгидразин ( $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ). Модифицированные межнуклеозидные связи по сравнению с встречающимися в природе фосфатными связями можно использовать для изменения, как правило, повышения устойчивости олигонуклеотида к нуклеазам. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, могут быть получены в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Способы получения фосфорсодержащих и нефосфорсодержащих межнуклеозидных связей хорошо известны специалистам в данной области техники.

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

специалистам в данной области техники, каждый отдельный фосфоротиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида имеет определенную стереоконфигурацию. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащены модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или несколько конкретных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99% молекул в популяции. Такие хирально обогащенные популяции модифицированных олигонуклеотидов могут быть получены с использованием способов синтеза, известных в данной области, например, способов, описанных в Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014) и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный фосфоротиоат в конфигурации (Sp). В определенных вариантах осуществления популяцию модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфоротиоат в конфигурации (Rp). В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (Rp) и/или (Sp) фосфоротиоаты, содержат одну или более из следующих формул, соответственно, где «В» обозначает азотистое основание:



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

Нейтральные межнуклеозидные связи включают, без ограничения, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, MMI (3'-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-O-5'), амид-3 (3'-CH<sub>2</sub>-C(=O)-N(H)-5'), амид-4 (3'-CH<sub>2</sub>-N(H)-C(=O)-5'), формацеталь (3'-O-CH<sub>2</sub>-O-5'), метоксипропил, и тиоформацеталь (3'-S-CH<sub>2</sub>-O-5'). Дополнительные нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие силоксан (диалкилсилоксан), сложный эфир карбоксилата, карбоксамида, сульфид, сложный эфир сульфокислоты и амиды (см., например: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие смешанные N, O, S и CH<sub>2</sub> составляющие.

#### Определенные мотивы

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное азотистое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления модифицированные, немодифицированные и по-разному модифицированные сахарные фрагменты, азотистые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида определяют мотив. В определенных вариантах осуществления каждая

структура сахарных фрагментов, азотистых оснований и межнуклеозидных связей не зависит друг от друга. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид может быть описан его сахарным мотивом, мотивом азотистых оснований и/или мотивом межнуклеозидной связи (в контексте данного документа мотив азотистых оснований описывает модификации азотистых оснований независимо от последовательности азотистых оснований).

#### **1. Некоторые сахарные мотивы**

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

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей гэтапмерный мотив, который определяется с помощью двух внешних областей или «крыла» и центральной или внутренней областью, или «гэтапом». Эти три области гэтапмерного мотива (5'-крыло, гэтап и 3'-крыло) образуют непрерывную последовательность азотистых оснований, в которой по меньшей мере некоторые из сахарных фрагментов нуклеозидов в каждом крыле отличаются по меньшей мере от некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов в гэтапе. В частности, по меньшей мере те сахарные фрагменты нуклеозидов каждого крыла, которые расположены ближе всего к гэтапу (крайний 3'-концевой нуклеозид 5'-крыла и крайний 5'-концевой нуклеозид 3'-крыла), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов в гэтапе, определяя таким образом границу между крыльями и гэтапом (т.е. соединение крыло/гэтап). В определенных вариантах осуществления изобретения сахарные фрагменты в гэтапе являются одинаковыми по отношению друг к другу. В определенных вариантах осуществления изобретения гэтап содержит один или более нуклеозидов, имеющих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или более других нуклеозидов в гэтапе. В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы, принадлежащие двум крыльям, являются одинаковыми по отношению друг к другу (симметричный гэтапмер). В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы 5'-крыла отличаются от сахарного

мотива 3'-крыла (асимметричный сахарный гэтамер).

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

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

В определенных вариантах осуществления изобретения гэтамер представляет собой дезоксигэтамер. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэта каждого соединения крыло/гэта представляют собой немодифицированные 2'- дезоксинуклеозиды, а нуклеозиды со стороны крыльев каждого соединения крыло/гэта представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэта представляет собой немодифицированный 2'- дезоксинуклеозид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэтамера представляет собой модифицированный нуклеозид.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат или состоят из области, имеющей полностью модифицированный сахарный мотив. В таких вариантах осуществления каждый нуклеозид полностью модифицированной области модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид всего модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные



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

В данном документе длины (число нуклеозидов) трех областей гэтамера могут быть указаны с использованием обозначения [число нуклеозидов в 5'-крыле] - [число нуклеозидов в гэтае] - [число нуклеозидов в 3'-крыле]. Таким образом, 5-10-5 гэтамер состоит из 5 связанных нуклеозидов в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэтае. Если за такой номенклатурой следует конкретная модификация, эта модификация представляет собой модификацию в каждом сахарном фрагменте каждого крыла, а гэта нуклеозиды содержат немодифицированные дезоксирибонуклеозидные сахара. Таким образом, 5-10-5 МОЕ гэтамер состоит из 5 связанных модифицированных МОЕ нуклеозидов в 5'-крыле, 10 связанных дезоксирибонуклеозидов в гэтае и 5 связанных МОЕ нуклеозидов в 3'-крыле.

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

## **2. Некоторые мотивы азотистых оснований**

В определенных вариантах осуществления изобретения олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные азотистые основания, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области определенным образом или в виде мотива. В определенных вариантах осуществления каждое азотистое основание является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из азотистых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый

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

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

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

### **3. Некоторые мотивы межнуклеозидных связей**

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его области определенным образом или в виде мотива модифицированной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах

осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь ( $P=O$ ). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь ( $P=S$ ). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая фосфоротиоатная межнуклеозидная связь независимо выбрана из стереослучайного фосфоротиоата, ( $Sp$ ) фосфоротиоата и ( $Rp$ ) фосфоротиоата. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэтамер, и все межнуклеозидные связи внутри гэта являются модифицированными. В определенных таких вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи в крыльях представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления терминальные межнуклеозидные связи являются модифицированными. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэтамер, и мотив межнуклеозидных связей содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном крыле, где по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не представляет собой концевую межнуклеозидную связь, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В определенных таких вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи в крыльях представляют собой ( $Sp$ ) фосфоротиоаты, и гэта содержит по меньшей мере один  $Sp$ ,  $Sp$ ,  $Rp$  мотив. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы межнуклеозидных связей.

#### **Некоторые длины**

Существует возможность увеличивать или уменьшать длину олигонуклеотида без устранения активности. Например, в Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), ряд олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеотидных оснований тестировали

на их способность индуцировать расщепление целевой РНК в модели инъекции в ооцит. Олигонуклеотиды длиной 25 нуклеоснований с 8 или 11 несовпадающими основаниями вблизи концов олигонуклеотидов оказались способны направлять специфическое расщепление целевой РНК, хотя и в меньшей степени, чем олигонуклеотиды, которые не содержали несовпадений. Аналогично, целевое специфическое расщепление было достигнуто при помощи олигонуклеотидов из 13 азотистых оснований, включая те, которые содержали 1 или 3 несовпадения.

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

связанных нуклеозидов.

#### **Определенные модифицированные олигонуклеотиды**

В определенных вариантах осуществления вышеуказанные модификации (сахар, азотистое основание, межнуклеозидная связь) включены в модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их мотивам модификаций и общей длине. В определенных вариантах осуществления изобретения такие параметры не зависят друг от друга. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего г<sub>н</sub>пмерный сахарный мотив, может быть модифицирована или немодифицирована и может или не может следовать паттерну сахарных модификаций г<sub>н</sub>пмера. Например, межнуклеозидные связи в областях крыла сахарного г<sub>н</sub>пмера могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга, и могут быть такими же, или отличаться от межнуклеозидных связей в области г<sub>н</sub>па сахарного мотива. Аналогично, такие олигонуклеотиды с сахарными г<sub>н</sub>пмерами могут включать одно или более модифицированное нуклеотидное основание независимо от г<sub>н</sub>пмерной структуры модификаций сахара. Если не указано иное, все модификации не зависят от последовательности азотистых оснований.

#### **Некоторые популяции модифицированных олигонуклеотидов**

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

#### **Последовательность азотистых оснований**

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

#### **Некоторые олигомерные соединения**

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигомерные соединения, которые состоят из олигонуклеотида (модифицированного или немодифицированного) и необязательно одной или более групп конъюгата и/или концевых групп. Группы конъюгата состоят из одного или более фрагментов конъюгата и линкера конъюгата, который связывает фрагмент конъюгата с олигонуклеотидом. Группы конъюгата могут быть присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены к 2'-положению нуклеозида модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы, которые присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида, являются концевыми группами. В некоторых таких вариантах осуществления группы конъюгата или концевые группы присоединены на 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных таких вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены около 3'-конца олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы (или концевые группы)

присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы присоединены около 5'-конца олигонуклеотидов.

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

#### **Некоторые группы конъюгата**

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно связаны с одной или более группами конъюгата. В определенных вариантах осуществления группы конъюгата модифицируют одно или более свойств присоединенного олигонуклеотида, включая, но не ограничиваясь этим, фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, клеточное распределение в тканях, распределение в клетках, клеточное поглощение, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления конъюгированные группы придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например флуорофоры или репортерные группы, которые позволяют обнаруживать олигонуклеотид. Некоторые конъюгированные группы и фрагменты конъюгата были описаны ранее, например, фрагмент холестерина (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556), холевую кислоту (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), тиоэфир, например, гексил-S-триптилтиол (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, додекандиол или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), фосфолипид, например дигексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), полиаминовая или полиэтиленгликолевая цепь (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), или адамантануксусная кислота - пальмитиловый фрагмент (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237) или октадециламиноый или гексиламино-

карбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 923-937), токоферольная группа (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; and Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740) или кластер GalNAc (e.g., WO2014/179620).

### 1. Фрагменты конъюгата

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

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

### 2. Линкеры конъюгата

Фрагменты конъюгата присоединяются к олигонуклеотидам через конъюгатные линкеры. В определенных олигомерных соединениях линкер конъюгата представляет собой одинарную химическую связь (т.е. конъюгатный фрагмент присоединяется непосредственно к олигонуклеотиду через одинарную связь). В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит цепочечную структуру, такую как гидрокарбильная цепь, или олигомер из повторяющихся единиц, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные единицы.

В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит одну или несколько групп, выбранных из алкила, amino, оксо, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, простого эфира, простого тиоэфира и гидроксиламино. В определенных таких вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных, amino, оксо, амидных и простых эфирных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит группы, выбранные из алкильных и амидных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит



группы, выбранные из алкильных и простых эфирных групп. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере один фосфорный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления линкер конъюгата включает по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

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

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

В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат 1-10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат 2-5 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат ровно 3 линкер-нуклеозида. В определенных вариантах

осуществления линкеры конъюгата содержат мотив ТСА. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоиладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Обычно желательно, чтобы линкер-нуклеозиды отщеплялись от олигомерного соединения после его попадания в ткань-мишень. Соответственно, линкер-нуклеозиды обычно связаны друг с другом и с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкер-нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых олигомерное соединение включает олигонуклеотид, состоящий из определенного количества или диапазона связанных нуклеозидов и/или определенного процента комплементарности с эталонной нуклеиновой кислотой, и олигомерное соединение также содержит группу конъюгата, содержащую линкер конъюгата, содержащий линкер-нуклеозиды, эти линкер-нуклеозиды не учитываются в длине олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида для эталонной нуклеиновой кислоты. Например, олигомерное соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и (2) группу конъюгата, содержащую 1-10 линкер-нуклеозидов, смежных с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных линкер-нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет более 30. Альтернативно, олигомерное соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов и не содержать группу конъюгата. Общее количество смежных линкер-нуклеозидов в таком олигомерном соединении не превышает 30. Если не указано

иное, линкеры конъюгата содержат не более 10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 5 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 3 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 2 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления линкеры конъюгата содержат не более 1 линкер-нуклеозида.

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

В определенных вариантах осуществления расщепляемую связь выбирают из: амида, сложного эфира, простого эфира, одного или обоих сложных эфиров фосфодиэфира, фосфатного сложного эфира, карбамата, или дисульфида. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь представляет собой один или оба сложных эфира фосфодиэфира. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент включает фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфатную связь между олигонуклеотидом и фрагментом конъюгата или группой конъюгата.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый

фрагмент содержит или состоит из одного или более линкер-нуклеозидов. В определенных таких вариантах осуществления один или несколько линкер-нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остатком олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиефирные 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 линкера конъюгата или фрагмента конъюгата с помощью фосфатной или фосфоротиоатной связи. В определенных таких вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксаденозин.

#### **Некоторые концевые группы**

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

#### **III. Олигомерные дуплексы**

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

осуществления первое олигомерное соединение олигомерного дуплекса включает или состоит из (1) модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата и (2) второго модифицированного или немодифицированного олигонуклеотида и необязательно группы конъюгата. Одно или оба олигомерных соединения олигомерного дуплекса могут содержать группу конъюгата. Олигонуклеотиды каждого олигомерного соединения олигомерного дуплекса могут включать некомплементарные подвесные нуклеозиды.

#### **Антисмысловая активность**

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

При определенных антисмысловых активностях гибридизация антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью приводит к привлечению белка, который расщепляет нуклеиновую кислоту-мишень. Например, некоторые антисмысловые соединения приводят к опосредованному РНазой Н расщеплению нуклеиновой кислоты-мишени. РНаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая катализирует расщепление цепи РНК в составе дуплекса РНК:ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК:ДНК необязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления, в данном документе описаны

антисмысловые соединения, которые являются достаточно «ДНК-подобными», чтобы вызывать активность РНазы Н. В определенных вариантах осуществления допускается наличие одного или более не ДНК-подобных нуклеозидов в гэпе гЭпмера.

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

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

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

#### **Некоторые целевые нуклеиновые кислоты**

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную нуклеиновой кислоте-мишени. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой эндогенную молекулу РНК. В определенных

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

#### **Комплементарность/ошибочное спаривание с нуклеиновой кислотой-мишенью**

Можно ввести базы несоответствия без устранения активности. Например, Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93: 463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100% комплементарность с РНК *bcl-2* м и имеющего 3 несовпадения с мРНК *bcl-xL*, снижать экспрессию как *bcl-2*, так и *bcl-xL in vitro*. и *in vivo*. Кроме того, этот олигонуклеотид продемонстрировал мощную противоопухолевую активность *in vivo*. Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) исследовали серию 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 нуклеотидных оснований по отдельности был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем олигонуклеотиды из 28 или 42 нуклеотидных оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления

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

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

#### **KCNT1**

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, комплементарную нуклеиновой кислоте KCNT1. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота KCNT1 имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 (№ доступа в GENBANK: NM\_020822.2). В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота KCNT1 имеет последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 (№ доступа в GENBANK: NC\_000009.12 усеченный с нуклеотидов 135698001 по 135796000). В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота KCNT1 имеет последовательность, представленную в SEQ ID



NO: 3 (№ доступа в GENBANK: NM\_020822.3), который представляет собой вариант сплайсинга SEQ ID NO: 1.

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

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

**Определенные нуклеиновые кислоты-мишени в определенных тканях**

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

#### **Некоторые фармацевтические композиции**

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

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит модифицированный олигонуклеотид и

искусственную спинномозговую жидкость. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит по существу из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная спинномозговая жидкость является жидкостью фармацевтического качества.

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

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

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерное соединение, включают любые фармацевтически приемлемые соли олигомерного соединения, сложные эфиры олигомерного соединения или соли таких сложных эфиров. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерные соединения, содержащие один или более олигонуклеотидов, при введении субъекту, включая человека, способны обеспечивать (прямо или косвенно) биологически активный метаболит или его остаток. Соответственно, например, изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям олигомерных соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, помимо прочего, соли натрия и калия. В определенных вариантах осуществления пролекарства содержат одну или более групп конъюгата, присоединенных к олигонуклеотиду, при этом группа конъюгата расщепляется в организме эндогенными

нуклеазами.

Липидные фрагменты используются в терапии нуклеиновых кислот различными способами. В некоторых таких способах нуклеиновая кислота, такая как олигомерное соединение, вводится в предварительно сформированные липосомы или липоплексы, состоящие из смесей катионных липидов и нейтральных липидов. В некоторых способах комплексы ДНК с моно- или поликатионными липидами образуются без присутствия нейтрального липида. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в конкретной клетке или ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в жировой ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбирают для увеличения распределения фармацевтического агента в мышечной ткани.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему доставки. Примеры систем доставки включают, но не ограничиваются ими, липосомы и эмульсии. Определенные системы доставки применимы для приготовления определенных фармацевтических композиций, включая композиции, содержащие гидрофобные соединения. В некоторых вариантах осуществления используются определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

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

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

мас/об бензилового спирта, 8% мас/об неполярного поверхностно-активного вещества Polysorbate 80™ и 65% мас/об. полиэтиленгликоля 300. Пропорции таких систем сорастворителей можно значительно варьировать без существенного изменения их характеристик растворимости и токсичности. Кроме того, идентичность компонентов сорастворителей может варьироваться: например, вместо Polysorbate 80™ можно использовать другие поверхностно-активные вещества; размер фракции полиэтиленгликоля может быть различным; другие биосовместимые полимеры могут заменять полиэтиленгликоль, например, поливинилпирролидон; и другие сахара или полисахариды могут заменять декстрозу.

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

При определенных условиях некоторые соединения, описанные в

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

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

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

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

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

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

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

Хотя в перечне последовательностей, прилагаемом к настоящей заявке, каждая последовательность идентифицируется как "РНК" или "ДНК", как это требуется, в действительности эти последовательности могут быть модифицированы любой комбинацией химических модификаций. Специалист в данной области легко поймет, что такое обозначение как «РНК» или «ДНК» для описания модифицированных олигонуклеотидов в некоторых случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий сахарный фрагмент 2'-ОН и тиминное основание, может

быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2'-ОН вместо одного 2'-Н ДНК) или как РНК, имеющая модифицированное основание (тимин (метилованный урацил) вместо урацила РНК). Соответственно, последовательности нуклеиновых кислот, представленные в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, последовательности в перечне последовательностей, предназначены для охвата нуклеиновых кислот, содержащих любую комбинацию природных или модифицированных РНК и/или ДНК, включая, но не ограничиваясь ими, такие нуклеиновые кислоты, имеющие модифицированные нуклеотидные основания. В качестве дополнительного примера и без ограничения олигомерное соединение, имеющее последовательность нуклеотидных оснований «АТСГАТСГ», включает любые олигомерные соединения, имеющие такую последовательность нуклеотидных оснований, модифицированные или немодифицированные, включая, но не ограничиваясь ими, такие соединения, содержащие основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность «АУСГАУСГ» и соединения, имеющие некоторые основания ДНК и некоторые основания РНК, такие как «АУСГАТСГ», и олигомерные соединения, имеющие другие модифицированные нуклеотидные основания, такие как «АТmСГАУСГ», где mС обозначает цитозинное основание, содержащее метильную группу в 5-положении.

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



Описанные в данном документе соединения включают варианты, в которых один или более атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения в данном документе, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замещения дейтерием для каждого из атомов водорода  $1\text{H}$ . Изотопные замены, охватываемые приведенными в данном документе соединениями, включают, но не ограничиваются ими:  $2\text{H}$  или  $3\text{H}$  вместо  $1\text{H}$ ,  $13\text{C}$  или  $14\text{C}$  вместо  $12\text{C}$ ,  $15\text{N}$  вместо  $14\text{N}$ ,  $17\text{O}$  или  $18\text{O}$  вместо  $16\text{O}$ , и  $33\text{S}$ ,  $34\text{S}$ ,  $35\text{S}$ , или  $36\text{S}$  вместо  $32\text{S}$ . В некоторых вариантах осуществления нерадиоактивные изотопные замены могут придавать олигомерному соединению новые свойства, которые полезны для использования в качестве терапевтического или исследовательского инструмента. В некоторых вариантах осуществления радиоактивные изотопные замены могут сделать соединение подходящим для исследовательских или диагностических целей, таких как считывание изображения.

#### **ПРИМЕРЫ**

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

#### **Пример 1: Влияние гѳпмер-модифицированных олигонуклеотидов 5-10-5 МОЕ на РНК KCNT1 человека *in vitro*, однократная доза**

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

Модифицированные олигонуклеотиды в таблице ниже представляют собой 5-10-5 МОЕ гѳпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гѳпмеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом центральный гѳп-сегмент состоит из десяти  $2'-\beta\text{-D}$ -дезоксинуклеозидов, а 3' и 5' крылья каждое состоят из пяти  $2'$ -МОЕ нуклеозидов. Мотив для гѳпмеров (от 5' к 3') представляет собой: eeee d d d d d d d d d d e e e e e e; где «d» представляет собой  $2'-\beta\text{-D}$ -

дезоксирибозный сахарный фрагмент, а «е» представляет собой 2'-МОЕ- сахарный фрагмент. Мотив межнуклеозидной связи для гэлмеров (от 5' до 3'): soooossssssssooss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «о» представляет собой фосфодиефирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

«Стартовый сайт» указывает на наибольший 5'-нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид комплементарен в последовательности гена человека. «Стартовый сайт» указывает на наибольший 3'-нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид комплементарен в последовательности гена человека. Каждый модифицированный олигонуклеотид, перечисленный в таблицах ниже, на 100% комплементарен SEQ ID NO: 1 (№ доступа в GENBANK: NM\_020822.2) или SEQ ID NO: 2 (№ доступа в GENBANK: NC\_000009.12 усеченный с нуклеотидов 135698001 по 135796000). «Н/Д» указывает, что модифицированный олигонуклеотид не 100% комплементарен этой конкретной последовательности гена.

Культивируемые клетки SH-SY5Y (клеточная линия нейробластомы) при плотности 20 000 клеток на лунку обрабатывали 4000 нМ модифицированным олигонуклеотидом методом электропорации. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 часа из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК KCNT1 с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Набор праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека (прямая последовательность GTCAACGTGCAGACCATGT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; обратная последовательность TCGTCCCTTTTCTAGTTTG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12; последовательность зонда AGCTCACCCACCCCTTCCAACATG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13) использовали для измерения уровней РНК, представленных в таблицах 1-6, а набор праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека (прямая последовательность CAGGTGGAGTTCTACGTCAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность GAGAAGTTGAACAGCCGGAT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда TGATGAAGAACAGCTTGAGCCGCT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO 16) использовали для измерения уровней РНК, представленных в таблицах 7-38. Уровни РНК KCNT1 нормализовали к общему содержанию РНК, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Снижение РНК KCNT1 представлено в таблицах 1-6 ниже в виде процентов уровней РНК

КСНТ1 по отношению к необработанным контрольным (UTC) клеткам. В каждой таблице представлены результаты, полученные на отдельном аналитическом планшете. «НО» означает, что % UTC не определен для этого конкретного модифицированного олигонуклеотида в этом конкретном эксперименте из-за ошибки эксперимента. Однако активности выбранных модифицированных олигонуклеотидов, включая те, которые не определены в Примере 1, успешно продемонстрированы в Примере 2.

**Таблица 1.** Снижение РНК КСНТ1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого КСНТ1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КСНТ1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080685	17	36	4201	4220	AGTGGGAGCCGCCACCTTCT	107	21
1080691	50	69	4234	4253	CTGGCAGCTCGGACCCGACC	114	22
1080697	123	142	4307	4326	GTGTAGCCCCGCCGCGCGC	83	23
1080703	194	213	16586	16605	GGAGCGCGCCGTCCCCGCG	43	24
1080709	226	245	16618	16637	CAGGTCGCTCATCTTGAAGC	40	25
1080715	329	348	52098	52117	CGTAGAACTCCACCTGGACC	25	26
1080721	458	477	52991	53010	GGACGCGCACAATGTAGAGC	28	27
1080727	590	609	57145	57164	TCGCCACAGTGTTCATCTTT	33	28
1080733	613	632	58871	58890	TATTATGGCCACGATGACCT	64	29
1080739	709	728	59190	59209	GTTGATCATCTCCAGGACGA	57	30
1080745	953	972	61703	61722	ACAGGTTCTCGCCCGCCCGC	78	31
1080751	1069	1088	61819	61838	GGCCACGCAGATCATGATGA	54	32
1080757	1125	1144	67046	67065	TGCCGCTCCATCCAGAGGTA	37	33
1080763	1229	1248	67150	67169	CGTTCAGGAAGTCCATGAGA	36	34
1080768	1498	1517	70851	70870	GAAGTCSTTCACGGCCCAGG	34	35
1080774	1852	1871	72865	72884	CTTCAGCCCGATGAGGCACA	54	36
1080780	1956	1975	72969	72988	GCCGAGTTCTCCTCCTTGGT	34	37
1080786	2197	2216	74829	74848	CAGGACGGGCGCGATGCTGG	57	38

1080792	2262	2281	74894	74913	ACCTCATCCTCCGACTGGTC	58	39
1080798	2460	2479	79374	79393	AGCTTGTCTTGAACCCGTA	61	40
1080804	2478	2497	79392	79411	TCTGCCGAGACGATGATCAG	39	41
1080810	2503	2522	79417	79436	GTTGTACAGCCCATTGCCGG	66	42
1080816	2530	2549	79444	79463	GTAGTAGGCCCGCAGTGGCA	42	43
1080822	2971	2990	86079	86098	GATGCTGAAGACGCGGCCGG	50	44
1080828	3078	3097	86595	86614	CAGAGGTACCCCGAGCCCGG	50	45
1080834	3387	3406	88332	88351	TGCAGGCTCTTGCGCCGTAG	53	46
1080840	3462	3481	88407	88426	TGCTGGCTGATCCACTCCGC	44	47
1080846	3525	3544	88470	88489	ATGCGGTTCTTCACCAGCTC	14	48
1080852	3842	3861	94221	94240	CCACCGTGTCTCACACGCT	23	49
1080858	3875	3894	94254	94273	GTAGAGTGTGCCATCCCCAG	23	50
1080864	4046	4065	94425	94444	AGCCCTGGTCACGAGTTGCG	61	51
1080870	4478	4497	94857	94876	TGCCCCCTAGATGCAGTGGC	44	52
1080876	4493	4512	94872	94891	CCATCTTCCGCCCAATGCC	35	53
1080882	4502	4521	94881	94900	GGAAATGCACCATCTTCCGC	27	54
1080888	4698	4717	95077	95096	CCGTACAAACCAGTAAGGAA	23	55
1080894	4705	4724	95084	95103	GCGCTGACCGTACAAACCAG	16	56
1080900	H/Π	H/Π	90128	90147	GGTTTACCCGATTCATGACA	26	57
1080906	H/Π	H/Π	3591	3610	ACACAGCACCTTTAGACGGG	153	58
1080912	H/Π	H/Π	6781	6800	ACTGCTCCCTAATATGGGCC	88	59
1080918	H/Π	H/Π	8833	8852	AAATGACCAACTCACTGGCG	77	60
			37277	37296			
1080924	H/Π	H/Π	14472	14491	CCTGGCATAGCCAGACACGG	92	61
1080930	H/Π	H/Π	17507	17526	TGCCGTACCCTACACGCTGG	30	62
1080936	H/Π	H/Π	18221	18240	ACTTCCTGCCCAATATCGGA	58	63
1080942	H/Π	H/Π	20077	20096	GGAGGGTCCTCCAAGCGGCT	38	64
1080948	H/Π	H/Π	23023	23042	TTCACGGCCCCTAAACCACC	74	65
1080954	H/Π	H/Π	24946	24965	GGAGGATTTCCCACGACATC	47	66
1080960	H/Π	H/Π	27095	27114	GGCCATTGAGCCACCAAGGG	30	67
1080966	H/Π	H/Π	29977	29996	CATTTTAACCCTCTTTGCCG	90	68
1080972	H/Π	H/Π	30914	30933	TCAATCCCGAACACCATGTC	61	69
1080978	H/Π	H/Π	32653	32672	GGTCCGAAATCCCAAGCCTG	23	70
1080984	H/Π	H/Π	34972	34991	GTGCCGGAATCCTCACCTT	51	71

1080990	Н/П	Н/П	38017	38036	ACCGGGCACAGATCCCACCT	53	72
1080996	Н/П	Н/П	40434	40453	TCCGTGAGATCCCACTCCA	24	73
1081002	Н/П	Н/П	45589	45608	GGCTTCTATCTCACACCCGT	34	74
1081008	Н/П	Н/П	47517	47536	CCGTCTGCTCAAACCATCAG	60	75
1081014	Н/П	Н/П	49388	49407	GGCGGTACCCAGGGACCACC	58	76
1081020	Н/П	Н/П	52241	52260	CCAGCCTTCGCCATCGCCAG	33	77
1081026	Н/П	Н/П	56009	56028	GCGCCTGGCTATTGGGAGCT	25	78
			56073	56092			
1081032	Н/П	Н/П	60111	60130	ACCTGTGTCTCGGCTGAGGC	26	79
			60153	60172			
			60245	60264			
1081038	Н/П	Н/П	60194	60213	CGTCTCGGCTGAGGCCACG	36	80
			60286	60305			
1081044	Н/П	Н/П	64878	64897	CACCATGGCCATACCCATCG	61	81
1081050	Н/П	Н/П	66061	66080	GCATTGCACTTATCCAGCGC	27	82
1081056	Н/П	Н/П	67948	67967	GTCCACCCCAGACGATCCAC	29	83
			68544	68563			
1081062	Н/П	Н/П	67979	67998	ATGGTCCATCCCAGAAGGTC	34	84
			68118	68137			
1081068	Н/П	Н/П	68507	68526	AGAGGGTCCACCATGGATGG	50	85
			68563	68582			
1081074	Н/П	Н/П	68517	68536	GGTCCACCCAAGAGGGTCCA	34	86
			68573	68592			
1081080	Н/П	Н/П	69967	69986	TGTGCAGGCTGACAGCGGGT	13	87
			70025	70044			
1081086	Н/П	Н/П	71040	71059	TCCTGCCCCAGACGCACCGT	33	88
			71080	71099			
1081092	Н/П	Н/П	71173	71192	GTGTGCACACGCGCCCTGCC	18	89
			71293	71312			
1081098	Н/П	Н/П	72815	72834	TCAGGTACCGCCGCTCACCC	89	90
1081104	Н/П	Н/П	75842	75861	GGGCTCTTACCCACATACTT	25	91
1081110	Н/П	Н/П	77408	77427	CGCCAGCCTTACCTTGTCCA	156	92
1081116	Н/П	Н/П	79137	79156	AGCTGTACCCACAGGCGGCA	69	93
1081122	Н/П	Н/П	82606	82625	CCGAGCATCCCCCTACGCCT	53	94

1081128	Н/П	Н/П	84928	84947	GTTCGCCCTTACTCATCAGT	63	95
1081134	Н/П	Н/П	86431	86450	CACAGGTCCATACCCACCG	51	96
1081140	Н/П	Н/П	91100	91119	TCCGAGCACACAGTGCCCG	76	97
1081146	Н/П	Н/П	92063	92082	TGCCCGGACCACACGCTTCT	48	98

**Таблица 2.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080686	19	38	4203	4222	CGAGTGGGAGCCGCCACCTT	113	99
1080692	77	96	4261	4280	GCGCCCCGTCAGGGAGTGGC	84	100
1080698	125	144	4309	4328	TGGTGTAGCCCCGCGCGC	59	101
1080704	199	218	16591	16610	GTCCAGGAGCGCGCCGTC	30	102
1080710	234	253	16626	16645	TCGGAGTCCAGGTCGCTCAT	31	103
1080716	357	376	52126	52145	AGCCGCTCCTTGAAGGTGTT	36	104
1080722	464	483	52997	53016	CGAGCAGGACGCGCACAA	21	105
1080728	591	610	57146	57165	ATCGCCACAGTGTCATCTT	32	106
1080734	686	705	59167	59186	ACACGCGGAAGATCTGCTCC	41	107
1080740	760	779	59308	59327	GAACAGGTTCCGCAGCGGCG	20	108
1080746	955	974	61705	61724	GGACAGGTTCTCGCCCGC	53	109

					CC		
1080752	1075	1094	61825	61844	CACGAGGGCCACGCAGAT CA	83	110
1080758	1147	1166	67068	67087	GCTGTAGTTGCCCCCTGA CT	48	111
1080764	1299	1318	67648	67667	TGGACATCCATCTCCGTG GG	28	112
1080769	1502	1521	70855	70874	GGGCGAAGTCCTTCACGG CC	26	113
1080775	1854	1873	72867	72886	CGCTTCAGCCCCGATGAGG CA	52	114
1080781	1957	1976	72970	72989	GGCCGAGTTCTCCTCCTT GG	28	115
1080787	2207	2226	74839	74858	CGGCCAGTTCAGGACGG GC	55	116
1080793	2266	2285	74898	74917	CGTCACCTCATCCTCCGA CT	43	117
1080799	2473	2492	79387	79406	CGAGACGATGATCAGCTT GT	39	118
1080805	2479	2498	79393	79412	CTCTGCCGAGACGATGAT CA	40	119
1080811	2504	2523	79418	79437	AGTTGTACAGCCCATTGC CG	42	120
1080817	2542	2561	79456	79475	CTTGCGGGATCTGTAGTA GG	60	121
1080823	3016	3035	86533	86552	GTAGTCCTTCACGAAGGA CT	72	122
1080829	3079	3098	86596	86615	ACAGAGGTACCCCGAGCC CG	43	123
1080835	3411	3430	88356	88375	TTGCGGCTCAGCCTCCGG GC	32	124
1080841	3463	3482	88408	88427	CTGCTGGCTGATCCACTC CG	42	125
1080847	3526	3545	88471	88490	CATGCGGTTCTTCACCAG CT	18	126

1080853	3847	3866	94226	94245	TAGTGCCACCGTGTCCCTC AC	26	127
1080859	3877	3896	94256	94275	GAGTAGAGTGTGCCATCC CC	15	128
1080865	4369	4388	94748	94767	GACGCACCCCTCTCACAT GC	21	129
1080871	4480	4499	94859	94878	AATGCCCCCTAGATGCAG TG	28	130
1080877	4495	4514	94874	94893	CACCATCTTCCGCCCAAT GC	24	131
1080883	4583	4602	94962	94981	CCGGAGGCTGAATTGTGC TT	27	132
1080889	4699	4718	95078	95097	ACCGTACAAACCAGTAAG GA	15	133
1080895	Н/П	Н/П	90121	90140	CCGATTCATGACATCACT GG	20	134
1080901	Н/П	Н/П	90129	90148	AGGTTTACCCGATTCATG AC	28	135
1080907	Н/П	Н/П	4599	4618	CCCAGCTTCTTACCAGGT CG	121	136
1080913	Н/П	Н/П	7382	7401	GGGTACACGATACCCGTT CA	56	137
1080919	Н/П	Н/П	9148	9167	GCACCGGGCCTTATCTGA TC	135	138
1080925	Н/П	Н/П	14834	14853	GCACACGGCCATAAGCAG GT	86	139
1080931	Н/П	Н/П	17508	17527	CTGCCGTACCCTACACGC TG	37	140
1080937	Н/П	Н/П	18644	18663	GCACAGCACGCCAAGACC GC	29	141
1080943	Н/П	Н/П	20549	20568	CGGCACTTCCACCTTACC CA	27	142
1080949	Н/П	Н/П	23033	23052	TCCTCGAACCTTACGGC CC	42	143
1080955	Н/П	Н/П	25141	25160	TCGGAGAGCCACGCCCGT	43	144



					CA		
1080961	H/П	H/П	27253	27272	ACAGGAATCTTTCGAAGG CC	43	145
1080967	H/П	H/П	30331	30350	CCCTCCAAACAATTATGC GA	67	146
1080973	H/П	H/П	30919	30938	ACAGTTCAATCCCGAACA CC	47	147
1080979	H/П	H/П	33660	33679	CTAGGACTATTATACCCA GC	31	148
1080985	H/П	H/П	36054	36073	TCGCTTTGCCTACCGCGA GC	88	149
1080991	H/П	H/П	38455	38474	CCGGCTCAAACCACCGCC AG	46	150
1080997	H/П	H/П	42272	42291	CGGCAGGTTCCCACACGC AA	30	151
1081003	H/П	H/П	45594	45613	GGCACGGCTTCTATCTCA CA	41	152
1081009	H/П	H/П	48647	48666	CCCTTTACCTCCCCGTGG AC	59	153
1081015	H/П	H/П	49818	49837	GCTTGTCACCCCACCGGG CA	50	154
1081021	H/П	H/П	52720	52739	GCCCCACCTTACAGGTGC CT	39	155
1081027	H/П	H/П	56052	56071	GAGTGGAGACTCATCCCA	33	156
	H/П	H/П	56116	56135	CC		
1081033	H/П	H/П	60112	60131	CACCTGTGTCTCGGCTGA GG	44	157
			60154	60173			
			60246	60265			
1081039	H/П	H/П	60978	60997	AGTGGTGACCAGGCCTCG CT	27	158
1081045	H/П	H/П	65270	65289	GCCCACCCTTACCATCGC CA	35	159
1081051	H/П	H/П	66638	66657	GTCAGGAGCCTATGTCTG GG	29	160
1081057	H/П	H/П	67950	67969	TGGTCCACCCCAGACGAT	23	161

			68546	68565	CC		
1081063	Н/П	Н/П	68042	68061	CACCCTGGATGGTCCACC	37	162
			68363	68382	CT		
1081069	Н/П	Н/П	68508	68527	AAGAGGGTCCACCATGGA	43	163
			68564	68583	TG		
1081075	Н/П	Н/П	68538	68557	CCCAGACGATCCACCCCA GA	64	164
1081081	Н/П	Н/П	70254	70273	CACCGGTATCCCAGTGCC CC	58	165
1081087	Н/П	Н/П	71072	71091	CAGACGCACCGTCACCCA	29	166
			71152	71171	CG		
1081093	Н/П	Н/П	71174	71193	CGTGTGCACACGCGCCCT	21	167
			71294	71313	GC		
1081099	Н/П	Н/П	72851	72870	GGCACACGCCATACCTGG GC	43	168
1081105	Н/П	Н/П	75990	76009	CCCCATGCCCTACTCGG TC	49	169
1081111	Н/П	Н/П	77628	77647	GGTGCCTCTAACATAGAC AC	49	170
1081117	Н/П	Н/П	79139	79158	ACAGCTGTACCCACAGGC GG	52	171
1081123	Н/П	Н/П	83317	83336	CGTCTCTGTATATGCCTG GC	50	172
1081129	Н/П	Н/П	84931	84950	CGGGTTCGCCCTTACTCA TC	42	173
1081135	Н/П	Н/П	87153	87172	GCTGCCCGTATTCTTCCT GA	18	174
1081141	Н/П	Н/П	91137	91156	CGCAGGCATCCCACATCAT GA	89	175
1081147	Н/П	Н/П	93676	93695	TCCGGCCTTCCTGACCAT TC	23	176

**Таблица 3.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
854697	1354	1373	67703	67722	CTGGAGGTTAGATGACCCG CT	48	177
1080687	41	60	4225	4244	CGGACCCGACCCGAGGGA GA	65	178
1080693	79	98	4263	4282	CCGCGCCCCGTCAGGGAG TG	68	179
1080699	127	146	4311	4330	GTTGGTGTAGCCCCGCC GC	85	180
1080705	208	227	16600	16619	GCCGGCGGTGTCCAGGAG CG	36	181
1080711	237	256	16629	16648	ACCTCGGAGTCCAGGTCG CT	43	182
1080717	358	377	52127	52146	GAGCCGCTCCTTGAAGGT GT	36	183
1080723	517	536	55945	55964	GGAGTAGTTCTGCTTTGG GC	ND	184
1080729	594	613	57149	57168	TGGATCGCCCACAGTGTC AT	41	185
1080735	692	711	59173	59192	CGAAGGACACGCGGAAGA TC	34	186
1080741	761	780	59309	59328	TGAACAGGTTCCGCAGCG GC	12	187
1080747	1012	1031	61762	61781	GTCACCGTAGCCCACGGT GG	59	188
1080753	1105	1124	67026	67045	GACGAGCTCCTCGAACTG CA	23	189
1080759	1174	1193	67095	67114	GTGCTTCTCCGTCTGCGC AC	43	190

1080770	1710	1729	72314	72333	ATGCGCTGCCACTGCTCC GG	44	191
1080776	1855	1874	72868	72887	CCGCTTCAGCCCGATGAG GC	40	192
1080782	2163	2182	74795	74814	GAGCCGTTCTCCGTGGGC AG	73	193
1080788	2208	2227	74840	74859	TCGGCCAGTTCAGGACG GG	60	194
1080794	2318	2337	77310	77329	GAGGGTAGCCCTTCACAT AC	24	195
1080800	2474	2493	79388	79407	CCGAGACGATGATCAGCT TG	30	196
1080806	2484	2503	79398	79417	GCCGTCTCTGCCGAGACG AT	ND	197
1080812	2505	2524	79419	79438	AAGTTGTACAGCCCATTG CC	50	198
1080818	2550	2569	79464	79483	TTCAGCTCCTTGCGGGAT CT	22	199
1080824	3017	3036	86534	86553	TGTAGTCCTTCACGAAGG AC	56	200
1080830	3107	3126	86766	86785	ACAGGTCGCCCTCGGTGA TT	48	201
1080836	3433	3452	88378	88397	CCGGCCTGCCTGCTTGGG CG	45	202
1080842	3484	3503	88429	88448	GCGCCGGTACAGGCTGAG GC	41	203
1080848	3536	3555	88481	88500	CCAGGTGCTTCATGCGGT TC	30	204
1080854	3850	3869	94229	94248	CGCTAGTGCCACCGTGTC CT	22	205
1080860	3933	3952	94312	94331	GGCCCTCCCCCGCATGA GG	28	206
1080866	4370	4389	94749	94768	GGACGCACCCCTCTCACA TG	31	207
1080872	4484	4503	94863	94882	GCCCAATGCCCCCTAGAT	27	208

					GC		
1080878	4496	4515	94875	94894	GCACCATCTTCCGCCCAA TG	22	209
1080884	4631	4650	95010	95029	CGGGATCTCGCCTTGCTG AG	37	210
1080890	4700	4719	95079	95098	GACCGTACAAACCAGTAA GG	16	211
1080896	H/П	H/П	90124	90143	TACCCGATTCATGACATC AC	19	212
1080902	H/П	H/П	90130	90149	CAGGTTTACCCGATTCAT GA	21	213
1080908	H/П	H/П	5393	5412	CCCTTAAAGACCATCCGC CC	41	214
1080914	H/П	H/П	7489	7508	CTGGCGGGCCCCACACAT CC	63	215
1080920	H/П	H/П	11384	11403	ATGGATTTTCATCACGGC CT	72	216
1080926	H/П	H/П	16248	16267	GCGCACCCTCCTCCCTG AT	88	217
1080932	H/П	H/П	17509	17528	CCTGCCGTACCCTACACG CT	38	218
1080938	H/П	H/П	18670	18689	CGGCACACAACCCATGTG CC	93	219
1080944	H/П	H/П	20551	20570	AGCGGCACTTCCACCTTA CC	ND	220
1080950	H/П	H/П	23042	23061	CCCGACTCCTCCTCGAAC CT	48	221
1080956	H/П	H/П	25372	25391	GTGGCATTCCATGTTGAC CC	38	222
1080962	H/П	H/П	27294	27313	ACCGTGTTTCTACATAAG CC	ND	223
1080968	H/П	H/П	30452	30471	GCTGTTACATCCGCAGTG AG	36	224
1080974	H/П	H/П	31098	31117	CCGTGTATACCTGTCTCC CC	59	225

1080980	Н/П	Н/П	34408	34427	ACAACAAGATCCAGGCAC CG	41	226
1080986	Н/П	Н/П	36386	36405	GGAAGGACAATACCTTCG GC	29	227
1080992	Н/П	Н/П	38458	38477	TGCCCCGGCTCAAACCACC GC	23	228
1080998	Н/П	Н/П	42854	42873	CGCAGCATCCAAACCCAC GG	39	229
1081004	Н/П	Н/П	45699	45718	CGGCACACACTATAGCCT CG	36	230
1081010	Н/П	Н/П	48773	48792	TCCGCCCTGACCATCGCC CC	38	231
1081016	Н/П	Н/П	50478	50497	GGCTCCTATCAATCGAAT CT	ND	232
1081022	Н/П	Н/П	53235	53254	GGACCCTTCTCCCTACGC TG	34	233
1081028	Н/П	Н/П	57238	57257	TGGGTCCCTACTTACTG	23	234
			58128	58147	AG		
1081034	Н/П	Н/П	60113	60132	ACACCTGTGTCTCGGCTG AG	48	235
			60155	60174			
			60247	60266			
1081040	Н/П	Н/П	61142	61161	GCCAGGTCCCAGATGCTA TC	23	236
1081046	Н/П	Н/П	65273	65292	GCAGCCCACCCTTACCAT CG	45	237
1081052	Н/П	Н/П	66668	66687	CCGGTCTTCCAGGCACTC GC	19	238
1081058	Н/П	Н/П	67951	67970	ATGGTCCACCCCAGACGA TC	24	239
			68547	68566			
1081064	Н/П	Н/П	68062	68081	ATGGTCCACCCCAGATGG TC	ND	240
1081070	Н/П	Н/П	68509	68528	CAAGAGGGTCCACCATGG AT	86	241
			68565	68584			
1081076	Н/П	Н/П	68649	68668	CCGGACAGTCTACCCCAG AC	22	242

1081082	Н/П	Н/П	70255	70274	CCACCGGTATCCCAGTGC CC	42	243
1081088	Н/П	Н/П	71073	71092	CCAGACGCACCGTCACCC	48	244
			71153	71172	AC		
1081094	Н/П	Н/П	71350	71369	ACACAGCTCGCCTAACTG CG	99	245
1081100	Н/П	Н/П	74164	74183	GGGCAGAGTGCCTACTGC GC	23	246
1081106	Н/П	Н/П	76774	76793	CCTCGGCATAACACATGG CC	82	247
1081112	Н/П	Н/П	77773	77792	GATCAGACACCCATGCCG GG	37	248
1081118	Н/П	Н/П	80495	80514	TCGGCCGGCCACGCCTTA CT	30	249
1081124	Н/П	Н/П	84304	84323	GACTCCTCTCACACACCG GG	53	250
1081130	Н/П	Н/П	84933	84952	TCCGGGTTTCGCCCTTACT CA	73	251
1081136	Н/П	Н/П	87371	87390	GTGAAGCTGCGATGTTCT GG	22	252
1081142	Н/П	Н/П	91673	91692	ACCCGCTTCCTAACCCCTG CA	38	253
1081148	Н/П	Н/П	95466	95485	GAGTTCTGTGCCACTGCG GG	9	254

**Таблица 4.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080688	42	61	4226	4245	TCGGACCCGACCCGAG	125	255

					GGAG		
1080694	80	99	4264	4283	TCCGCGCCCCGTCAGG GAGT	56	256
1080700	143	162	4327	4346	CAAACCTCGAAGGTCCG GTTG	93	257
1080706	222	241	16614	16633	TCGCTCATCTTGAAGC CGGC	19	258
1080712	238	257	16630	16649	CACCTCGGAGTCCAGG TCGC	42	259
1080718	365	384	52134	52153	ACAGCTTGAGCCGCTC CTTG	38	260
1080724	531	550	55959	55978	GACGAGTCATTGAAGG AGTA	40	261
1080730	595	614	57150	57169	CTGGATCGCCCACAGT GTCA	27	262
1080736	698	717	59179	59198	CCAGGACGAAGGACAC GCGG	47	263
1080742	910	929	60490	60509	CCCCGTGAAAACGAGG CACA	46	264
1080748	1036	1055	61786	61805	CGATGGCCAGATCTTG GGCG	43	265
1080754	1106	1125	67027	67046	AGACGAGCTCCTCGAA CTGC	46	266
1080760	1175	1194	67096	67115	CGTGCTTCTCCGTCTG CGCA	27	267
1080765	1491	1510	70844	70863	TTCACGGCCCAGGCGC GCAG	71	268
1080771	1764	1783	72368	72387	TTGCTGTCACCCATGC GGAT	39	269
1080777	1888	1907	72901	72920	CCCCGGGTTCAGCAGG ATGC	48	270
1080783	2164	2183	74796	74815	CGAGCCGTTCTCCGTG GGCA	30	271
1080789	2210	2229	74842	74861	TGTCGGCCAGTTCAG GACG	85	272



1080795	2319	2338	77311	77330	GGAGGGTAGCCCTTCA CATA	28	273
1080801	2475	2494	79389	79408	GCCGAGACGATGATCA GCTT	36	274
1080807	2486	2505	79400	79419	CGGCCGTCTCTGCCGA GACG	44	275
1080813	2512	2531	79426	79445	CACGATGAAGTTGTAC AGCC	28	276
1080819	2689	2708	80708	80727	GTCCGCATAGATGATG CCAC	15	277
1080825	3018	3037	86535	86554	ATGTAGTCCTTCACGA AGGA	38	278
1080831	3114	3133	86773	86792	CGGATCCACAGGTCGC CCTC	25	279
1080837	3458	3477	88403	88422	GGCTGATCCACTCCGC GGCC	53	280
1080843	3522	3541	88467	88486	CGGTTCTTCACCAGCT CGGA	45	281
1080849	3663	3682	94042	94061	GGGTCGGAGCGGATGA GATA	29	282
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCAC CGTG	22	283
1080861	3934	3953	94313	94332	TGGCCCTCCCCCGCA TGAG	43	284
1080867	4371	4390	94750	94769	GGGACGCACCCCTCTC ACAT	32	285
1080873	4486	4505	94865	94884	CCGCCAATGCCCCCT AGAT	53	286
1080879	4497	4516	94876	94895	TGCACCATCTTCCGCC CAAT	34	287
1080885	4632	4651	95011	95030	CCGGGATCTCGCCTTG CTGA	46	288
1080891	4702	4721	95081	95100	CTGACCGTACAAACCA GTAA	25	289
1080897	H/Π	H/Π	90125	90144	TTACCCGATTCATGAC	38	290

					ATCA		
1080903	H/П	H/П	90131	90150	CCAGGTTTACCCGATT CATG	26	291
1080909	H/П	H/П	6181	6200	GGTTCTGACCACGCTG TTGC	79	292
1080915	H/П	H/П	7601	7620	AAGATGCCCATTTAAC CGGG	84	293
1080921	H/П	H/П	11439	11458	AACTTGGAACCTCTAC CTGG	71	294
1080927	H/П	H/П	16963	16982	CCTCCGCGCCCCAAGT CGGG	33	295
1080933	H/П	H/П	17641	17660	CCTGACCATTTTCAAC CTCG	33	296
1080939	H/П	H/П	19044	19063	TGTCCTATAGACACCA ACAC	61	297
1080945	H/П	H/П	21696	21715	ACGAAGCTTCCTCTTG CCTG	51	298
1080951	H/П	H/П	24071	24090	GACACCGTTCACATGT GATG	30	299
1080957	H/П	H/П	25510	25529	CCTTCGGGAGCCACAC GCTC	61	300
1080963	H/П	H/П	28340	28359	GGGTACGGCCTCATCC AGGT	45	301
1080969	H/П	H/П	30456	30475	GGTGGCTGTTACATCC GCAG	38	302
1080975	H/П	H/П	31586	31605	GTAACGAACCACCACC AGCC	68	303
1080981	H/П	H/П	34524	34543	AGCCCACACGCCATAC AGTT	74	304
1080987	H/П	H/П	36895	36914	CTGCAGGGCCCTTCAC CGCG	45	305
1080993	H/П	H/П	38783	38802	CCCGCGGCCCTTACC TCTG	39	306
1080999	H/П	H/П	43235	43254	CCCGATATAGCCCTAG CTGA	55	307

1081005	Н/П	Н/П	46620	46639	GCCCCGTCCCTACACG GCTG	55	308
1081011	Н/П	Н/П	48803	48822	GGCCACTCCTCCTAGG CGGG	47	309
1081017	Н/П	Н/П	50894	50913	AGTCGGCTGCCTTAGC CCTC	38	310
1081023	Н/П	Н/П	55659	55678	AGGGTACATCCCACAT CTGC	17	311
1081029	Н/П	Н/П	58506	58525	ACCTGGTTTTCCCCCA CGGA	48	312
1081035	Н/П	Н/П	60114	60133	CACACCTGTGTCTCGG CTGA	45	313
			60156	60175			
			60248	60267			
1081041	Н/П	Н/П	61207	61226	CGGCACAGCCAGACAA GCGC	43	314
1081047	Н/П	Н/П	65470	65489	CGGAGGATACATATCT GCTG	33	315
1081053	Н/П	Н/П	67263	67282	GGGACTTGCCAAGCAG TCCT	72	316
			67384	67403			
1081059	Н/П	Н/П	67955	67974	CTGAATGGTCCACCCC AGAC	52	317
			68094	68113			
1081065	Н/П	Н/П	68143	68162	ATCCACCCTGGATGGT CCAC	34	318
			68366	68385			
1081071	Н/П	Н/П	68513	68532	CACCCAAGAGGGTCCA CCAT	85	319
			68569	68588			
1081077	Н/П	Н/П	68940	68959	GGA ACTCTACCTTCAG CCCG	55	320
1081083	Н/П	Н/П	70954	70973	CAGATACACCATCACC CACG	87	321
1081089	Н/П	Н/П	71076	71095	GCCCCAGACGCACCGT CACC	26	322
			71156	71175			
1081095	Н/П	Н/П	71738	71757	GGTGGACCTTCCATCG CTCC	30	323
1081101	Н/П	Н/П	74408	74427	GGTTGGCTGATTCTGG GCTC	38	324

1081107	Н/П	Н/П	76923	76942	GGACTTAGCCCCATCA GGGC	19	325
1081113	Н/П	Н/П	78059	78078	GTGACCTGACAATTGA CCCC	67	326
1081119	Н/П	Н/П	81776	81795	GACCAACTGACCATGC CAGG	53	327
1081125	Н/П	Н/П	84520	84539	CGGATGAGCCCTTCCT GAGC	60	328
1081131	Н/П	Н/П	85101	85120	GGGTCATTCTTCAGCG GAGG	50	329
1081137	Н/П	Н/П	88514	88533	GTGTGCCCTTACCGTA GCCG	34	330
1081143	Н/П	Н/П	91674	91693	AACCCGCTTCCTAACC CTGC	76	331
1081149	Н/П	Н/П	96183	96202	TGCGACTCCCCCATGG TGCC	72	332

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080689	45	64	4229	4248	AGCTCGGACCCGACCC GAGG	97	333
1080695	81	100	4265	4284	GTCCGCGCCCCGTCAG GGAG	76	334
1080701	146	165	4330	4349	CGTCAAACCTCGAAGGT CCGG	102	335
1080707	223	242	16615	16634	GTCGCTCATCTTGAAG CCGG	25	336
1080713	327	346	52096	52115	TAGAACTCCACCTGGA	36	337

					CCCT		
1080719	417	436	52950	52969	GAGAAGTTGAACAGCC GGAT	48	338
1080725	535	554	55963	55982	GGAGGACGAGTCATTG AAGG	45	339
1080731	597	616	57152	57171	ACCTGGATCGCCCACA GTGT	31	340
1080737	706	725	59187	59206	GATCATCTCCAGGACG AAGG	43	341
1080743	928	947	61678	61697	GTGCTGGATGCCGCAG GTCC	33	342
1080749	1066	1085	61816	61835	CACGCAGATCATGATG ACCA	55	343
1080755	1114	1133	67035	67054	CCAGAGGTAGACGAGC TCCT	33	344
1080761	1210	1229	67131	67150	AAGGTCGATCTTGAGG GAGC	36	345
1080766	1493	1512	70846	70865	CCTTCACGGCCCAGGC GCGC	43	346
1080772	1776	1795	72380	72399	TCGCGGAAGAACTTGC TGTC	50	347
1080778	1954	1973	72967	72986	CGAGTTCTCCTCCTTG GTGA	39	348
1080784	2175	2194	74807	74826	CGCCGGCTGCCCCGAGC CGTT	54	349
1080790	2213	2232	74845	74864	AGCTGTGCGCCAGTTC CAGG	56	350
1080796	2454	2473	79368	79387	TTCTTGAACCCGTAGG CCTT	44	351
1080802	2476	2495	79390	79409	TGCCGAGACGATGATC AGCT	31	352
1080808	2490	2509	79404	79423	TTGCCGGCCGTCTCTG CCGA	46	353
1080814	2518	2537	79432	79451	CAGTGGCACGATGAAG TTGT	44	354

1080820	2696	2715	80715	80734	CCAGGTTGTCCGCATA GATG	33	355
1080826	3020	3039	86537	86556	TCATGTAGTCCTTCAC GAAG	67	356
1080832	3117	3136	86776	86795	GTGCGGATCCACAGGT CGCC	41	357
1080838	3459	3478	88404	88423	TGGCTGATCCACTCCG CGGC	37	358
1080844	3523	3542	88468	88487	GCGGTTCTTCACCAGC TCGG	18	359
1080850	3732	3751	94111	94130	TTGCAGGACGACAGCT TGTG	50	360
1080856	3859	3878	94238	94257	CCAGGGTCACGCTAGT GCCA	25	361
1080862	4032	4051	94411	94430	GTTGCGGTACATCTGT GTAA	8	362
1080868	4414	4433	94793	94812	CCTTCAGAAAGGTCCT CGGC	29	363
1080874	4491	4510	94870	94889	ATCTTCCGCCCAATGC CCCC	42	364
1080880	4498	4517	94877	94896	ATGCACCATCTTCCGC CCAA	27	365
1080886	4634	4653	95013	95032	GCCCCGGGATCTCGCCT TGCT	28	366
1080892	4703	4722	95082	95101	GCTGACCGTACAAACC AGTA	14	367
1080898	H/Π	H/Π	90126	90145	TTTACCCGATTCATGA CATC	46	368
1080904	H/Π	H/Π	2853	2872	CCCCAGATCGCCAGCC CGTC	76	369
1080910	H/Π	H/Π	6210	6229	GCACCAAGACCTATGG ACTC	87	370
1080916	H/Π	H/Π	8477	8496	GGCGACGGTGCCAAGG AGGA	64	371
1080922	H/Π	H/Π	12789	12808	GAGCGCATCACTATTT	88	372

					TCTC		
1080928	H/П	H/П	17266	17285	TGGGCTCATCCTGTTG GTCC	35	373
1080934	H/П	H/П	17803	17822	TAGAATATTCCATTCC CCGC	35	374
1080940	H/П	H/П	19220	19239	CTCATCCTATAGACAC	37	375
			19266	19285	CAAC		
1080946	H/П	H/П	22380	22399	ACTTCCCCGACCAGCT GAGA	68	376
1080952	H/П	H/П	24243	24262	GCGGGATTTCGCCCTCT CAGG	18	377
1080958	H/П	H/П	26459	26478	CCCTCGCCGACCACTG GCCT	24	378
1080964	H/П	H/П	28499	28518	CAGGTTCTACCTACCA AGGG	28	379
1080970	H/П	H/П	30784	30803	ATCACCATAACCAGAC CCGG	35	380
1080976	H/П	H/П	31773	31792	TGCAACATTTTCAAGC CTCG	24	381
1080982	H/П	H/П	34618	34637	GCAATGGAAGCCACAC TCGA	44	382
1080988	H/П	H/П	37260	37279	GCGCTCCCGATACCTG CCCT	39	383
1080994	H/П	H/П	39863	39882	TTGACCTTAGCCTCAA CCGC	65	384
1081000	H/П	H/П	43695	43714	TCGGCCTACGCCAGGC TCTC	57	385
1081006	H/П	H/П	46984	47003	GGGCGCAGCCACACAC TCGC	28	386
1081012	H/П	H/П	49047	49066	GGGTGACTTCCCAACT GGCT	41	387
1081018	H/П	H/П	51273	51292	TGGCTCACCTACCGTG GCCA	77	388
1081024	H/П	H/П	55801	55820	GGGCTAACCCCCACAT CAGA	38	389

1081030	Н/П	Н/П	58944	58963	CTGTGAGGTGCCATCC CGGG	68	390
1081036	Н/П	Н/П	60146	60165	TCTCGGCTGAGGCCCA CGGG	38	391
			60192	60211			
			60284	60303			
1081042	Н/П	Н/П	63494	63513	GGTGAGATTTACGGAT TGGG	29	392
1081048	Н/П	Н/П	65546	65565	ACAATCTCCCCAAAG CGGC	23	393
1081054	Н/П	Н/П	67914	67933	CCCGGACGATCCACCC TGGA	45	394
1081060	Н/П	Н/П	67956	67975	CCTGAATGGTCCACCC CAGA	52	395
			68095	68114			
1081066	Н/П	Н/П	68154	68173	CACCCTAGACAATCCA CCCT	53	396
1081072	Н/П	Н/П	68515	68534	TCCACCCAAGAGGGTC CACC	29	397
			68571	68590			
1081078	Н/П	Н/П	69277	69296	ATGGCCTACGCCCTTG CCCT	48	398
1081084	Н/П	Н/П	71037	71056	TGCCCCAGACGCACCG TCAC	32	399
			71077	71096			
			71157	71176			
1081090	Н/П	Н/П	71165	71184	ACGCGCCCTGCCCCAG ACGC	34	400
			71285	71304			
1081096	Н/П	Н/П	71768	71787	GACCTCAACCCCCTAC TTGG	82	401
1081102	Н/П	Н/П	74644	74663	CGGCGAGTTCCCAGAG CTCA	43	402
1081108	Н/П	Н/П	77143	77162	CCGTTCTTCCCTTAAC CACC	38	403
1081114	Н/П	Н/П	78693	78712	CCGGCCACAGATTATA ACCC	60	404
1081120	Н/П	Н/П	81784	81803	GGAGTTCTGACCAACT GACC	63	405
1081126	Н/П	Н/П	84783	84802	GCATCCAGAATTCCAG	32	406



					CCGT		
1081132	Н/П	Н/П	86404	86423	GCTCGCCACCCCTCAT GCAT	42	407
1081138	Н/П	Н/П	88517	88536	GCCGTGTGCCCTTACC GTAG	40	408
1081144	Н/П	Н/П	91686	91705	TGCTCGCCCCCAACC CGCT	48	409
1081150	Н/П	Н/П	96608	96627	GGGAGGATTCACAGGC CGCT	41	410

**Таблица 6.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO
1080690	46	65	4230	4249	CAGCTCGGACCCGACCCG AG	74	411
1080696	121	140	4305	4324	GTAGCCCCCGCCGCGCGC CT	53	412
1080702	191	210	16583	16602	GCGCGCCGTCCCCGCGC AG	76	413
1080708	225	244	16617	16636	AGGTCGCTCATCTTGAAG CC	47	414
1080714	328	347	52097	52116	GTAGAACTCCACCTGGAC CC	46	415
1080720	457	476	52990	53009	GACGCGCACAATGTAGAG CA	40	416
1080726	547	566	55975	55994	CCAGTTGATCTCGGAGGA CG	50	417
1080732	611	630	58869	58888	TTATGGCCACGATGACCT GG	52	418

1080738	708	727	59189	59208	TTGATCATCTCCAGGACG AA	71	419
1080744	948	967	61698	61717	TTCTCGCCCGCCCGCTCC AG	66	420
1080750	1067	1086	61817	61836	CCACGCAGATCATGATGA CC	57	421
1080756	1123	1142	67044	67063	CCGCTCCATCCAGAGGTA GA	52	422
1080762	1214	1233	67135	67154	TGAGAAGGTCGATCTTGA GG	75	423
1080767	1494	1513	70847	70866	TCCTTCACGGCCCAGGCG CG	49	424
1080773	1778	1797	72382	72401	ACTCGCGGAAGAACTTGC TG	45	425
1080779	1955	1974	72968	72987	CCGAGTTCTCCTCCTTGG TG	26	426
1080785	2176	2195	74808	74827	CCGCCGGCTGCCCCGAGCC GT	40	427
1080791	2261	2280	74893	74912	CCTCATCCTCCGACTGGT CG	38	428
1080797	2455	2474	79369	79388	GTTCTTGAACCCGTAGGC CT	35	429
1080803	2477	2496	79391	79410	CTGCCGAGACGATGATCA GC	34	430
1080809	2502	2521	79416	79435	TTGTACAGCCCATTGCCG GC	46	431
1080815	2519	2538	79433	79452	GCAGTGGCACGATGAAGT TG	61	432
1080821	2954	2973	86062	86081	CGGCGGCGAACGGCAGGC GG	27	433
1080827	3037	3056	86554	86573	CAGCCGGGTGATGGTGAT CA	52	434
1080833	3118	3137	86777	86796	CGTGCGGATCCACAGGTC GC	44	435
1080839	3461	3480	88406	88425	GCTGGCTGATCCACTCCG	53	436

					CG		
1080845	3524	3543	88469	88488	TGCGGTTCTTCACCAGCT CG	48	437
1080851	3840	3859	94219	94238	ACCGTGTCTCCTCACACGCT CC	19	438
1080857	3861	3880	94240	94259	CCCCAGGGTCACGCTAGT GC	25	439
1080863	4033	4052	94412	94431	AGTTGCGGTACATCTGTG TA	23	440
1080869	4456	4475	94835	94854	GGACAGTTCAGTGTGAAG TA	47	441
1080875	4492	4511	94871	94890	CATCTTCCGCCCAATGCC CC	42	442
1080881	4501	4520	94880	94899	GAAATGCACCATCTTCCG CC	39	443
1080887	4641	4660	95020	95039	AGCCGCCGCCCGGGATCT CG	55	444
1080893	4704	4723	95083	95102	CGCTGACCGTACAAACCA GT	39	445
1080899	H/П	H/П	90127	90146	GTTTACCCGATTCATGAC AT	38	446
1080905	H/П	H/П	3435	3454	GGAGAACTGCGATTTCTG TC	88	447
1080911	H/П	H/П	6282	6301	CCCCTCTGAACCATAGCA CC	91	448
1080917	H/П	H/П	8832	8851	AATGACCAACTCACTGGC	40	449
			37276	37295	GC		
1080923	H/П	H/П	12935	12954	CGCGGGAGCCCCAAACCC AC	63	450
1080929	H/П	H/П	17285	17304	AGCGGATGAATTATTCCC AT	30	451
1080935	H/П	H/П	17804	17823	GTAGAATATTCCATTCCC CG	32	452
1080941	H/П	H/П	19315	19334	TGTCCCATCCTATAGACA CC	47	453

1080947	Н/П	Н/П	22762	22781	CACTCACGCCTTCACGCA GA	52	454
1080953	Н/П	Н/П	24432	24451	TGGTGGCTTCCTGACGCG GA	48	455
1080959	Н/П	Н/П	26473	26492	CAGACTGGCCACGCCCCT CG	56	456
1080965	Н/П	Н/П	29889	29908	CACTCGCCTTTTTAGAGC CC	44	457
1080971	Н/П	Н/П	30872	30891	TCTCAGATTCACAATCCC GG	30	458
1080977	Н/П	Н/П	32351	32370	CCCCCTCGCCACGCATGG TT	28	459
1080983	Н/П	Н/П	34970	34989	GCCGGAATCCTCACCCCTT AG	38	460
1080989	Н/П	Н/П	37589	37608	CCGGCCCGCCCCAAACTC AC	54	461
1080995	Н/П	Н/П	40432	40451	CGTGAGATCCACACTCCA GA	36	462
1081001	Н/П	Н/П	44414	44433	GGTGACAACCACACTCGA GG	32	463
1081007	Н/П	Н/П	47083	47102	GGGAACATCGCCATTCCC AG	78	464
1081013	Н/П	Н/П	49373	49392	CCACCGGGCCCTAAAAGC AT	83	465
1081019	Н/П	Н/П	52235	52254	TTCGCCATCGCCAGGCTT GC	40	466
1081025	Н/П	Н/П	56008	56027	CGCCTGGCTATTGGGAGC TG	40	467
			56072	56091			
1081031	Н/П	Н/П	59374	59393	GCCCCGGCTTACAATCAT GT	63	468
1081037	Н/П	Н/П	60147	60166	GTCTCGGCTGAGGCCAC GG	30	469
			60193	60212			
			60285	60304			
1081043	Н/П	Н/П	64874	64893	ATGGCCATACCCATCGAT GC	22	470

1081049	Н/П	Н/П	65596	65615	AAGCAGCCCCAGGGATTG CG	28	471
1081055	Н/П	Н/П	67917	67936	CACCCCGGACGATCCACC CT	52	472
1081061	Н/П	Н/П	67958	67977	ACCCTGAATGGTCCACCC CA	49	473
			68097	68116			
1081067	Н/П	Н/П	68342	68361	GAGATCCATCCCAGATGG TT	58	474
1081073	Н/П	Н/П	68516	68535	GTCCACCCAAGAGGGTCC AC	29	475
			68572	68591			
1081079	Н/П	Н/П	69658	69677	GGTGGAGACCCACCTAG GT	46	476
1081085	Н/П	Н/П	71038	71057	CTGCCCCAGACGCACCGT CA	21	477
			71078	71097			
			71158	71177			
1081091	Н/П	Н/П	71166	71185	CACGCGCCCTGCCCCAGA CG	73	478
			71286	71305			
1081097	Н/П	Н/П	72438	72457	CCGGCCTTACTTCTTGTG GG	66	479
1081103	Н/П	Н/П	74938	74957	GCACTCACTCTACCACGG AG	79	480
1081109	Н/П	Н/П	77306	77325	GTAGCCCTTCACATACCT GG	64	481
1081115	Н/П	Н/П	78899	78918	GTGGTTCATTCCAGACTG GA	42	482
1081121	Н/П	Н/П	81950	81969	GTCCCTTGTC AATACAAG GA	59	483
1081127	Н/П	Н/П	84926	84945	TCGCCCTTACTCATCAGT GG	50	484
1081133	Н/П	Н/П	86428	86447	AGGTCCATACCCACCGG CC	39	485
1081139	Н/П	Н/П	89027	89046	GGTCCCCACCAGTCTTGT TC	49	486
1081145	Н/П	Н/П	91719	91738	TCCGACCTTTACTCCAGG CC	21	487

1081151	Н/П	Н/П	96762	96781	CGGGTGCTCCСТАААССТ GG	71	488
---------	-----	-----	-------	-------	--------------------------	----	-----

**Таблица 7.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	24	283
1337234	Н/П	Н/П	18642	18661	ACAGCACGCCAAGACCGC TA	28	489
1337247	Н/П	Н/П	22973	22992	CGTGCCCCACCCTCACCT TT	33	490
1337271	Н/П	Н/П	25733	25752	ACTGGCAGAATCATCAGT AA	49	491
1337272	Н/П	Н/П	31118	31137	AGCGAACTTAATTATATC TC	31	492
1337277	Н/П	Н/П	67945	67964	CACCCAGACGATCCACC CT	51	493
1337307	Н/П	Н/П	48755	48774	CCACACTCCACTCCAAGG CA	31	494
1337319	Н/П	Н/П	19177	19196	CTCCCATCCTATACACAC CA	41	495
1337323	Н/П	Н/П	47075	47094	CGCCATTCCCAGAGTCCA CA	31	496
1337325	Н/П	Н/П	66012	66031	GCSTTGCCACACAAAACA GT	43	497
1337327	Н/П	Н/П	87839	87858	AGCACATCCTGGCCTTGC CC	12	498
1337332	Н/П	Н/П	54378	54397	GGTTCTGCCCTCTTCTGA	9	499

					CC		
1337337	H/П	H/П	19881	19900	GACTCACCCAACCCTACC AT	58	500
1337378	H/П	H/П	42262	42281	CCACACGCAACAAAGGCA CC	40	501
1337473	H/П	H/П	33706	33725	GATGACGGTCCCATGCTG AT	30	502
1337479	H/П	H/П	44857	44876	CTCTCACACCTCTAAGAG CC	68	503
1337515	H/П	H/П	40232	40251	GCGAGGCCACCCATGTGA AA	48	504
1337557	H/П	H/П	31679	31698	AGCTGAACCACCCACAGA GA	61	505
1337565	H/П	H/П	73927	73946	CACCGTGTAACAACACCC CA	36	506
1337570	H/П	H/П	22293	22312	ACCGCAACCCTTCTGCT TG	32	507
1337582	H/П	H/П	18187	18206	CTGCCGTTTTCAAGAATT AA	28	508
1337624	H/П	H/П	34958	34977	ACCCTTAGCCCTCATCAG GA	45	509
1337658	H/П	H/П	17714	17733	GACTCTAGTTACAAACAT GA	30	510
1337674	H/П	H/П	48074	48093	ACGATCCATTTTCCCCTG CA	28	511
1337696	H/П	H/П	86209	86228	AGAGGGAGTCCTATCATT CA	32	512
1337729	H/П	H/П	29630	29649	CCTGGTGCCACACCTCCC TT	31	513
1337790	H/П	H/П	37484	37503	CCTCCATGCACCCGTGCC AC	31	514
1337831	H/П	H/П	62061	62080	TCACGGGACTCCATCATT AC	37	515
1337853	H/П	H/П	76382	76401	CGGACACACAACATACGC AA	61	516

1337856	Н/П	Н/П	32675	32694	GTTTTAAGCACACCCATCC CG	57	517
1337871	Н/П	Н/П	93318	93337	CTTCATAGCAACCCATGC CT	36	518
1337874	Н/П	Н/П	68280	68299	CACCCTGGACAGTCTACC CT	43	519
1337896	Н/П	Н/П	62937	62956	GAAAGCCACACACAACCTG GC	27	520
1337952	Н/П	Н/П	81978	81997	GGCAGGCCCTTCCCTCT CA	36	521
1337988	Н/П	Н/П	55656	55675	GTACATCCCACATCTGCG GG	21	522
1337990	Н/П	Н/П	24539	24558	GGCATAAACACACTTACA CC	35	523
1338022	Н/П	Н/П	21423	21442	CCCCGACATACACAGCA TC	40	524
1338028	Н/П	Н/П	39245	39264	ACCAGCCCAAGCATACCC CA	43	525
1338062	Н/П	Н/П	27209	27228	GGAGTACTCTCCACAGAC CC	23	526
1338153	Н/П	Н/П	78619	78638	GGAGGTCCCCCTCCGTGGC CG	53	527
1338221	Н/П	Н/П	89346	89365	GCCCATGGCTTCATCAAC GG	24	528
1338284	Н/П	Н/П	82786	82805	GAACACAGAATCCTGTGA AC	51	529
1338312	Н/П	Н/П	53236	53255	GGGACCCTTCTCCCTACG CT	14	530
1338327	Н/П	Н/П	71160	71179	CCCTGCCCCAGACGCACC GT	26	531
1338371	Н/П	Н/П	75708	75727	TTGACCCACCCCAGAGG CA	56	532
1338380	Н/П	Н/П	58395	58414	ACCCAGTCATGAACTAGG TC	25	533
1338411	Н/П	Н/П	68885	68904	GCCCCGTTCCTATTTTGA	64	534



					GC		
1338472	H/П	H/П	43184	43203	TCTACTCTGCCCAAGGCC CT	52	535
1338475	3837	3856	94216	94235	GTGTCCTCACACGCTCCT CC	15	536
1338539	H/П	H/П	77536	77555	CCTTGCAGAATTCTTGCA GC	41	537
1338584	H/П	H/П	87032	87051	TAGCAAAGCTGATCTAGC CC	16	538
1338668	H/П	H/П	45674	45693	AGACGCATCCATTTCTC CA	28	539
1338714	H/П	H/П	50484	50503	GGCACTGGCTCCTATCAA TC	21	540
1338732	H/П	H/П	30479	30498	GGGCTTTTCCCAGGCAGG CC	30	541
1338757	H/П	H/П	40855	40874	TAATCAGCTCCCAATCCC TC	59	542
1338790	H/П	H/П	92433	92452	CTGTGTCCACACCTGCGG GA	30	543
1338877	4746	4765	95125	95144	CTTCATGCCTCCAGAATG CA	28	544
1338944	H/П	H/П	51865	51884	TGAAGATTCTCCCCGCA GC	59	545
1338988	H/П	H/П	49201	49220	ACCAGACCCCAGAATCTC CT	42	546
1339065	H/П	H/П	84233	84252	ACCAGCAGCATCCTTAAT AA	48	547
1339137	H/П	H/П	72442	72461	CAGCCCGGCCTTACTTCT TG	38	548
1339151	H/П	H/П	27805	27824	CCCAGGCAAACCGCCCAG CA	20	549
1339156	H/П	H/П	91716	91735	GACCTTTACTCCAGGCCT CA	13	550
1339160	H/П	H/П	90703	90722	ACGAAGGTCACCATCCAC CT	19	551

1339168	Н/П	Н/П	23662	23681	TTGGACACCATCCCGGGC CT	16	552
1339180	4265	4284	94644	94663	CAGAGTGCAGAACAGCAG CC	41	553
1339217	Н/П	Н/П	69820	69839	GCCCTGTTCTCTGAAGCA AC	26	554
1339277	Н/П	Н/П	65182	65201	ATCACTGTCCCAATCACC CC	58	555
1339289	4507	4526	94886	94905	TCCATGGAAATGCACCAT CT	23	556
1339330	Н/П	Н/П	60779	60798	GGGCCAGTCCCCTTCTCT AC	21	557
1339365	Н/П	Н/П	36572	36591	CAAGAGAACATCTGTGCC GT	32	558
1339417	Н/П	Н/П	57078	57097	CAGTAGGGCACCACAGCC AC	67	559
1339423	Н/П	Н/П	58942	58961	GTGAGGTGCCATCCCGGG CA	29	560
1339454	Н/П	Н/П	85145	85164	GGCGGTACATCCACGGGC TC	39	561
1339481	Н/П	Н/П	56447	56466	GGTGCCTTCCTTTGCCGT AA	13	562
1339523	Н/П	Н/П	20544	20563	CTTCCACCTTACCCAGAC CT	37	563
1339569	Н/П	Н/П	32356	32375	GTGGTCCCCCTCGCCACG CA	26	564
1339621	Н/П	Н/П	79249	79268	AGACCCCTCACCAAACAT CC	51	565

**Таблица 8.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КЧНТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	385 4	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCAC CGTG	30	283
1337226	Н/П	Н/П	37418	37437	CGGCAGGTCCCTGACA GGCA	12	566
1337228	Н/П	Н/П	93317	93336	TTCATAGCAACCCATG CCTA	59	567
1337243	Н/П	Н/П	57076	57095	GTAGGGCACCACAGCC ACTA	56	568
1337267	Н/П	Н/П	56391	56410	GAGACGGGCTTCCTTG CATC	27	569
1337329	Н/П	Н/П	60574	60593	GCATCTGTATCCCCTC GCCC	12	570
1337365	Н/П	Н/П	82776	82795	TCCTGTGAACTTCCTC CCCT	55	571
1337400	Н/П	Н/П	50482	50501	CACTGGCTCCTATCAA TCGA	50	572
1337409	Н/П	Н/П	68260	68279	AGATGGTCCACCCCAC ATGA	44	573
1337462	Н/П	Н/П	34887	34906	CCAGGGCTGACCCTTG GACT	47	574
1337506	Н/П	Н/П	76381	76400	GGACACACAACATACG CAAC	69	575
1337528	Н/П	Н/П	73718	73737	CCATGGGCCTCCACCT GCTC	62	576
1337575	Н/П	Н/П	90700	90719	AAGGTCACCATCCACC TGGC	18	577
1337595	Н/П	Н/П	49164	49183	CAGCACGGCCTCCCCG AGCT	35	578

1337598	Н/П	Н/П	51825	51844	AGTCTGGGCCCTCCAG GCCG	55	579
1337622	Н/П	Н/П	19121	19140	ACACACCAACACCACA	22	580
			19165	19184	GGGC		
1337673	Н/П	Н/П	68884	68903	CCCCTGTTCTATTTTG AGCC	42	581
1337677	Н/П	Н/П	67941	67960	CCAGACGATCCACCCT AAAT	51	582
1337684	Н/П	Н/П	22968	22987	CCCACCCTCACCTTTG GGTC	50	583
1337708	Н/П	Н/П	91714	91733	CCTTTACTCCAGGCCT CAGT	76	584
1337816	Н/П	Н/П	27208	27227	GAGTACTCTCCACAGA CCCC	35	585
1337925	Н/П	Н/П	29628	29647	TGGTGCCACACCTCCC TTCA	46	586
1337956	Н/П	Н/П	78566	78585	ACTGGAAACCATCCAC AGAT	56	587
1337975	Н/П	Н/П	54376	54395	TTCTGCCCTCTTCTGA CCTA	23	588
1338018	Н/П	Н/П	93878	93897	CACAGGTGCTACTCAC ACAA	53	589
1338027	474 5	4764	95124	95143	TTCATGCCTCCAGAAT GCAT	31	590
1338042	Н/П	Н/П	18184	18203	CCGTTTTCAAGAATTA ACCA	19	591
1338060	Н/П	Н/П	43150	43169	GAGGAAGCCACCACCT GTCA	49	592
1338124	Н/П	Н/П	17646	17665	TGTGTCCTGACCATTT TCAA	26	593
1338160	Н/П	Н/П	42252	42271	CAAAGGCACCCCCTTA TCTC	66	594
1338161	Н/П	Н/П	22247	22266	GAGAGAAGCCTCTCTC TGTT	44	595
1338269	Н/П	Н/П	75543	75562	ACTTGGCCCCAACCT	39	596

					AGGC		
1338324	H/П	H/П	62935	62954	AAGCCACACACAACCTG GCTT	66	597
1338369	H/П	H/П	58383	58402	ACTAGGTCACCCACCC AGGA	52	598
1338422	H/П	H/П	55655	55674	TACATCCCACATCTGC GGGA	23	599
1338464	H/П	H/П	87027	87046	AAGCTGATCTAGCCCA GGTC	28	600
1338477	H/П	H/П	66011	66030	CCTTGCCACACAAAAC AGTT	53	601
1338483	H/П	H/П	85116	85135	CCGTGGCCAACTCTCG GGTC	50	602
1338523	H/П	H/П	47069	47088	TCCCAGAGTCCACACC CGGC	38	603
1338533	H/П	H/П	53183	53202	TGGCTTTTTCCATCCT GGGA	8	604
1338553	H/П	H/П	71083	71102	GCATCCTGCCCCAGAC GCAC	32	605
1338579	H/П	H/П	40139	40158	GCTACAGCTCCCATGC TGCA	41	606
1338676	H/П	H/П	31675	31694	GAACCACCCACAGAGA GGCC	43	607
1338677	H/П	H/П	92432	92451	TGTGTCCACACCTGCG GGAT	29	608
1338698	450 3	4522	94882	94901	TGGAAATGCACCATCT TCCG	22	609
1338706	H/П	H/П	39169	39188	GGCTTCGGCCTCACTC ACCT	32	610
1338721	H/П	H/П	58927	58946	GGGCAGGCACTCACTT TGTA	67	611
1338726	H/П	H/П	23651	23670	CCCGGGCCTTTCCTGC TCCA	31	612
1338753	H/П	H/П	21375	21394	GAAGCCGCACCTCCAC TGCC	46	613

1338771	H/П	H/П	32673	32692	TTTAAGCACACCATCC CGGA	65	614
1338793	H/П	H/П	48754	48773	CACACTCCACTCCAAG GCAA	74	615
1338825	H/П	H/П	27739	27758	GCTGAGGGTCCCAAAC CCAG	35	616
1338845	H/П	H/П	72437	72456	CGGCCTTACTTCTTGT GGGC	50	617
1338852	H/П	H/П	45673	45692	GACGCATCCATTTCTT CCAC	31	618
1338905	H/П	H/П	36489	36508	AGGATCTTCGCAACTT GCTG	38	619
1338915	H/П	H/П	79245	79264	CCCTCACCAAACATCC CCCC	84	620
1338943	H/П	H/П	32279	32298	ATTTGGCCCACCACAC ACGG	66	621
1338969	H/П	H/П	87774	87793	AGCCCTGATCCCTCTT GCAA	19	622
1338983	426 4	4283	94643	94662	AGAGTGCAGAACAGCA GCCC	24	623
1339093	H/П	H/П	65181	65200	TCACTGTCCCAATCAC CCCC	69	624
1339109	H/П	H/П	40854	40873	AATCAGCTCCCAATCC CTCC	82	625
1339133	H/П	H/П	33704	33723	TGACGGTCCCATGCTG ATCA	37	626
1339167	H/П	H/П	48034	48053	GCGATCTGTCTTCACG AGTC	33	627
1339170	H/П	H/П	25732	25751	CTGGCAGAATCATCAG TAAC	74	628
1339194	H/П	H/П	31117	31136	GCGAACTTAATTATAT CTCC	16	629
1339212	H/П	H/П	89345	89364	CCCATGGCTTCATCAA CGGA	46	630
1339228	H/П	H/П	81929	81948	GCAGTGGTTATACTGA	42	631

					ACCT		
1339262	Н/П	Н/П	44846	44865	CTAAGAGCCCTTGTCT GCCA	63	632
1339388	Н/П	Н/П	20528	20547	ACCTGAGACACCCCA TGGC	70	633
1339451	Н/П	Н/П	30453	30472	GGCTGTTACATCCGCA GTGA	16	634
1339467	Н/П	Н/П	69811	69830	TCTGAAGCAACCCCA AGCT	63	635
1339471	Н/П	Н/П	19854	19873	GAAGCAAGCCCTTTG GGCA	30	636
1339491	Н/П	Н/П	62059	62078	ACGGGACTCCATCATT ACCC	15	637
1339558	Н/П	Н/П	18574	18593	GGAGTGAGTCCCAGTG GTTA	56	638
1339564	Н/П	Н/П	86207	86226	AGGGAGTCSTATCATT CAGA	33	639
1339578	Н/П	Н/П	77410	77429	GCCGCCAGCCTTACCT TGTC	80	640
1339626	Н/П	Н/П	24534	24553	AAACACACTTACACCC ATTC	33	641
1339630	Н/П	Н/П	84232	84251	CCAGCAGCATCCTTAA TAAT	61	642

**Таблица 9.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACC GTG	21	283

1337246	Н/П	Н/П	65180	65199	CACTGTCCCAATCACCC CCA	51	643
1337258	Н/П	Н/П	19136	19155	TCCCTCCTGTCCTATAC ACA	56	644
1337259	623	642	58881	58900	CCAGGAAGCTTATTATG GCC	19	645
1337266	Н/П	Н/П	55630	55649	GGTAGCCCCAACCCAAC AGC	17	646
1337417	Н/П	Н/П	92410	92429	GACGGCCTGACACCTGC CCC	25	647
1337494	Н/П	Н/П	30386	30405	CCGCTGGCTCTTTTCTG CCC	34	648
1337654	Н/П	Н/П	81925	81944	TGGTTATACTGAACCTG TTT	28	649
1337688	4500	4519	94879	94898	AAATGCACCATCTTCCG CCC	33	650
1337702	4744	4763	95123	95142	TCATGCCTCCAGAATGC ATC	20	651
1337728	Н/П	Н/П	54372	54391	GCCCTCTTCTGACCTAG ACA	23	652
1337760	Н/П	Н/П	67938	67957	GACGATCCACCCTAAAT GGT	33	653
1337775	Н/П	Н/П	27199	27218	CCACAGACCCTCCTTC TGA	44	654
1337794	Н/П	Н/П	53182	53201	GGCTTTTTCCATCCTGG GAC	14	655
1337801	Н/П	Н/П	68883	68902	CCCTGTTCTATTTTGAG CCT	52	656
1337808	Н/П	Н/П	69810	69829	CTGAAGCAACCCCCAG CTT	65	657
1337819	Н/П	Н/П	22967	22986	CCACCCTCACCTTTGGG TCA	54	658
1337833	Н/П	Н/П	46983	47002	GGCGCAGCCACACTC GCC	47	659
1338021	Н/П	Н/П	29627	29646	GGTGCCACACCTCCCTT	44	660



					CAA		
1338053	H/П	H/П	86206	86225	GGGAGTCCTATCATTCAGAA	38	661
1338129	H/П	H/П	24533	24552	AACACACTTACACCCATTCC	28	662
1338163	H/П	H/П	83786	83805	TGGCAGAGCATCTCACTGAC	58	663
1338193	H/П	H/П	49144	49163	CTGTTGTTCTCCCCTCCGCT	42	664
1338266	H/П	H/П	40138	40157	CTACAGCTCCCATGCTGCAC	51	665
1338292	H/П	H/П	78190	78209	GTGGTTTGCTTTCCTGATCT	24	666
1338314	H/П	H/П	58348	58367	GGCCTGTGCACTCTCCACCC	48	667
1338316	H/П	H/П	40739	40758	TGCAGCACCCATAAGTGGGC	54	668
1338339	H/П	H/П	21372	21391	GCCGCACCTCCACTGCCACA	44	669
1338487	H/П	H/П	90682	90701	GCCTGGGCAGCCATAAAGCC	39	670
1338514	H/П	H/П	85115	85134	CGTGGCCAACCTCTCGGGTCA	76	671
1338561	H/П	H/П	45672	45691	ACGCATCCATTTCCCTCCACA	49	672
1338607	H/П	H/П	79244	79263	CCTCACCAAACATCCCCCGT	72	673
1338672	H/П	H/П	48753	48772	ACACTCCACTCCAAGGC AAC	66	674
1338679	H/П	H/П	32658	32677	CCGGAGGTCCGAAATCCCAA	22	675
1338699	H/П	H/П	77409	77428	CCGCCAGCCTTACCTTG TCC	95	676
1338709	H/П	H/П	18069	18088	GAGAGCCTCCCAGCCACGCA	37	677

1338764	Н/П	Н/П	60573	60592	CATCTGTATCCCCCTCGC CCG	25	678
1338775	Н/П	Н/П	89299	89318	GATGAGCTTCTCTCCAC GCC	36	679
1338803	Н/П	Н/П	34864	34883	GTGAGACCTCTTGATTG CCC	53	680
1338822	Н/П	Н/П	91688	91707	TCTGCTCGCCCCCAAC CCG	58	681
1338867	Н/П	Н/П	44823	44842	AGACAGTTCCTCCCTTG CAA	47	682
1338903	Н/П	Н/П	82775	82794	CCTGTGAACTTCCTCCC CTT	47	683
1338942	Н/П	Н/П	56380	56399	CCTTGCATCTCTCACTG GGC	26	684
1338964	Н/П	Н/П	50481	50500	ACTGGCTCCTATCAATC GAA	25	685
1338992	Н/П	Н/П	31674	31693	AACCACCCACAGAGAGG CCA	45	686
1339024	Н/П	Н/П	71081	71100	ATCCTGCCCCAGACGCA CCG	28	687
1339033	Н/П	Н/П	23650	23669	CCGGGCCTTTCCTGCTC CAA	38	688
1339046	Н/П	Н/П	68257	68276	TGGTCCACCCACATGA TCT	28	689
1339115	Н/П	Н/П	93316	93335	TCATAGCAACCCATGCC TAT	53	690
1339128	Н/П	Н/П	33699	33718	GTCCCATGCTGATCAAG TTC	19	691
1339131	Н/П	Н/П	25730	25749	GGCAGAATCATCAGTAA CAA	36	692
1339173	Н/П	Н/П	62926	62945	ACAACTGGCTTCTTCTA GAA	43	693
1339177	Н/П	Н/П	76187	76206	ACACAATACCACTCAGA CAC	100	694
1339222	Н/П	Н/П	93877	93896	ACAGGTGCTACTCACAC	48	695

					AAT		
1339249	H/П	H/П	75542	75561	CTTGGCCCCAAACCTAG GCC	81	696
1339298	H/П	H/П	20527	20546	CCTGAGACACCCCCATG GCC	46	697
1339323	H/П	H/П	86927	86946	TGTGGGTCACACAGGAC	26	698
			86984	87003	AGG		
1339355	H/П	H/П	31116	31135	CGAACTTAATTATATCT CCC	26	699
1339358	H/П	H/П	73621	73640	GCCACTGCGACCTCATT CCG	49	700
1339372	H/П	H/П	18554	18573	AGGAGATTCTTCTAGG GTA	17	701
1339396	H/П	H/П	22119	22138	CTTCTGCACCCATTCCT GCT	47	702
1339426	1719	1738	72323	72342	CGCCCATACATGCGCTG CCA	28	703
1339465	H/П	H/П	57072	57091	GGCACCACAGCCACTAG TGT	56	704
1339469	H/П	H/П	42250	42269	AAGGCACCCCCTTATCT CGG	52	705
1339470	H/П	H/П	17644	17663	TGTCCTGACCATTTTCA ACC	25	706
1339478	H/П	H/П	51692	51711	TCAGGACACCGCAAGTG CTC	44	707
1339479	H/П	H/П	62058	62077	CGGGACTCCATCATTAC CCA	14	708
1339530	H/П	H/П	65998	66017	AACAGTTTCCACAGCTG GGA	35	709
1339571	H/П	H/П	39124	39143	CCTGTCTCCCCAAAGT GGC	55	710
1339574	H/П	H/П	27738	27757	CTGAGGGTCCCAAACCC AGC	41	711
1339595	H/П	H/П	43135	43154	TGTCAGATGTCCCACAG CCT	57	712

1339606	Н/П	Н/П	32277	32296	TTGGCCCACCACACACG GCA	44	713
1339617	Н/П	Н/П	36426	36445	ATGTTTGTACAGAAAG TCC	39	714
1339619	Н/П	Н/П	48033	48052	CGATCTGTCTTCACGAG TCA	29	715
1339628	Н/П	Н/П	87773	87792	GCCCTGATCCCTCTTGC AAA	31	716
1339635	4263	4282	94642	94661	GAGTGCAGAACAGCAGC CCT	34	717
1339642	Н/П	Н/П	19853	19872	AAGCAAGCCCCTTTGGG CAA	72	718
1339647	Н/П	Н/П	37384	37403	TTCTTCAGCACCCATGC TGA	60	719

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

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	24	283
1337233	Н/П	Н/П	83763	83782	CGTGTATGCCATCTCCAC CT	37	720
1337268	Н/П	Н/П	31114	31133	AACTTAATTATATCTCCC GT	39	721
1337297	Н/П	Н/П	30385	30404	CGCTGGCTCTTTTCTGCC CC	47	722
1337301	Н/П	Н/П	65976	65995	TGCTCAAGACTCCAGGGC GA	36	723
1337316	Н/П	Н/П	36385	36404	GAAGGACAATACCTTCGG	47	724

					CA		
1337392	H/П	H/П	29508	29527	CCTTGACTAATCACTGTG GA	46	725
1337420	H/П	H/П	43061	43080	GTAGAGGATCCACCCAGG GA	63	726
1337483	622	641	58880	58899	CAGGAAGCTTATTATGGC CA	18	727
1337510	H/П	H/П	48748	48767	CCACTCCAAGGCAACACC CA	47	728
1337516	H/П	H/П	77309	77328	AGGGTAGCCCTTCACATA CC	31	729
1337632	H/П	H/П	34717	34736	GCAGACAAAGAACCCGGC CA	48	730
1337665	H/П	H/П	73620	73639	CCACTGCGACCTCATTC GC	47	731
1337681	H/П	H/П	27059	27078	GTCATGTGTCCACCACAC GC	30	732
1337694	H/П	H/П	78189	78208	TGGTTTGCTTTCCTGATC TC	38	733
1337698	H/П	H/П	22118	22137	TTCTGCACCCATTCCTGC TC	90	734
1337704	H/П	H/П	93874	93893	GGTGCTACTCACACAATG TC	39	735
1337709	H/П	H/П	44808	44827	TGCAAAGCACTTACTGAG AC	62	736
1337758	H/П	H/П	45595	45614	GGGCACGGCTTCTATCTC AC	44	737
1337779	H/П	H/П	58199	58218	GTCCTCAGCACTCACTGA AC	32	738
1337803	H/П	H/П	53181	53200	GCTTTTTCCATCCTGGGA CA	18	739
1337916	H/П	H/П	87772	87791	CCCTGATCCCTCTTGCAA AC	29	740
1337946	H/П	H/П	50480	50499	CTGGCTCCTATCAATCGA AT	37	741

1338050	Н/П	Н/П	51681	51700	CAAGTGCTCAGAACATGC CG	39	742
1338056	Н/П	Н/П	69806	69825	AGCAACCCCCCAGCTTGT CC	40	743
1338059	Н/П	Н/П	23641	23660	TCCTGCTCCAATAAACCA GA	54	744
1338079	Н/П	Н/П	57070	57089	CACCACAGCCACTAGTGT CC	65	745
1338089	Н/П	Н/П	62057	62076	GGGACTCCATCATTACCC AC	31	746
1338132	Н/П	Н/П	75541	75560	TTGGCCCCAAACCTAGGC CA	84	747
1338165	Н/П	Н/П	47908	47927	GGCCCAAGCCTCCTTGCT GC	81	748
1338185	Н/П	Н/П	71075	71094	CCCCAGACGCACCGTCAC CC	15	749
			71155	71174			
1338192	Н/П	Н/П	25701	25720	GACACGGCACTTCCCGGG AC	36	750
1338206	Н/П	Н/П	90676	90695	GCAGCCATAAAGCCTGCC TA	38	751
1338229	Н/П	Н/П	65034	65053	GCTTGTCCCCTCAGGGC CT	16	752
1338243	Н/П	Н/П	20525	20544	TGAGACACCCCCATGGCC AA	61	753
1338291	4743	4762	95122	95141	CATGCCTCCAGAATGCAT CC	31	754
1338334	Н/П	Н/П	18410	18429	TCATTGTGAAATCCCATG CC	51	755
1338374	Н/П	Н/П	46982	47001	GCGCAGCCACACACTCGC CA	49	756
1338401	Н/П	Н/П	32255	32274	TCCACGGAACTCCATGGG TC	32	757
1338424	Н/П	Н/П	81840	81859	GTAATAAGAGCTACTGGC CA	52	758
1338559	4499	4518	94878	94897	AATGCACCATCTTCCGCC	43	759

					CA		
1338566	H/П	H/П	37300	37319	GCTGAGCCGCCATCATGC TC	38	760
1338573	H/П	H/П	91687	91706	CTGCTCGCCCCCAACCC GC	50	761
1338577	H/П	H/П	92409	92428	ACGGCCTGACACCTGCCC CT	29	762
1338582	H/П	H/П	24532	24551	ACACACTTACACCCATTC CA	39	763
1338589	H/П	H/П	85104	85123	CTCGGGTCATTCTTCAGC GG	64	764
1338615	H/П	H/П	54305	54324	ATGCCAGGCCCCCTTGTTG AC	32	765
1338643	H/П	H/П	18006	18025	AGGGAGATAAACTAAACT CT	69	766
1338651	H/П	H/П	40738	40757	GCAGCACCCATAAGTGGG CA	60	767
1338658	H/П	H/П	62925	62944	CAACTGGCTTCTTCTAGA AC	68	768
1338762	H/П	H/П	22942	22961	GGCCACACCCTTCCTCCT GA	74	769
1338855	H/П	H/П	33690	33709	TGATCAAGTTCTAATGGG AA	57	770
1338864	H/П	H/П	72184	72203	TGGCATGGATCCCCCTCCC TA	36	771
1338911	H/П	H/П	93301	93320	CCTATGGTATCCACAGAC CC	27	772
1338948	H/П	H/П	17643	17662	GTCCTGACCATTTTCAAC CT	34	773
1338950	H/П	H/П	55629	55648	GTAGCCCCAACCCAACAG CA	32	774
1339010	H/П	H/П	42248	42267	GGCACCCCTTATCTCGG GC	38	775
1339028	H/П	H/П	19821	19840	GAAGAGAAACCCTTCAGG CC	36	776

1339045	Н/П	Н/П	27736	27755	GAGGGTCCCAAACCCAGC AA	41	777
1339055	Н/П	Н/П	86959	86978	CCACAGTCCCAGCCCCCG GA	24	778
1339107	Н/П	Н/П	89298	89317	ATGAGCTTCTCTCCACGC CA	47	779
1339108	Н/П	Н/П	76135	76154	CCAGACACACATCACATA TC	96	780
1339162	Н/П	Н/П	19092	19111	TCCCTCCCGTCCTATAGA CA	59	781
1339182	Н/П	Н/П	21370	21389	CGCACCTCCACTGCCACA GA	39	782
1339250	Н/П	Н/П	39106	39125	GCGCTGGCACCAACAAGA TC	54	783
1339266	Н/П	Н/П	82774	82793	CTGTGAACTTCCCTCCCCT TC	59	784
1339292	Н/П	Н/П	31638	31657	GGTGGAAACTTCTGCAGG AC	49	785
1339305	Н/П	Н/П	60572	60591	ATCTGTATCCCCTCGCCC GG	55	786
1339320	Н/П	Н/П	40137	40156	TACAGCTCCCATGCTGCA CT	53	787
1339378	4062	4081	94441	94460	CGTTGCCCTCCCAGCCAG CC	35	788
1339420	Н/П	Н/П	79242	79261	TCACCAAACATCCCCCGT GA	75	789
1339453	Н/П	Н/П	68874	68893	ATTTTGAGCCTCCCTAGA AC	87	790
1339476	Н/П	Н/П	67937	67956	ACGATCCACCCTAAATGG TC	47	791
1339525	Н/П	Н/П	56379	56398	CTTGCATCTCTCACTGGG CT	21	792
1339538	Н/П	Н/П	49143	49162	TGTTGTTCTCCCCTCCGC TC	44	793
1339567	Н/П	Н/П	32655	32674	GAGGTCCGAAATCCCAAG	39	794



					СС		
1339573	Н/П	Н/П	68256	68275	GGTCCACCCCACATGATC ТА	23	795
1339593	Н/П	Н/П	86205	86224	GGAGTCCTATCATTCAGA АС	61	796

**Таблица 11.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	94233	94252	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	19	283
1080862	4032	4051	94411	94430	GTTGCGGTACATCTGTGTAA	14	362
1080878	4496	4515	94875	94894	GCACCATCTTCCGCCCAATG	13	209
1337245	Н/П	Н/П	30373	30392	TCTGCCCCACATAGAAACCA	31	797
1337250	Н/П	Н/П	86199	86218	CTATCATTCAGAACAGGGAC	32	798
1337269	Н/П	Н/П	44807	44826	GCAAAGCACTTACTGAGACA	46	799
1337276	Н/П	Н/П	45593	45612	GCACGGCTTCTATCTCACAC	27	800
1337279	Н/П	Н/П	62055	62074	GACTCCATCATTACCCACCA	14	801
1337388	Н/П	Н/П	72183	72202	GGCATGGATCCCCTCCCTAT	26	802
1337425	Н/П	Н/П	79229	79248	CCCGTGAACCCCAGCCGTT	54	803
1337434	Н/П	Н/П	23640	23659	CCTGCTCCAATAAACAGAC	27	804
1337472	Н/П	Н/П	62924	62943	AACTGGCTTCTTCTAGAACA	30	805
1337487	Н/П	Н/П	86884	86903	GGCTGCCCCAGAACCTCCGA	22	806
1337488	Н/П	Н/П	56330	56349	GGCTGGGAACTCACAATTCT	13	807
1337493	Н/П	Н/П	18409	18428	CATTGTGAAATCCCATGCCA	54	808
1337513	Н/П	Н/П	28635	28654	ACAGAATTAATTAGCTAATC	10 9	809
1337522	Н/П	Н/П	89294	89313	GCTTCTCTCCACGCCAGGCA	31	810
1337534	Н/П	Н/П	57058	57077	TAGTGTCCCCCAGCCACCCT	49	811
1337578	Н/П	Н/П	65912	65931	CTGTCAGACACCCCAGGGCT	22	812

1337583	H/Π	H/Π	85103	85122	TCGGGTCATTCTTCAGCGGA	40	813
1337584	H/Π	H/Π	40682	40701	AGCAAGTGCCCTCCCCGAC	52	814
1337603	H/Π	H/Π	64957	64976	GAGGGACCCCCTGTGGACA	16	815
1337644	621	640	58879	58898	AGGAAGCTTATTATGGCCAC	25	816
1337667	H/Π	H/Π	43059	43078	AGAGGATCCACCCAGGGACT	40	817
1337686	H/Π	H/Π	87767	87786	ATCCCTCTTGCAAACACACC	16	818
1337732	H/Π	H/Π	78185	78204	TTGCTTTCCTGATCTCAACA	35	819
1337740	H/Π	H/Π	33664	33683	AGGTCTAGGACTATTATACC	27	820
1337752	H/Π	H/Π	76083	76102	TTGACACACAACACACATTA	78	821
1337770	H/Π	H/Π	77308	77327	GGGTAGCCCTTCACATACCT	18	822
1337798	H/Π	H/Π	49142	49161	GTTGTTCTCCCCTCCGCTCC	70	823
1337815	H/Π	H/Π	91677	91696	CCCAACCCGCTTCCTAACCC	72	824
1337837	H/Π	H/Π	17574	17593	CGGATTTGCTAGCTGAGCCC	13	825
1337967	H/Π	H/Π	22926	22945	CTGACTGTCCCCCTCTGTTT	61	826
1337991	H/Π	H/Π	38852	38871	ACGCAGGTGCAGCCCAGCCA	39	827
1338041	H/Π	H/Π	75528	75547	TAGGCCAGGACAACAACCTCA	49	828
1338066	H/Π	H/Π	50453	50472	TTTGATGTCCTGCCTGGCC	59	829
1338072	H/Π	H/Π	55618	55637	CCAACAGCAACACACTGGTT	29	830
1338118	H/Π	H/Π	32654	32673	AGGTCCGAAATCCCAAGCCT	26	831
1338212	H/Π	H/Π	31556	31575	CAGCAGCACCCACTTATCAC	39	832
1338222	4739	4758	95118	95137	CCTCCAGAATGCATCCATTT	18	833
1338237	H/Π	H/Π	47905	47924	CCAAGCCTCCTTGCTGCGGC	15	834
1338256	H/Π	H/Π	27058	27077	TCATGTGTCCACCACACGCC	33	835
1338268	H/Π	H/Π	67936	67955	CGATCCACCCATAAATGGTCC	28	836
1338313	H/Π	H/Π	58147	58166	CTTCAGCATTCCTGAGCCT	7	837
1338375	H/Π	H/Π	60571	60590	TCTGTATCCCCTCGCCCGGC	22	838
1338459	H/Π	H/Π	18005	18024	GGGAGATAAACTAAACTCTT	44	839
1338525	H/Π	H/Π	42216	42235	CCCCAGGCTAACATGCTGAA	53	840
1338560	H/Π	H/Π	21309	21328	CCGTCAGGACCCAAGCCCTC	48	841
1338619	H/Π	H/Π	48744	48763	TCCAAGGCAACACCCAGCCA	63	842
1338700	H/Π	H/Π	31113	31132	ACTTAATTATATCTCCCGTG	25	843
1338766	H/Π	H/Π	19692	19711	TAGGGCACCCCTCTCTTACAT	70	844
1338797	H/Π	H/Π	73619	73638	CACTGCGACCTCATTCGCC	51	845
1338819	H/Π	H/Π	92408	92427	CGGCTGACACCTGCCCTC	19	846

1338833	Н/П	Н/П	8841	8860	TGCTCAGAAAATGACCAACT	36	847
			37285	37304			
1338907	Н/П	Н/П	93873	93892	GTGCTACTCACACAATGTCA	54	848
1338917	Н/П	Н/П	82773	82792	TGTGAACTTCCTCCCCTTCC	62	849
1339030	Н/П	Н/П	54205	54224	CAGGCCTTCTCTCCAGGGAA	10	850
1339044	Н/П	Н/П	27697	27716	TGGGAACCTCCTTAGTGGCC	49	851
1339048	Н/П	Н/П	36362	36381	AGCAGCAGTCCCAGAAGCCC	17	852
1339070	Н/П	Н/П	51582	51601	GCTATGGGCCACTGCAGCCT	33	853
1339082	Н/П	Н/П	71041	71060	GTCTTGCCCCAGACGCACCG	21	854
1339118	Н/П	Н/П	24530	24549	ACACTTACACCCATTCCATT	37	855
1339121	Н/П	Н/П	69795	69814	AGCTTGTCCCTAAGTTGGCC	20	856
1339163	Н/П	Н/П	25671	25690	GCTCCGGACACCCACCAGGA	27	857
1339283	Н/П	Н/П	90645	90664	TTGGAGTCCCCACCCCTGCA	36	858
1339300	Н/П	Н/П	46981	47000	CGCAGCCACACACTCGCCAC	50	859
1339331	Н/П	Н/П	81829	81848	TACTGGCCAACCTATGTGGA	37	860
1339332	Н/П	Н/П	32254	32273	CCACGGAACTCCATGGGTCC	31	861
1339336	Н/П	Н/П	68853	68872	TGACAAAGATTTCCCTAGAC	59	862
1339342	Н/П	Н/П	20449	20468	CACACCAGCCCTTCCGTCCA	47	863
1339356	Н/П	Н/П	53032	53051	CGTGGCCCACCATCCGATGC	46	864
1339427	Н/П	Н/П	83762	83781	GTGTATGCCATCTCCACCTC	32	865
1339477	Н/П	Н/П	22117	22136	TCTGCACCCATTCTTGCTCC	44	866
1339480	Н/П	Н/П	34648	34667	GGCACTGTGTCAACTTGATA	20	867
1339582	Н/П	Н/П	40095	40114	CTGGGCAGAACCTGCTATCC	46	868
1339585	Н/П	Н/П	93286	93305	GACCCCTGCACACTCACTCA	37	869
1339586	Н/П	Н/П	68252	68271	CACCCACATGATCTACACT	70	870
1339648	Н/П	Н/П	19051	19070	CCCCTCCTGTCCTATAGACA	53	871

**Таблица 12.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КЧНТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	14	283
1337217	Н/П	Н/П	3155 4	3157 3	GCAGCACCCCACTTATCACTT	34	872
1337220	Н/П	Н/П	9387 1	9389 0	GCTACTCACACAATGTCACT	49	873
1337264	Н/П	Н/П	4695 1	4697 0	GCCCGTCTCACCTCTGCCAG	43	874
1337298	Н/П	Н/П	7815 4	7817 3	GAGAAGCTGCTAACTCCAGA	43	875
1337304	Н/П	Н/П	6056 0	6057 9	TCGCCCGGCCCTGCTTGCCT	14	876
1337383	Н/П	Н/П	7730 5	7732 4	TAGCCCTTCACATACCTGGG	53	877
1337393	Н/П	Н/П	1897 9	1899 8	GGGCCAGGTCCACTCCCATC	16	878
1337439	Н/П	Н/П	3878 1	3880 0	CGCGCGCCCCCTACCTCTGGC	38	879
1337463	Н/П	Н/П	3366 2	3368 1	GTCTAGGACTATTATACCCA	40	880
1337618	Н/П	Н/П	5632 9	5634 8	GCTGGGAACTCACAAATTCTC	14	881
1337640	Н/П	Н/П	6584 1	6586 0	GCACGGCAACCCTCCAGGGC	13	882
1337641	Н/П	Н/П	5697 2	5699 1	AAAGGAGCCTACCTTGCCTT	23	883
1337648	4031	4050	9441 0	9442 9	TTGCGGTACATCTGTGTAAA	12	884

1337726	H/П	H/П	7103	7105	CCTGCCCCAGACGCACCGTC	19	885
			9	8			
			7107	7109			
			9	8			
			7115	7117			
			9	8			
1337727	H/П	H/П	9328	9330	CCCCTGCACACTCACTCATA	56	886
			4	3			
1337750	H/П	H/П	6489	6491	GGGCTGTCGGTCACTTGTC	20	887
			6	5			
1337787	H/П	H/П	8838	8857	TCAGAAAATGACCAACTCAC	45	888
			3728	3730			
			2	1			
1337842	H/П	H/П	8277	8279	GTGAACTTCCTCCCCTTCCG	46	889
			2	1			
1337851	H/П	H/П	8688	8690	TGCCCCAGAACCTCCGAGGT	49	890
			1	0			
1337860	H/П	H/П	8776	8778	CCTCTTGCAAACACACCCTT	29	891
			4	3			
1337864	1598	1617	7196	7197	CGTACTTGCACTCCTCCTCA	23	892
			0	9			
1337905	H/П	H/П	2566	2568	CGGACACCCACCAGGAGAGC	42	893
			7	6			
1338005	H/П	H/П	6292	6294	ACTGGCTTCTTCTAGAACAC	11	894
			3	2			
1338020	H/П	H/П	6205	6207	CCATCATTACCCACCATGCT	38	895
			1	0			
1338075	H/П	H/П	2042	2044	CCAGGACCCCATCCCAGTGT	63	896
			5	4			
1338077	H/П	H/П	1752	1754	ACAGTGACAACCCCGACCCT	59	897
			6	5			
1338107	H/П	H/П	6793	6795	GATCCACCCTAAATGGTCCA	13	898
			5	4			
1338130	H/П	H/П	2452	2454	TACACCCATTCCATTCAGC	32	899
			5	4			

1338131	Н/П	Н/П	5561 7	5563 6	CAACAGCAACACACTGGTTC	19	900
1338150	Н/П	Н/П	2769 6	2771 5	GGGAACCTCCTTAGTGGCCC	37	901
1338169	Н/П	Н/П	7361 8	7363 7	ACTGCGACCTCATTCCGCCA	34	902
1338178	Н/П	Н/П	4008 7	4010 6	AACCTGCTATCCCTATGGGC	29	903
1338181	Н/П	Н/П	4215 7	4217 6	AGACGAGGCCTTTAAAGCGG	34	904
1338211	Н/П	Н/П	4785 3	4787 2	TCCGCTAGCTCCTCAGAGTC	52	905
1338213	Н/П	Н/П	7608 2	7610 1	TGACACACAACACACATTAC	66	906
1338232	Н/П	Н/П	3224 3	3226 2	CATGGGTCCACACCTGATGC	20	907
1338271	Н/П	Н/П	5303 1	5305 0	GTGGCCCACCATCCGATGCC	28	908
1338294	Н/П	Н/П	5043 0	5044 9	GGCTGGTGACCCCAACATCT	28	909
1338333	Н/П	Н/П	5724 0	5725 9	CCTGGGTTCCCTACTTACTG	10	910
			5813 0	5814 9			
1338340	Н/П	Н/П	4559 2	4561 1	CACGGCTTCTATCTCACACC	36	911
1338341	Н/П	Н/П	8376 0	8377 9	GTATGCCATCTCCACCTCCT	28	912
1338352	Н/П	Н/П	3458 8	3460 7	AGCCTGTTTCATCTCAGCAGC	48	913
1338355	Н/П	Н/П	5873 9	5875 8	GCCTTGACCCTCACTCCCAT	35	914
1338399	Н/П	Н/П	9167 6	9169 5	CCAACCCGCTTCCTAACCT	64	915
1338420	Н/П	Н/П	4874	4876	CAAGGCAACACCCAGCCAGC	36	916

			2	1			
1338427	H/П	H/П	5414 5	5416 4	GCAGGGTTCACCCCGATGGC	12	917
1338488	H/П	H/П	2862 7	2864 6	AATTAGCTAATCATCAGGTT	65	918
1338519	4494	4513	9487 3	9489 2	ACCATCTTCCGCCCAATGCC	46	919
1338535	H/П	H/П	1800 4	1802 3	GGAGATAAACTAAACTCTTC	37	920
1338575	H/П	H/П	7552 5	7554 4	GCCAGGACAACAACCTCAGGA	29	921
1338581	H/П	H/П	1840 5	1842 4	GTGAAATCCCATGCCAGCTT	31	922
1338663	H/П	H/П	6979 4	6981 3	GCTTGTCCCTAAGTTGGCCA	21	923
1338686	H/П	H/П	2121 5	2123 4	AGTCTGTGTCCTCCAAGGGC	14	924
1338781	H/П	H/П	4068 1	4070 0	GCAAGTGCCCTCCCCGACA	52	925
1338812	H/П	H/П	6824 9	6826 8	CCCACATGATCTACACTGGA	49	926
1338839	H/П	H/П	8182 8	8184 7	ACTGGCCAACCTATGTGGAA	42	927
1338846	H/П	H/П	8597 1	8599 0	GCCGAGGTCCCTCCAGTGGC	53	928
1338952	H/П	H/П	2363 9	2365 8	CTGCTCCAATAAACCAGACC	43	929
1338996	H/П	H/П	2199 1	2201 0	TTGTGGTCCACTTCTCAGCT	27	930
1339076	H/П	H/П	8502 5	8504 4	CACGGAGGCCACACTTCCCC	80	931
1339125	H/П	H/П	3618 9	3620 8	AGAGGCTCGACCCTATGGCT	37	932
1339155	H/П	H/П	4477 4	4479 3	GCTGAAATCTTCTACAGGAA	49	933

1339181	Н/П	Н/П	2705 6	2707 5	ATGTGTCCACCACACGCCCC	23	934
1339223	Н/П	Н/П	3109 2	3111 1	ATACCTGTCTCCCCATTCT	29	935
1339225	Н/П	Н/П	9061 9	9063 8	CCAGGCTTCACCGAGCTCCT	31	936
1339227	Н/П	Н/П	9237 7	9239 6	GCTCTTTTCCCAAACCCAT	16	937
1339235	Н/П	Н/П	4296 1	4298 0	AGCTCTGTGCAAACAAGGTC	39	938
1339288	Н/П	Н/П	7922 4	7924 3	GAACACCCAGCCGTTAGCCT	32	939
1339395	Н/П	Н/П	3034 1	3036 0	CCGATGTTCTCCCTCCAAAC	47	940
1339455	4736	4755	9511 5	9513 4	CCAGAATGCATCCATTTAAT	17	941
1339457	Н/П	Н/П	5153 2	5155 1	GAAGTGGTCATCCCTGCACC	33	942
1339502	Н/П	Н/П	6885 2	6887 1	GACAAAGATTTCCCTAGACT	43	943
1339518	Н/П	Н/П	3256 4	3258 3	CGGTGACCACCACCCTCCCC	48	944
1339521	Н/П	Н/П	4914 1	4916 0	TTGTTCTCCCCTCCGCTCCG	65	945
1339549	Н/П	Н/П	1968 9	1970 8	GGCACCTCTCTTACATCCA	69	946
1339557	Н/П	Н/П	2292 5	2294 4	TGACTGTCCCCCTCTGTTTC	60	947
1339602	Н/П	Н/П	8925 6	8927 5	AGCCCAAGCACACTTCCCAC	39	948

**Таблица 13.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1



Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	94252	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	33	283
1081085	Н/П	Н/П	7103 8	71057	CTGCCCCAGACGCACCGT CA	17	477
			7107 8	71097			
			7115 8	71177			
1337229	Н/П	Н/П	2452 4	24543	ACACCCATTCCATTTTCAG CT	27	949
1337280	Н/П	Н/П	5723 9	57258	CTGGGTTCCTACTTACT GA	35	950
			5812 9	58148			
1337291	Н/П	Н/П	9041 3	90432	GGGCAGTCGCCACTCTGC CT	57	951
1337347	Н/П	Н/П	6204 9	62068	ATCATTACCCACCATGCT GA	44	952
1337468	Н/П	Н/П	3618 8	36207	GAGGCTCGACCSTATGGC TA	65	953
1337507	Н/П	Н/П	8675 6	86775	CTCGGTGATTTTCATCTG CA	45	954
1337526	Н/П	Н/П	8178 3	81802	GAGTTCTGACCAACTGAC CA	44	955
1337536	Н/П	Н/П	1968 7	19706	CACCTCTCTTACATCCA GT	60	956
1337577	Н/П	Н/П	8273 8	82757	GAGCACACCCCTCTGCCG GC	38	957

1337607	Н/П	Н/П	3109 1	31110	TACCTGTCTCCCCATTCC TC	50	958
1337615	Н/П	Н/П	7720 8	77227	TCGAGGGCACCCTCCA CC	54	959
1337646	Н/П	Н/П	4559 1	45610	ACGGCTTCTATCTCACAC CC	31	960
1337653	Н/П	Н/П	5042 9	50448	GCTGGTGACCCCAACATC TC	35	961
1337662	Н/П	Н/П	7361 6	73635	TGCGACCTCATTCGGCCA AC	38	962
1337670	Н/П	Н/П	3252 6	32545	ATCGCTCCAGTCCTTGCT TC	45	963
1337714	Н/П	Н/П	6055 1	60570	CCTGCTTGCTCTCGGGC CC	24	964
1337806	Н/П	Н/П	6488 6	64905	TCACTTGTCACCATGGCC AT	38	965
1337850	Н/П	Н/П	3224 2	32261	ATGGGTCCACACCTGATG CT	45	966
1337886	Н/П	Н/П	4695 0	46969	CCCGTCTCACCTCTGCCA GT	73	967
1337937	Н/П	Н/П	8374 3	83762	CCTCCCTTTTTCTTCCG GA	45	968
1337942	Н/П	Н/П	3366 1	33680	TCTAGGACTATTATACCC AG	39	969
1337951	Н/П	Н/П	3155 1	31570	GCACCCACTTATCACTTC TC	39	970
1338004	Н/П	Н/П	7921 7	79236	CAGCCGTTAGCCTCTCGG CC	59	971
1338082	Н/П	Н/П	7815 0	78169	AGCTGCTAACTCCAGAAG GA	38	972
1338087	Н/П	Н/П	5412 3	54142	GATGGTGACAACCACACC AC	23	973
1338099	1597	1616	7195 9	71978	GTACTIONGACTCCTCCTC AC	59	974
1338103	Н/П	Н/П	1750	17524	CCGTACCCTACACGCTGG	28	975

			5		AA		
1338139	H/П	H/П	8597 0	85989	CCGAGGTCCCTCCAGTGG CA	65	976
1338158	H/П	H/П	3845 2	38471	GCTCAAACCACCGCCAGG AC	37	977
1338188	H/П	H/П	4215 6	42175	GACGAGGCCTTTAAAGCG GT	25	978
1338228	H/П	H/П	5153 0	51549	AGTGGTCATCCCTGCACC CA	51	979
1338231	H/П	H/П	3032 9	30348	CTCCAAACAATTATGCGA TT	50	980
1338270	H/П	H/П	4062 9	40648	TGGAGACCTCTCCTCTGC TT	56	981
1338276	H/П	H/П	5551 1	55530	GAGCTGCCTTGAACAAGG CT	32	982
1338304	H/П	H/П	6823 4	68253	CTGGATGGTCCACCCTGA AC	40	983
1338343	H/П	H/П	9237 4	92393	CTTTTCCCAAACCCATG GT	52	984
1338348	H/П	H/П	6792 7	67946	CTAAATGGTCCACCCCGG AC	61	985
1338367	H/П	H/П	8502 4	85043	ACGGAGGCCACACTTCCC CC	49	986
1338398	H/П	H/П	8836	8855	AGAAAATGACCAACTCAC TG	59	987
			3728 0	37299			
1338440	H/П	H/П	1897 8	18997	GGCCAGGTCCACTCCCAT CC	47	988
1338462	H/П	H/П	4477 1	44790	GAAATCTTCTACAGGAAG CC	49	989
1338479	H/П	H/П	4774 5	47764	CCGGCTGTTCCCCTCCAC CT	36	990
1338492	H/П	H/П	2199 0	22009	TGTGGTCCACTTCTCAGC TT	30	991
1338521	H/П	H/П	6972	69740	CTGGATTTGTCCATACTC	57	992

			1		CC		
1338537	3982	4001	9436 1	94380	TAGGTTAAAAAACTCTCC TC	27	993
1338555	H/П	H/П	6885 1	68870	ACAAAGATTTCCCTAGAC TT	70	994
1338556	H/П	H/П	4294 0	42959	GTCGGCTGCACAAACCCT GC	30	995
1338574	H/П	H/П	9325 5	93274	GCATGCCGTCTCCACAT CC	27	996
1338604	H/П	H/П	8766 6	87685	CTGGGTGGCACCTTCAGA AA	33	997
1338641	4490	4509	9486 9	94888	TCTTCCGCCCAATGCCCC CT	39	998
1338649	H/П	H/П	2363 7	23656	GCTCCAATAAACCAGACC TT	35	999
1338656	H/П	H/П	2758 9	27608	AACTGAGTGCCCAAACT AC	45	100 0
1338660	H/П	H/П	5632 7	56346	TGGGAAC TCACAATTCTC AA	19	100 1
1338684	H/П	H/П	1800 3	18022	GAGATAAACTAAACTCTT CA	62	100 2
1338687	H/П	H/П	2042 4	20443	CAGGACCCCATCCCAGTG TC	42	100 3
1338746	H/П	H/П	9167 0	91689	CGCTTCCTAACCCCTGCAG GC	42	100 4
1338758	4735	4754	9511 4	95133	CAGAATGCATCCATTTAA TA	30	100 5
1338798	H/П	H/П	9368 8	93707	GAGCTGAGTCTTTCCGGC CT	44	100 6
1338849	H/П	H/П	8925 1	89270	AAGCACACTTCCCACCAC AA	35	100 7
1338863	H/П	H/П	2566 5	25684	GACACCCACCAGGAGAGC CA	68	100 8
1338887	H/П	H/П	5302 9	53048	GGCCCACCATCCGATGCC CA	25	100 9

1338977	Н/П	Н/П	1840 0	18419	ATCCCATGCCAGCTTCTC CT	52	101 0
1338990	Н/П	Н/П	2854 9	28568	GTCCGTAGCAGAАCTTGG CT	25	101 1
1339023	Н/П	Н/П	6290 3	62922	AGAGACTCGCTCATCAGC GA	38	101 2
1339057	Н/П	Н/П	5697 1	56990	AAGGAGCCTACCTTGCCT TT	32	101 3
1339080	Н/П	Н/П	7534 2	75361	CCCAGCTCCATCCTGATT CA	65	101 4
1339172	Н/П	Н/П	2291 8	22937	CCCCCTCTGTTTCAAAGC TC	54	101 5
1339209	Н/П	Н/П	4874 0	48759	AGGCAACACCCAGCCAGC TC	55	101 6
1339265	Н/П	Н/П	4008 6	40105	ACCTGCTATCCCTATGGG CC	45	101 7
1339285	Н/П	Н/П	5873 6	58755	TTGACCCTCACTCCCATG TC	62	101 8
1339385	Н/П	Н/П	4904 6	49065	GGTGACTTCCCAACTGGC TC	48	101 9
1339443	Н/П	Н/П	7601 3	76032	GACACACCCCCCTTGCAC AC	56	102 0
1339450	Н/П	Н/П	2705 5	27074	TGTGTCCACCACACGCCC CC	38	102 1
1339516	Н/П	Н/П	2103 2	21051	ATGCTGCTCCATGGGAGC AC	63	102 2
1339607	Н/П	Н/П	6583 9	65858	ACGGCAACCCTCCAGGGC CG	50	102 3
1339653	Н/П	Н/П	3455 5	34574	GGAGACCACAGAАCTCCA GA	41	102 4

**Таблица 14.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КЧНТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	34	283
1337227	Н/П	Н/П	7810 2	7812 1	СТАСТGACCCCAGCTTGCCA	79	102 5
1337248	Н/П	Н/П	7524 7	7526 6	GCCTGACAGCCCCTGTGCCA	34	102 6
1337290	Н/П	Н/П	8766 2	8768 1	GTGGCACCTTCAGAAAGGCC	22	102 7
1337326	Н/П	Н/П	9367 9	9369 8	СТТТCCGGCCTTCCTGACCA	34	102 8
1337331	Н/П	Н/П	6881 5	6883 4	GAGCTCGCAAAAAGGCTGCCC	55	102 9
1337338	Н/П	Н/П	3612 9	3614 8	ААСТGCCCTTTTAGAGAGCA	50	103 0
1337342	Н/П	Н/П	4062 8	4064 7	GGAGACCTCTCCTCTGCTTC	39	103 1
1337346	Н/П	Н/П	2195 2	2197 1	TGGTGTGCTCAACTCCAGA	27	103 2
1337351	Н/П	Н/П	8501 9	8503 8	GGCCACACTTCCCCCGGAA	54	103 3
1337358	Н/П	Н/П	2101 4	2103 3	АСССGAGACACCATCTGGTA	63	103 4
1337359	Н/П	Н/П	2552 9	2554 8	CGCACAGGCACAAAATGCCC	41	103 5
1337363	Н/П	Н/П	9325 4	9327 3	CATGCCGTCTCCACATCCA	24	103 6
1337386	Н/П	Н/П	4473 8	4475 7	GGGCATCAACCAGAATGCGG	50	103 7

1337427	Н/П	Н/П	6823 2	6825 1	GGATGGTCCACCCTGAACAG	47	103 8
1337428	Н/П	Н/П	2362 3	2364 2	GACCTTGACTCAATCATGCA	22	103 9
1337500	Н/П	Н/П	1836 8	1838 7	GGCATGGTTCTCTCTAGGCG	12	104 0
1337587	Н/П	Н/П	8260 5	8262 4	CGAGCATCCCCCTACGCCTC	47	104 1
1337626	Н/П	Н/П	8177 4	8179 3	CCAACTGACCATGCCAGGAC	19	104 2
1337647	Н/П	Н/П	8924 8	8926 7	CACACTTCCCACCACAAGGC	33	104 3
1337741	Н/П	Н/П	4774 4	4776 3	CGGCTGTTCCCCTCCACCTG	47	104 4
1337768	Н/П	Н/П	3455 1	3457 0	ACCACAGAACTCCAGAAGCA	43	104 5
1337796	Н/П	Н/П	4869 4	4871 3	CCCCCAACCCTCCATCGGTC	63	104 6
1337804	Н/П	Н/П	2758 8	2760 7	ACTGAGTGCCCCAAACTACA	53	104 7
1337813	4733	4752	9511 2	9513 1	GAATGCATCCATTTAATAGA	30	104 8
1337823	Н/П	Н/П	7103 6	7105 5	GCCCCAGACGCACCGTCACA	26	104 9
1337877	Н/П	Н/П	9229 9	9231 8	AGGGAGACACACCCTCCCCA	69	105 0
1337955	Н/П	Н/П	8374 0	8375 9	CCCTTTTTTCCTTCCGGAGTC	37	105 1
1337989	Н/П	Н/П	2704 8	2706 7	ACCACACGCCCCCCCACGCA	60	105 2
1338104	Н/П	Н/П	4559 0	4560 9	CGGCTTCTATCTCACACCCG	42	105 3
1338145	Н/П	Н/П	6290 0	6291 9	GACTCGCTCATCAGCGAGAA	65	105 4
1338148	Н/П	Н/П	2042	2044	AGGACCCCATCCCAGTGTCC	76	105

			3	2			5
1338168	H/П	H/П	3812 3	3814 2	TTGCCTGTCCTCACCAGGGT	26	105 6
1338171	H/П	H/П	5042 8	5044 7	CTGGTGACCCCAACATCTCC	24	105 7
1338183	H/П	H/П	6972 0	6973 9	TGGATTTGTCCATACTCCCA	49	105 8
1338287	H/П	H/П	3155 0	3156 9	CACCCACTTATCACTTCTCA	44	105 9
1338298	H/П	H/П	5632 4	5634 3	GAACTCACAATTCTCAAAC	44	106 0
1338315	H/П	H/П	5810 8	5812 7	CCTGTCTGTCTTCAGCATTC	17	106 1
1338323	H/П	H/П	7598 9	7600 8	CCCCATGCCCTACTCGGTCT	55	106 2
1338383	H/П	H/П	8584 0	8585 9	CATGTGTGCATACACCGGCA	39	106 3
1338388	H/П	H/П	2452 3	2454 2	CACCCATTCCATTTAGCTG	26	106 4
1338396	H/П	H/П	5873 5	5875 4	TGACCCTCACTCCCATGTCA	25	106 5
1338430	H/П	H/П	7360 7	7362 6	ATTCGCCAACTCCTGGCCC	42	106 6
1338432	H/П	H/П	1968 4	1970 3	CCTCTCTTACATCCAGTCGA	52	106 7
1338433	H/П	H/П	1744 1	1746 0	CGTGAGTCCTCAGAGCACTT	23	106 8
1338435	1596	1615	7195 8	7197 7	TACTTGCACTCCTCCTCACA	47	106 9
1338508	H/П	H/П	3108 2	3110 1	CCCCATTCCTCCTTTGTATA	45	107 0
1338546	H/П	H/П	1800 1	1802 0	GATAAACTAACTCTTCACC	53	107 1
1338626	4489	4508	9486 8	9488 7	CTCCGCCCAATGCCCCCTA	25	107 2



1338629	Н/П	Н/П	5152 0	5153 9	CCTGCACCCACCTCGCAGGC	104	107 3
1338634	Н/П	Н/П	4293 8	4295 7	CGGCTGCACAAACCCTGCCA	47	107 4
1338638	Н/П	Н/П	8675 5	8677 4	TCGGTGATTTTCATCTGCAG	77	107 5
1338675	Н/П	Н/П	6578 7	6580 6	CCGTAGTGACCCTAAAAGTC	49	107 6
1338716	Н/П	Н/П	4904 5	4906 4	GTGACTTCCCAACTGGCTCT	60	107 7
1338755	Н/П	Н/П	2851 9	2853 8	GCCTCGCTTTACCCTCCCAA	41	107 8
1338789	Н/П	Н/П	3365 9	3367 8	TAGGACTATTATACCCAGCC	18	107 9
1338800	Н/П	Н/П	5412 0	5413 9	GGTGACAACCACACCACACA	13	108 0
1338828	Н/П	Н/П	4008 5	4010 4	CCTGCTATCCCTATGGGCC	28	108 1
1338869	Н/П	Н/П	6203 6	6205 5	ATGCTGAGCACCACCGGACC	31	108 2
1338881	Н/П	Н/П	4215 5	4217 4	ACGAGGCCTTTAAAGCGGTC	37	108 3
1338882	Н/П	Н/П	3221 0	3222 9	TCCAGGGAACCCCTTTCCTT	35	108 4
1338923	Н/П	Н/П	9039 7	9041 6	GCCTGGCGGCCAACAGCACC	22	108 5
1338961	Н/П	Н/П	1897 4	1899 3	AGGTCCACTCCCATCCTTCA	28	108 6
1339007	Н/П	Н/П	2291 6	2293 5	CCCTCTGTTTCAAAGCTCCA	27	108 7
1339060	Н/П	Н/П	6487 7	6489 6	ACCATGGCCATACCCATCGA	48	108 8
1339063	Н/П	Н/П	5692 4	5694 3	GAAGGTTCCCAAGAGAGGA	29	108 9
1339067	Н/П	Н/П	7921	7923	GCCGTTAGCCTCTCGGCCCA	39	109

			5	4			0
1339073	Н/П	Н/П	9166 9	9168 8	GCTTCCTAACCCCTGCAGGCC	14	109 1
1339099	Н/П	Н/П	3018 7	3020 6	GCTACGCTTCCTTGGAGGCC	27	109 2
1339280	Н/П	Н/П	3725 9	3727 8	CGCTCCCGATACCTGCCCTA	48	109 3
1339340	Н/П	Н/П	3251 7	3253 6	GTCCTTGCTTCCCCTGCTCA	42	109 4
1339380*	Н/П	Н/П	5294 1	5296 0	AACAGCCGGATCCTCAGGCC	13	109 5
1339431	Н/П	Н/П	5546 9	5548 8	AGAGGAAGCTCCTATCCCCA	10	109 6
1339437	3981	4000	9436 0	9437 9	AGGTAAAAAACTCTCCTCA	17	109 7
1339482	Н/П	Н/П	6791 3	6793 2	CCGGACGATCCACCCTGGAC	53	109 8
1339529	Н/П	Н/П	6051 7	6053 6	GGTGCTCACACTGACGGCCG	16	109 9
1339601	Н/П	Н/П	4684 7	4686 6	CCGGTGAGACTCATGGGCAT	36	110 0
1339616	Н/П	Н/П	7720 6	7722 5	GAGGGCACCCACTCCACCCA	80	110 1

**Таблица 15.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGTG	12	283

1337219	Н/П	Н/П	6791 2	6793 1	CGGACGATCCACCCTGGACA	38	110 2
1337242	Н/П	Н/П	5809 9	5811 8	CTTCAGCATTCACTAAAGTC	20	110 3
1337315	Н/П	Н/П	7103 5	7105 4	CCCCAGACGCACCGTCACAC	17	110 4
1337373	Н/П	Н/П	7517 2	7519 1	TAGCCCAGCACACCCCATCT	67	110 5
1337410	Н/П	Н/П	8501 8	8503 7	GCCACACTTCCCCCGGAAC	40	110 6
1337430	Н/П	Н/П	6487 3	6489 2	TGGCCATACCCATCGATGCA	23	110 7
1337436	Н/П	Н/П	6192 8	6194 7	TGCCACAGCCTCAGTGGCAC	54	110 8
1337530	Н/П	Н/П	5542 5	5544 4	CCTAAGCTGCTTCTGAGGAC	20	110 9
1337546	Н/П	Н/П	4678 2	4680 1	TCAGACAGTCCCTTGTGTAC	56	111 0
1337558	Н/П	Н/П	7350 4	7352 3	GTTGAGCTGCCAACCGGTCC	55	111 1
1337573	Н/П	Н/П	4901 7	4903 6	CCGTCCAGCCCCACTCTACC	49	111 2
1337594	Н/П	Н/П	8258 6	8260 5	CAGGCTGGCATCTCTAAGGC	39	111 3
1337600	Н/П	Н/П	4768 7	4770 6	GGACAGGGACCAACTCCCGG	29	111 4
1337617	Н/П	Н/П	3250 0	3251 9	TCATCTCCTTCTCCAGCGAC	33	111 5
1337671	Н/П	Н/П	5681 9	5683 8	CCTGCAGCCCATGACACTAC	38	111 6
1337682	Н/П	Н/П	2446 5	2448 4	GCATTGGGAATTACAACCTG	27	111 7
1337683	Н/П	Н/П	7177 5	7179 4	GTCTGTGGACCTCAACCCCC	10	111 8
1337685	Н/П	Н/П	9362	9364	AGCCAGGGCCCATCCCTGAC	36	111

			8	7			9
1337722	H/П	H/П	4215 4	4217 3	CGAGGCCTTTAAAGCGGTCA	10	112 0
1337737	H/П	H/П	7597 9	7599 8	TACTCGGTCTTTCTCCTCCC	33	112 1
1337814	H/П	H/П	9221 7	9223 6	GAGGGCAGCTCTAGTAGGTT	13	112 2
1337866	H/П	H/П	6822 8	6824 7	GGTCCACCCTGAACAGTCCA	20	112 3
1337878	H/П	H/П	5143 6	5145 5	ACTGGTTCCCAGACACCCCT	35	112 4
1337882	H/П	H/П	8583 6	8585 5	TGTGCATACACCGGCAGGCC	20	112 5
1337931	H/П	H/П	1897 3	1899 2	GGTCCACTCCCATCCTTCAC	22	112 6
1337977	H/П	H/П	6965 7	6967 6	GTGGAGACCCACCTAGGTG	28	112 7
1338039	H/П	H/П	6578 6	6580 5	CGTAGTGACCCTAAAAGTCC	28	112 8
1338121	H/П	H/П	8924 7	8926 6	ACACTTCCCACCACAAGGCG	50	112 9
1338138	H/П	H/П	9325 3	9327 2	ATGCCGTCTCCACATCCAC	35	113 0
1338152	H/П	H/П	2699 4	2701 3	CGCTGCTTCCACCAAGATTA	27	113 1
1338167	H/П	H/П	4868 6	4870 5	CCTCCATCGGTCATAGGCCT	35	113 2
1338175 *	H/П	H/П	5279 5	5281 4	ACGCAGAGCTCTGTGTGCC	20	113 3
1338210	H/П	H/П	3154 7	3156 6	CCACTTATCACTTCTCAGTT	32	113 4
1338223	H/П	H/П	6040 6	6042 5	GTGGAAGTCATTCTGTGGAA	58	113 5
1338230	H/П	H/П	3007 6	3009 5	TCACACGGCCATCTCCTTCT	55	113 6

1338253	Н/П	Н/П	2758 6	2760 5	TGAGTGCCCAAACTACAGC	36	113 7
1338259	Н/П	Н/П	6874 7	6876 6	GGCTGCTCCACAGTGGGTAT	22	113 8
1338275	Н/П	Н/П	4000 2	4002 1	GATCACTGCCCTCCCCCTTC	37	113 9
1338356	Н/П	Н/П	3365 8	3367 7	AGGACTATTATACCCAGCCA	13	114 0
1338359	Н/П	Н/П	7720 5	7722 4	AGGGCACCCACTCCACCCAC	66	114 1
1338397	Н/П	Н/П	5873 1	5875 0	CCTCACTCCCATGTCAGGAC	52	114 2
1338442	Н/П	Н/П	5411 9	5413 8	GTGACAACCACACCACACAC	17	114 3
1338450	Н/П	Н/П	2291 2	2293 1	CTGTTTCAAAGCTCCAGCTA	22	114 4
1338453	Н/П	Н/П	1799 6	1801 5	ACTAAACTCTTCACCTGGGC	10	114 5
1338500	Н/П	Н/П	3725 5	3727 4	CCCGATACCTGCCCTAGCGC	26	114 6
1338512	Н/П	Н/П	3612 8	3614 7	ACTGCCCTTTTAGAGAGCAC	23	114 7
1338530	Н/П	Н/П	3811 2	3813 1	CACCAGGGTCCTCACCCCCC	45	114 8
1338543	Н/П	Н/П	7920 0	7921 9	GCCACAGCCCTTTCACGGC	35	114 9
1338578	Н/П	Н/П	1968 0	1969 9	TCTTACATCCAGTCGAGGCA	66	115 0
1338635	Н/П	Н/П	7810 1	7812 0	TACTGACCCCAGCTTGCCAT	31	115 1
1338744	Н/П	Н/П	9162 7	9164 6	GCTCTTGGCATCCACGGTCA	20	115 2
1338759	Н/П	Н/П	2101 3	2103 2	CCCGAGACACCATCTGGTAA	23	115 3
1338784	Н/П	Н/П	9038	9040	AACAGCACCTTGACTAGCAC	16	115

			6	5			4
1338802	4483	4502	9486 2	9488 1	CCCAATGCCCCCTAGATGCA	22	115 5
1338823	H/П	H/П	6281 2	6283 1	GGCCGACAACCAGATGGAAA	13	115 6
1338830	H/П	H/П	2552 8	2554 7	GCACAGGCACAAAATGCCCC	15	115 7
1338844	H/П	H/П	4293 7	4295 6	GGCTGCACAAACCCTGCCAA	41	115 8
1338866	H/П	H/П	2039 2	2041 1	CCTAAGGGCTTTCTCACCCA	47	115 9
1338868	H/П	H/П	8675 2	8677 1	GTGATTTTCATCTGCAGGGT	50	116 0
1338872	H/П	H/П	3220 9	3222 8	CCAGGGAACCCCTTTCCTTG	19	116 1
1338970	4730	4749	9510 9	9512 8	TGCATCCATTTAATAGAAGT	18	116 2
1338972	H/П	H/П	4558 8	4560 7	GCTTCTATCTCACACCCGTC	40	116 3
1338989	H/П	H/П	3108 1	3110 0	CCCATTCCCTCCTTTGTATAA	53	116 4
1339003	H/П	H/П	5040 6	5042 5	AAGTGATTAAAACATTCGAT	63	116 5
1339043	H/П	H/П	1742 4	1744 3	CTTGCCTTCACTTGCAGGCA	36	116 6
1339083	H/П	H/П	8174 8	8176 7	CCTTGGCCTCCAGATACGGC	57	116 7
1339202	H/П	H/П	4062 7	4064 6	GAGACCTCTCCTCTGCTTCA	36	116 8
1339239	H/П	H/П	2362 0	2363 9	CTTGA CTCAATCATGCAGGT	21	116 9
1339312	H/П	H/П	5632 2	5634 1	ACTCACAATTCTCAA ACTGC	10	117 0
1339444	H/П	H/П	2851 8	2853 7	CCTCGCTTTACCCTCCAAC	33	117 1

1339463	Н/П	Н/П	1836 7	1838 6	GCATGGTTCTCTCTAGGCGG	29	117 2
1339487	Н/П	Н/П	8370 5	8372 4	TCTTTATCCTTCCACTGGGC	52	117 3
1339489	Н/П	Н/П	3455 0	3456 9	CCACAGAАСТCCAGAAGCAA	57	117 4
1339492	Н/П	Н/П	4441 3	4443 2	GTGACAACCACACTCGAGGA	44	117 5
1339511	Н/П	Н/П	8756 4	8758 3	CACCTGGTGTCCAAACTCAC	40	117 6
1339614	3980	3999	9435 9	9437 8	GGTTAAAAAACTCTCCTCAC	22	117 7
1339658	Н/П	Н/П	2195 0	2196 9	GTGTTGCTCAACTCCAGAGA	32	117 8

**Таблица 16.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	387 3	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	20	283
1337237	Н/П	Н/П	7346 0	7347 9	CACTTGGACACAGTGAGCA A	33	1179
1337310	Н/П	Н/П	5632 0	5633 9	TCACAATTCTCAAАСТGCT C	22	1180
1337334	Н/П	Н/П	2548 4	2550 3	TGCACAAGAACTTCCTGCC A	18	1181
1337387	Н/П	Н/П	6191 6	6193 5	AGTGGCACCCCTCCCTCTAC T	26	1182
1337418	Н/П	Н/П	2758	2760	AGTGCCCAAAACTACAGCG	30	1183

			4	3	G		
1337437	H/П	H/П	2699 3	2701 2	GCTGCTTCCACCAAGATTA C	48	1184
1337484	H/П	H/П	4864 8	4866 7	TCCCTTTACCTCCCCGTGG A	63	1185
1337492	H/П	H/П	2038 6	2040 5	GGCTTTCTCACCCAGAGCC G	39	1186
1337495	H/П	H/П	8582 0	8583 9	GGCCTGAACCAGCTCTATC T	47	1187
1337542	4729	474 8	9510 8	9512 7	GCATCCATTTAATAGAAGT T	6	1188
1337551	H/П	H/П	8666 8	8668 7	GGCAGGTGCCCATCCACCC A	37	1189
1337620	H/П	H/П	7177 4	7179 3	TCTGTGGACCTCAACCCCC T	31	1190
1337687	H/П	H/П	6278 9	6280 8	GCGCACGGCCCCATCTGAA C	21	1191
1337703	H/П	H/П	8174 7	8176 6	CTTGGCCTCCAGATACGGC C	72	1192
1337723	3979	399 8	9435 8	9437 7	GTAAAAAACTCTCCTCAC T	26	1193
1337738	H/П	H/П	6821 8	6823 7	GAACAGTCCATCCCAGATG A	38	1194
1337743	H/П	H/П	7919 9	7921 8	CCCACAGCCCTTTCACGGC C	54	1195
1337827	H/П	H/П	4047 1	4049 0	CCACACCTGCCTCTCGGCT C	17	1196
1337838	H/П	H/П	3105 6	3107 5	GGCCTTAGTCCTATTGAAT T	32	1197
1337844	H/П	H/П	3217 6	3219 5	AGGCTGCAATTCAACTG C	25	1198
1337900	H/П	H/П	3722 2	3724 1	GCTGAGTAAGGAAAATCCC C	23	1199
1337908	H/П	H/П	5802 7	5804 6	GGTCCCCTGTTTACTGATC C	21	1200



1337909	Н/П	Н/П	7714 5	7716 4	GCCCGTTCTTCCCTTAACC A	33	1201
1337919	Н/П	Н/П	5039 2	5041 1	TTCGATGTTTCCCAAAGCT C	13	1202
1337957	Н/П	Н/П	2352 9	2354 8	ATGGCCGGCACCCTCCCC G	30	1203
1337976	Н/П	Н/П	6958 3	6960 2	GAGACATTCACCCAGGGCT G	11	1204
1338002	Н/П	Н/П	5540 8	5542 7	GACAAGCGGCCCCCAAGCC A	21	1205
1338003	Н/П	Н/П	6791 1	6793 0	GGACGATCCACCCTGGACA G	28	1206
1338010	Н/П	Н/П	8756 3	8758 2	ACCTGGTGTCCAAACTCAC A	15	1207
1338046	Н/П	Н/П	5679 0	5680 9	CAAAGCTTCTCCTCTCTGG A	24	1208
1338051	Н/П	Н/П	5872 0	5873 9	TGTCAGGACAGTCTTAGCC A	22	1209
1338094	Н/П	Н/П	2446 0	2447 9	GGGAATTACAACCTGAAGC C	18	1210
1338135	Н/П	Н/П	3453 0	3454 9	GCGGAGAGCCCACACGCCA T	41	1211
1338176	Н/П	Н/П	1736 8	1738 7	GCTGGGTGTTTACCCAAGA C	26	1212
1338195	Н/П	Н/П	7597 8	7599 7	ACTCGGTCTTTCTCCTCCC A	32	1213
1338199	Н/П	Н/П	6487 1	6489 0	GCCATACCCATCGATGCAA T	16	1214
1338202	Н/П	Н/П	5142 0	5143 9	CCCTCAACCCCATGCACG C	50	1215
1338215	Н/П	Н/П	9216 4	9218 3	GTGACGAGCACCCAGTGGG A	10	1216
1338225	Н/П	Н/П	8924 6	8926 5	CACTTCCCACCACAAGGCG C	36	1217
1338226	Н/П	Н/П	8499	8501	CAGAACTCGATTACAGGT	20	1218

			8	7	A		
1338303	H/П	H/П	5407 9	5409 8	CGCCTGAGCACTCTTACGC A	20	1219
1338328	H/П	H/П	1892 4	1894 3	TCTGAGGCCATCTTGAGGG A	49	1220
1338387	H/П	H/П	4439 6	4441 5	GGAGAGGGCCACCCTTCAG C	41	1221
1338392	H/П	H/П	6864 1	6866 0	TCTACCCAGACAATCCAC C	56	1222
1338460	H/П	H/П	2194 9	2196 8	TGTTGCTCAACTCCAGAGA A	43	1223
1338627	H/П	H/П	4190 2	4192 1	GCAAACACCCCTGAAAGAC A	41	1224
1338724	H/П	H/П	1835 4	1837 3	TAGGCGGACAGCAAAAGCC T	36	1225
1338760*	H/П	H/П	5275 0	5276 9	TGGGTCAGCCTCCAAGAGG C	21	1226
1338786	H/П	H/П	1799 5	1801 4	CTAAACTCTTCACCTGGGC A	28	1227
1338854	H/П	H/П	8258 5	8260 4	AGGCTGGCATCTCTAAGGC A	22	1228
1338861	H/П	H/П	4285 7	4287 6	ATCCGCAGCATCCAAACCC A	41	1229
1338934	H/П	H/П	6577 7	6579 6	CCTAAAAGTCCTATCTGCC C	28	1230
1338939	H/П	H/П	4667 2	4669 1	CCATGGCGAACAACCTTGTC C	29	1231
1338941	H/П	H/П	1966 9	1968 8	GTCGAGGCAATTTCTCAGG A	26	1232
1338960	H/П	H/П	9362 6	9364 5	CCAGGGCCCATCCCTGACC G	65	1233
1339027	H/П	H/П	3355 1	3357 0	GTTGGGAGAAAAACAACCA C	24	1234
1339031	H/П	H/П	3584 8	3586 7	TTATGACACCCATTCTGGA C	67	1235

1339040	Н/П	Н/П	3154 6	3156 5	CACTTATCACTTCTCAGTT C	38	1236
1339072	Н/П	Н/П	9038 0	9039 9	ACCTTGACTAGCACAAAGCC C	15	1237
1339085	Н/П	Н/П	7516 8	7518 7	CCAGCACACCCCATCTCAG T	50	1238
1339111	Н/П	Н/П	4762 5	4764 4	GCTGAGATAGAAACAATGG C	31	1239
1339135	Н/П	Н/П	2290 9	2292 8	TTTCAAAGCTCCAGCTACA C	45	1240
1339165	Н/П	Н/П	6012 2	6014 1	CCCACGGCCACACCTGTGT C	49	1241
1339189	Н/П	Н/П	4901 5	4903 4	GTCCAGCCCCACTCTACCC T	65	1242
1339190	Н/П	Н/П	9161 8	9163 7	ATCCACGGTCACTCCCGCC T	32	1243
1339216	4481	450 0	9486 0	9487 9	CAATGCCCCCTAGATGCAG T	20	1244
1339221	Н/П	Н/П	7807 8	7809 7	ATCCAAGTAAACATCGCCA G	43	1245
1339297	Н/П	Н/П	7103 3	7105 2	CCAGACGCACCGTCACACA T	29	1246
1339346	Н/П	Н/П	2098 5	2100 4	GAGGGTCCACCATCAGGTC C	31	1247
1339392	Н/П	Н/П	3810 4	3812 3	TCCTCACCCCCAATTCCT A	44	1248
1339447	Н/П	Н/П	3998 7	4000 6	CCTTCCCCCAGCCAGCA T	51	1249
1339468	Н/П	Н/П	3249 1	3251 0	TCTCCAGCGACTCTGAACC T	24	1250
1339552	Н/П	Н/П	8370 4	8372 3	CTTTATCCTTCCACTGGGC C	47	1251
1339566	Н/П	Н/П	2851 7	2853 6	CTCGCTTTACCCTCCCAAC A	35	1252
1339579	Н/П	Н/П	3006	3008	CCATCTCCTTCTGCCTGTT	42	1253

			8	7	A		
1339588	H/П	H/П	9325 2	9327 1	TGCCGTCCTCCACATCCAC A	24	1254
1339644	H/П	H/П	4558 7	4560 6	СТТСТАТСТСАСАСССГТС A	34	1255

**Таблица 17.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	29	283
1337254	H/П	H/П	1957 9	1959 8	GGCAGAAGCCCCCAACTCA C	48	1256
1337263	H/П	H/П	5678 9	5680 8	AAAGCTTCTCCTCTCTGGA C	45	1257
1337275	H/П	H/П	5127 5	5129 4	CGTGGCTCACCTACCGTGG C	68	1258
1337285	H/П	H/П	9325 1	9327 0	GCCGTCCTCCACATCCACA C	19	1259
1337317	H/П	H/П	6789 7	6791 6	GGACAGTCCACCTAGATGG T	34	1260
1337344	H/П	H/П	3998 0	3999 9	CCCACGCCAGCATCCAGGA A	55	1261
1337372	H/П	H/П	1834 5	1836 4	AGCAAAAGCCTCTGCTGTC C	57	1262
1337398	H/П	H/П	4858 5	4860 4	CTGGCAAGACCACGAAGCC A	71	1263
1337447	H/П	H/П	6482 6	6484 5	GTTCCGTGAATTTCCCTGA A	18	1264

1337485	Н/П	Н/П	3452 8	3454 7	GGAGAGCCCACACGCCATA C	50	1265
1337540	Н/П	Н/П	8666 7	8668 6	GCAGGTGCCCATCCACCCA C	68	1266
1337560	Н/П	Н/П	7919 8	7921 7	CCACAGCCCTTTCACGGCC T	77	1267
1337589	Н/П	Н/П	6577 6	6579 5	CTAAAAGTCCTATCTGCC A	26	1268
1337602	Н/П	Н/П	4762 3	4764 2	TGAGATAGAAACAATGGCC T	34	1269
1337625	3976	3995	9435 5	9437 4	AAAAAACTCTCCTCACTAG C	33	1270
1337693	Н/П	Н/П	1799 3	1801 2	AAACTCTTACCTGGGCAT T	28	1271
1337712	Н/П	Н/П	3248 9	3250 8	TCCAGCGACTCTGAACCTC T	37	1272
1337753	Н/П	Н/П	3217 5	3219 4	GGCTGCAATTCAACACTGC C	40	1273
1337791	Н/П	Н/П	4047 0	4048 9	CACACCTGCCTCTCGGCTC T	54	1274
1337845	Н/П	Н/П	9362 5	9364 4	CAGGGCCCATCCCTGACCG A	38	1275
1337880	Н/П	Н/П	8581 2	8583 1	CCAGCTCTATCTTCCCAGA C	35	1276
1337899	Н/П	Н/П	5407 8	5409 7	GCCTGAGCACTCTTACGCA T	9	1277
1337910	Н/П	Н/П	6821 7	6823 6	AACAGTCCATCCCAGATGA C	51	1278
1337934	Н/П	Н/П	2699 0	2700 9	GCTTCCACCAAGATTACCC T	29	1279
1337959	Н/П	Н/П	4633 1	4635 0	TCATGGTGCCCACCCCAC A	71	1280
1337965	Н/П	Н/П	4185 4	4187 3	ACACAGCCCCACCCCTGCG G	54	1281
1337998	Н/П	Н/П	9030	9032	GAGGCCTTGCCCAACAGGG	72	1282

			1	0	C		
1338030	H/П	H/П	4900 8	4902 7	CCCACCTCTACCCTCTGGCA T	77	1283
1338063 *	H/П	H/П	5267 4	5269 3	AGGCCACTCCACTTCTTGG A	47	1284
1338064	H/П	H/П	7177 1	7179 0	GTGGACCTCAACCCCCTAC T	38	1285
1338101	H/П	H/П	2851 4	2853 3	GCTTTACCCTCCCAACAGG T	44	1286
1338134	H/П	H/П	8250 6	8252 5	AACTGACTCCAGGATCCCT A	33	1287
1338143	H/П	H/П	2290 8	2292 7	TTCAAAGCTCCAGCTACAC C	44	1288
1338196	4721	4740	9510 0	9511 9	TTAATAGAAGTTTCCAGCG C	31	1289
1338318	H/П	H/П	6937 4	6939 3	GCAGGGAACCCACACAT C	72	1290
1338350	H/П	H/П	9213 0	9214 9	GGCCACCAGCTCATTTAC T	33	1291
1338463	H/П	H/П	7516 6	7518 5	AGCACACCCCATCTCAGTG A	45	1292
1338468	H/П	H/П	7714 2	7716 1	CGTTCTTCCCTTAACCACC T	31	1293
1338481	H/П	H/П	4285 6	4287 5	TCCGCAGCATCCAAACCCA C	34	1294
1338489	H/П	H/П	3105 5	3107 4	GCCTTAGTCCTATTGAATT A	64	1295
1338499	H/П	H/П	5039 1	5041 0	TCGATGTTTCCCAAAGCTC A	47	1296
1338504	H/П	H/П	5539 8	5541 7	CCCCAAGCCACCTGGAACC A	12	1297
1338548	H/П	H/П	2346 6	2348 5	GGCCATTTCTCAGGCTGGC C	66	1298
1338592	H/П	H/П	9160 5	9162 4	CCCGCCTGAATCCCCCAG C	41	1299

1338674	Н/П	Н/П	6863 2	6865 1	GACAATCCACCCCAGAGGG T	49	1300
1338705	Н/П	Н/П	3718 4	3720 3	GGTCTGAGCACACGCTCCT A	29	1301
1338730	Н/П	Н/П	7597 7	7599 6	CTCGGTCTTTCTCCTCCCA C	33	1302
1338748	Н/П	Н/П	8924 5	8926 4	ACTTCCCACCACAAGGCGC A	43	1303
1338897	Н/П	Н/П	7807 7	7809 6	TCCAAGTAAACATCGCCAG T	59	1304
1339016	Н/П	Н/П	5871 6	5873 5	AGGACAGTCTTAGCCACCA A	28	1305
1339039	Н/П	Н/П	2534 9	2536 8	GATGGACGATATCTCCTGG A	22	1306
1339053	Н/П	Н/П	3584 7	3586 6	TATGACACCCATTCTGGAC A	63	1307
1339059	Н/П	Н/П	8174 6	8176 5	TTGGCCTCCAGATACGGCC A	120	1308
1339088	Н/П	Н/П	4439 5	4441 4	GAGAGGGCCACCCTTCAGC C	54	1309
1339158	Н/П	Н/П	3353 6	3355 5	ACCACAGCCACCTCAAAGA T	106	1310
1339198	Н/П	Н/П	4558 6	4560 5	TTCTATCTCACACCCGTCA C	66	1311
1339200	Н/П	Н/П	3810 2	3812 1	CTCACCCCAATTCCTAC C	70	1312
1339205	Н/П	Н/П	7073 3	7075 2	AGGTCTCTCCCTCAGGGA C	70	1313
1339244	Н/П	Н/П	2999 8	3001 7	TGTGCATAACACAAATATT G	58	1314
1339275	Н/П	Н/П	2095 7	2097 6	AGTGAGCTCCCAACTCTGT C	41	1315
1339318	Н/П	Н/П	8755 9	8757 8	GGTGTCCAAACTCACAGGC T	13	1316
1339325	Н/П	Н/П	8498	8500	TCACAGGTAAAAGACACGA	71	1317

			7	6	C		
1339393	H/П	H/П	7344 6	7346 5	GAGCAATGCCACAAAGGT G	39	1318
1339404	4425	4444	9480 4	9482 3	GTCTTCTGCTTCCTTCAGA A	28	1319
1339405	H/П	H/П	8356 7	8358 6	TAAATTGGCATTAAATGTCT T	90	1320
1339414	H/П	H/П	6278 8	6280 7	CGCACGGCCCCATCTGAAC T	28	1321
1339430	H/П	H/П	2035 0	2036 9	GGGCTCAGCCCTTTCAGAC C	50	1322
1339434	H/П	H/П	6191 3	6193 2	GGCACCTCCCTCTACTGG C	33	1323
1339436	H/П	H/П	2758 3	2760 2	GTGCCAAAАCTACAGCGG T	20	1324
1339456	H/П	H/П	6012 1	6014 0	CCACGGCCACACCTGTGTC T	23	1325
1339488	H/П	H/П	2445 1	2447 0	AACCTGAAGCCCAAACGGT T	70	1326
1339533	H/П	H/П	5793 3	5795 2	GTCACCTGTTTTACTGAGC C	34	1327
1339609	H/П	H/П	1736 5	1738 4	GGGTGTTTACCCAAGACAG C	22	1328
1339624	H/П	H/П	3151 4	3153 3	GTCTGCGCACAGCTGAGCT T	34	1329
1339639	H/П	H/П	5631 9	5633 8	CACAATTCTCAAАCTGCTC C	14	1330
1339649	H/П	H/П	1886 9	1888 8	CCGAAGCTСТАATCCCTGG C	32	1331
1339660	H/П	H/П	2194 8	2196 7	GTTGCTCAAАCTCCAGAGAA C	44	1332

**Таблица 18.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1



Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КCNТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	15	283
1080891	4702	4721	9508 1	9510 0	CTGACCGTACAAACCAGT AA	18	289
1337256	Н/П	Н/П	4858 4	4860 3	TGGCAAGACCACGAAGCC AA	99	133 3
1337339	Н/П	Н/П	5038 2	5040 1	CCCAAAGCTCACAACACT CA	66	133 4
1337353	Н/П	Н/П	5127 4	5129 3	GTGGCTCACCTACCGTGG CC	95	133 5
1337366	Н/П	Н/П	7802 4	7804 3	GGCTGGCCCCACATGCAG GC	58	133 6
1337404	Н/П	Н/П	8342 4	8344 3	CCCTGGTGCCTTCTACAG GC	52	133 7
1337537	Н/П	Н/П	3248 7	3250 6	CAGCGACTCTGAACCTCT GC	30	133 8
1337547	Н/П	Н/П	2851 3	2853 2	CTTTACCCTCCCAACAGG TT	62	133 9
1337554	Н/П	Н/П	8250 0	8251 9	CTCCAGGATCCCTATGGG CT	31	134 0
1337588	Н/П	Н/П	7915 6	7917 5	AGGCACCACCAGATGCCA CA	78	134 1
1337604	Н/П	Н/П	7597 5	7599 4	CGGTCTTTCTCCTCCCAC CA	36	134 2
1337619	3975	3994	9435 4	9437 3	AAAACTCTCCTCACTAG CC	28	134 3
1337669	Н/П	Н/П	2034 9	2036 8	GGCTCAGCCCTTTCAGAC CT	56	134 4

1337742	H/П	H/П	5533 6	5535 5	TGTCCCAGACCATCATCG AT	23	134 5
1337748	4368	4387	9474 7	9476 6	ACGCACCCCTCTCACATG CC	24	134 6
1337793*	H/П	H/П	5260 7	5262 6	GGGAAACCCCCCAAGTCC TC	39	134 7
1337824	H/П	H/П	3810 1	3812 0	TCACCCCCCAATTCCTAC CT	67	134 8
1337881	H/П	H/П	7177 0	7178 9	TGGACCTCAACCCCCTAC TT	52	134 9
1337888	H/П	H/П	9160 4	9162 3	CCGCCTGAATCCCCCAGG CC	59	135 0
1337903	H/П	H/П	8755 8	8757 7	GTGTCCAAACTCACAGGC TA	19	135 1
1337950	H/П	H/П	2999 7	3001 6	GTGCATAACACAAATATT GC	18	135 2
1337958	H/П	H/П	2698 4	2700 3	ACCAAGATTACCCTCAGG AT	27	135 3
1338007	H/П	H/П	7516 5	7518 4	GCACACCCCATCTCAGTG AC	28	135 4
1338009	H/П	H/П	3584 6	3586 5	ATGACACCCATTCTGGAC AT	50	135 5
1338029	H/П	H/П	6191 2	6193 1	GCACCCTCCCTCTACTGG CA	21	135 6
1338098	H/П	H/П	1833 5	1835 4	TCTGCTGTCCACTCCTGA AC	99	135 7
1338142	H/П	H/П	3217 4	3219 3	GCTGCAATTCAACTGC CT	54	135 8
1338154	H/П	H/П	3990 4	3992 3	CGGAGGCTGCCATTAGC TG	99	135 9
1338220	H/П	H/П	4178 5	4180 4	AAACAGGTGCATTCTAGG GT	41	136 0
1338250	H/П	H/П	6477 9	6479 8	ACCTGGTGCACCTGGAGT CA	25	136 1
1338265	H/П	H/П	4433	4435	GCCCTGCTCAGCACGAAG	53	136

			8	7	CC		2
1338325	H/П	H/П	9315 4	9317 3	TGGACAGGCCATTCCCAC TC	34	136 3
1338357	H/П	H/П	3452 3	3454 2	GCCCACACGCCATACAGT TA	61	136 4
1338393	H/П	H/П	5629 0	5630 9	GGACATTCCCAGCATTGA CC	22	136 5
1338415	H/П	H/П	1886 8	1888 7	CGAAGCTCTAATCCCTGG CC	43	136 6
1338507	H/П	H/П	8498 6	8500 5	CACAGGTAAAAGACACGA CA	61	136 7
1338513	H/П	H/П	2345 0	2346 9	GGCCGTGTCTCCCAAGC CT	27	136 8
1338516	H/П	H/П	5871 1	5873 0	AGTCTTAGCCACCAAGGC CT	56	136 9
1338528	H/П	H/П	5999 4	6001 3	GGACGGGTCCCCATCTTG CC	70	137 0
1338557	H/П	H/П	1736 3	1738 2	GTGTTTACCCAAGACAGC TA	34	137 1
1338680	H/П	H/П	6937 3	6939 2	CAGGGAACCCCACCACAT CA	41	137 2
1338710	H/П	H/П	4557 7	4559 6	ACACCCGTCCACCTCTGC AC	64	137 3
1338727	H/П	H/П	4759 9	4761 8	GTCCCAGGCTTCTCTTGG GA	61	137 4
1338731	H/П	H/П	2438 4	2440 3	GTGTTCTGTTTTACACTA AT	10	137 5
1338756	H/П	H/П	4043 1	4045 0	GTGAGATCCCACTCCAG AA	36	137 6
1338761	H/П	H/П	2758 2	2760 1	TGCCCAAACTACAGCGG TC	25	137 7
1338769	H/П	H/П	9016 0	9017 9	CGCCAGGGCAGAATTACC TT	29	137 8
1338811	H/П	H/П	7344 4	7346 3	GCAATGCCACAAAGGTG GC	65	137 9

1338815	H/П	H/П	1957 8	1959 7	GCAGAAGCCCCCAACTCA CT	46	138 0
1338899	H/П	H/П	2290 7	2292 6	TCAAAGCTCCAGCTACAC CT	49	138 1
1338900	H/П	H/П	2194 7	2196 6	TTGCTCAACTCCAGAGAA CC	53	138 2
1338908	H/П	H/П	3100 9	3102 8	CCTTAATTACCTCTAAAG AA	55	138 3
1338938	H/П	H/П	8168 0	8169 9	TCCCAGTGCCTCACACGC GG	49	138 4
1338959	H/П	H/П	8581 1	8583 0	CAGCTCTATCTTCCCAGA CA	51	138 5
1338982	H/П	H/П	5678 8	5680 7	AAGCTTCTCCTCTCTGGA CA	33	138 6
1339005	H/П	H/П	5793 2	5795 1	TCACCTGTTTTACTGAGC CT	6	138 7
1339029	H/П	H/П	9212 9	9214 8	GCCACCAGCTCATTTTCAC TC	24	138 8
1339052	H/П	H/П	4900 7	4902 6	CCACTCTACCCTCTGGCA TC	58	138 9
1339120	H/П	H/П	1796 5	1798 4	GGTGGGCTCATTATTAGA GC	32	139 0
1339150	H/П	H/П	4285 3	4287 2	GCAGCATCCAAACCCACG GT	39	139 1
1339161	H/П	H/П	4624 6	4626 5	CAACAGTTCTCCCTGCTG AC	63	139 2
1339187	H/П	H/П	8666 2	8668 1	TGCCCATCCACCCACTTG GA	70	139 3
1339208	H/П	H/П	6861 9	6863 8	AGAGGGTCCACCCAGAC AG	28	139 4
1339215	1415	1434	7061 3	7063 2	AGCAGGCCTCCCCATTGT CC	29	139 5
1339251	H/П	H/П	6576 5	6578 4	ATCTGCCCAGAACCTCGC CA	19	139 6
1339267	H/П	H/П	3148	3150	GCAGAGGGTCCCATGAGG	26	139

			6	5	CT		7
1339343	H/П	H/П	5407 7	5409 6	CCTGAGCACTCTTACGCA TA	20	139 8
1339368	H/П	H/П	8908 2	8910 1	CCCCAAAGTCTCCCCCT AC	50	139 9
1339375	H/П	H/П	3353 4	3355 3	CACAGCCACCTCAAAGAT GA	72	140 0
1339403	H/П	H/П	2532 2	2534 1	GCAGGACAATTTCTAGGT AC	29	140 1
1339498	H/П	H/П	7713 7	7715 6	TTCCCTTAACCACCTGTG CA	79	140 2
1339507	H/П	H/П	6789 5	6791 4	ACAGTCCACCTAGATGGT CC	21	140 3
1339527	H/П	H/П	9361 4	9363 3	CCTGACCGACACCTGTCC CA	32	140 4
1339537	H/П	H/П	6278 7	6280 6	GCACGGCCCCATCTGAAC TC	18	140 5
1339541	H/П	H/П	6821 4	6823 3	AGTCCATCCCAGATGACC CA	44	140 6
1339659	H/П	H/П	2095 6	2097 5	GTGAGCTCCCAACTCTGT CC	30	140 7
1339664	H/П	H/П	3717 9	3719 8	GAGCACACGCTCSTATGC AT	63	140 8

**Таблица 19.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACC GTG	31	283

1080888	4698	4717	9507 7	9509 6	CCGTACAAACCAGTAAG GAA	31	55
1337224	H/П	H/П	7337 9	7339 8	CAGAGAGACTCCACCTG TCC	72	140 9
1337241	H/П	H/П	4431 6	4433 5	CCCAGGCCCCATGTGTG GTC	33	141 0
1337261	H/П	H/П	7595 9	7597 8	ACCACAGCCTAGACCAG GCT	35	141 1
1337278	H/П	H/П	6817 8	6819 7	CTGGACAGTTCACCCCA GAT	23	141 2
1337320	H/П	H/П	6414 1	6416 0	GTCTTACTTCTTAATGG AGA	10	141 3
1337361	H/П	H/П	6562 2	6564 1	GGCTGAGGTTTCTACAG CCA	59	141 4
1337362	H/П	H/П	5037 8	5039 7	AAGCTCACAACACTCAG GGT	36	141 5
1337368	H/П	H/П	2998 4	3000 3	ATATTGCCATTTTAACC CTC	36	141 6
1337370	H/П	H/П	7800 6	7802 5	GCAGAGTCCCACCACCA AGA	63	141 7
1337397	H/П	H/П	9314 9	9316 8	AGGCCATTCCCCTCGC TGT	32	141 8
1337443	H/П	H/П	8666 0	8667 9	CCCATCCACCCACTTGG ACA	88	141 9
1337454	H/П	H/П	2094 5	2096 4	ACTCTGTCCACTTCCTC CAC	39	142 0
1337466	H/П	H/П	1954 2	1956 1	GAAAGTTGCCCACTCCT GTA	63	142 1
1337469	H/П	H/П	8493 0	8494 9	GGGTCGCCCTTACTCA TCA	33	142 2
1337478	H/П	H/П	2437 9	2439 8	CTGTTTTACACTAATGC GGG	68	142 3
1337548	4366	4385	9474 5	9476 4	GCACCCCTCTCACATGC CCG	46	142 4
1337574	3973	3992	9435	9437	AAACTCTCCTCACTAGC	28	142

			2	1	CTG		5
1337597	H/П	H/П	7515 1	7517 0	AGTGACACTCAAAAGTG CTC	43	142 6
1337610	H/П	H/П	5530 2	5532 1	CCAAGGAGACCTCACTG CTC	29	142 7
1337639	H/П	H/П	5869 0	5870 9	TGGCTGACCCCCGCCAG GGC	34	142 8
1337724	H/П	H/П	5114 1	5116 0	GATGCGGGCCAGGCTAG GCC	21	142 9
1337746	H/П	H/П	1885 1	1887 0	GCCACTCTCCCTCCAAT AGA	43	143 0
1337747	H/П	H/П	6860 5	6862 4	AGACAGTCCACCCTGGA TGA	45	143 1
1337756	H/П	H/П	8580 7	8582 6	TCTATCTTCCCAGACAC ACT	66	143 2
1337759	H/П	H/П	4617 4	4619 3	TAGTCATACACAGATGG CCA	73	143 3
1337788	H/П	H/П	5999 1	6001 0	CGGGTCCCCATCTTGCC TAC	57	143 4
1337836	H/П	H/П	3801 9	3803 8	GCACCGGGCACAGATCC CAC	35	143 5
1337857	H/П	H/П	5670 3	5672 2	CCGGGCTCCCATGAATG TCC	33	143 6
1337902	H/П	H/П	3094 7	3096 6	GGGCTTTGATATATAAA TCT	42	143 7
1337935	H/П	H/П	4139 9	4141 8	GCCAAGGAACATCAGGG CGA	55	143 8
1337943	H/П	H/П	8246 7	8248 6	TGGCCGGAACACACTTT CAC	59	143 9
1338037	1413	1432	7061 1	7063 0	CAGGCCTCCCCATTGTC CAT	45	144 0
1338119	H/П	H/П	2282 5	2284 4	GCCCTAGCTTCCCCAGA GCA	27	144 1
1338123	H/П	H/П	2698 2	2700 1	CAAGATTACCCTCAGGA TCA	52	144 2

1338238	Н/П	Н/П	3574 4	3576 3	GTCTGAGACCCATCTGG GTC	74	144 3
1338267	Н/П	Н/П	4277 1	4279 0	TCTCTGCCAGCCCTAAC TTA	58	144 4
1338272	Н/П	Н/П	3709 5	3711 4	AGCACGAGTACCCTCTG CCA	36	144 5
1338307	Н/П	Н/П	3350 9	3352 8	AGCTGCTAAAAGAAATG CCA	26	144 6
1338311	Н/П	Н/П	7176 5	7178 4	CTCAACCCCTACTTGG TCT	57	144 7
1338372	Н/П	Н/П	4557 5	4559 4	ACCCGTCACCCTCTGCA CCA	40	144 8
1338412	Н/П	Н/П	8754 9	8756 8	CTCACAGGCTACTCCCC CCA	35	144 9
1338485	Н/П	Н/П	6245 2	6247 1	GGTCCCCTCCTTCTCCC ATC	22	145 0
1338495	Н/П	Н/П	7711 0	7712 9	ACGCTCCTCCAGCTGAG CCT	53	145 1
1338538	Н/П	Н/П	3217 2	3219 1	TGCAATTCAACACTGCC TTA	29	145 2
1338564	Н/П	Н/П	5404 3	5406 2	TTTGAGGAAATCTACGG GTA	28	145 3
1338583	Н/П	Н/П	9159 9	9161 8	TGAATCCCCCACGCCAG GCC	34	145 4
1338609	Н/П	Н/П	7913 6	7915 5	GCTGTACCCACAGGCGG CAC	68	145 5
1338632	Н/П	Н/П	4756 5	4758 4	ACAGGCTCCATTGAGAG GCT	52	145 6
1338637	Н/П	Н/П	2330 9	2332 8	ATGTAAATATAACCAC CCC	70	145 7
1338645	Н/П	Н/П	9354 2	9356 1	CCCGCACCCACCTCTGG TGC	75	145 8
1338719	Н/П	Н/П	5605 4	5607 3	TGGAGTGGAGACTCATC CCA	18	145 9
	Н/П	Н/П	5611	5613			



			8	7			
1338813	H/П	H/П	1794 5	1796 4	ACTGAGTTCAACAAGAT GAA	28	146 0
1338860*	H/П	H/П	5234 0	5235 9	GCCCCACTCACCATGCA GAC	47	146 1
1338862	H/П	H/П	2756 8	2758 7	GCGGTCTCTTCTCTCTG TTC	23	146 2
1338913	H/П	H/П	1728 1	1730 0	GATGAATTATTCCCATG GGC	31	146 3
1338924	H/П	H/П	5790 4	5792 3	CCTTGGCATTCACTGAG CCT	19	146 4
1338984	H/П	H/П	2529 3	2531 2	TCCTGACACCCCACCAA CGC	85	146 5
1339015	H/П	H/П	1833 3	1835 2	TGCTGTCCACTCCTGAA CAC	83	146 6
1339021	H/П	H/П	8901 6	8903 5	GTCTTGTTCTCTGCGAG AAC	13	146 7
1339066	1068	1087	6181 8	6183 7	GCCACGCAGATCATGAT GAC	54	146 8
1339087	H/П	H/П	3985 2	3987 1	CTCAACCGCCTCTTCTG CAA	86	146 9
1339095	H/П	H/П	2026 0	2027 9	CACACGGCTCCTGTGAG TCA	31	147 0
1339169	H/П	H/П	3141 0	3142 9	CCCAGGCTCATTTCCCGC CAT	50	147 1
1339179	H/П	H/П	4897 0	4898 9	CGAGGCAGAATTCTCCA TTC	34	147 2
1339206	H/П	H/П	8341 3	8343 2	TCTACAGGCTCCTTGCA TGC	47	147 3
1339271	H/П	H/П	6937 1	6939 0	GGGAACCCACCCACATC ACT	56	147 4
1339413	H/П	H/П	2194 5	2196 4	GCTCAACTCCAGAGAAC CAA	49	147 5
1339432	H/П	H/П	9212 6	9214 5	ACCAGCTCATTTCACTC CGG	21	147 6

1339500	Н/П	Н/П	2850 2	2852 1	CAACAGGTTCTACCTAC CAA	93	147 7
1339509	Н/П	Н/П	3248 4	3250 3	CGACTCTGAACCTCTGC CTC	70	147 8
1339553	Н/П	Н/П	9015 6	9017 5	AGGGCAGAATTACCTTG CAA	33	147 9
1339560	Н/П	Н/П	4042 5	4044 4	TCCACACTCCAGAAGAA CAA	49	148 0
1339565	Н/П	Н/П	6785 2	6787 1	TCTCATGGCTCTCATTG GCC	41	148 1
1339575	Н/П	Н/П	3450 9	3452 8	CAGTTATGACTCAATGA GCC	48	148 2
1339618	Н/П	Н/П	8163 6	8165 5	TCCTGGTTCCACCATCA AGA	63	148 3
1339622	Н/П	Н/П	4851 4	4853 3	GCAACCCTGCCCATTCG CAG	70	148 4

**Таблица 20.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	18	283
1337222	Н/П	Н/П	1945 5	1947 4	GGGCTGGACACCAGCCGA CC	65	148 5
1337239	Н/П	Н/П	4894 3	4896 2	CACCAGGCCAACCATCCC CC	57	148 6
1337318	Н/П	Н/П	8569 1	8571 0	CTTGCCATCCCGAAATTC CA	33	148 7
1337348	Н/П	Н/П	2997	2999	ATTTTAACCCTCTTTGCC	58	148

			6	5	GC		8
1337452	H/П	H/П	6401 9	6403 8	TGCACATCCCGATTTGGC CC	36	148 9
1337457	H/П	H/П	8479 0	8480 9	GTGATTTGCATCCAGAAT TC	47	149 0
1337517	H/П	H/П	7157 5	7159 4	TGGTCCCTGCCCATAGAG GT	36	149 1
1337538	H/П	H/П	1884 5	1886 4	CTCCCTCCAATAGAACCT CA	36	149 2
1337649	H/П	H/П	9010 7	9012 6	CACTGGCTGTTAAATTTG CT	18	149 3
1337668	H/П	H/П	2094 0	2095 9	GTCCACTTCTCCACCGG GC	23	149 4
1337680	H/П	H/П	8331 6	8333 5	GTCTCTGTATATGCCTGG CC	65	149 5
1337690	H/П	H/П	3208 6	3210 5	GCACAGCTCCCATGGATG AA	19	149 6
1337697	H/П	H/П	5602 5 5608 9 5615 3	5604 4 5610 8 5617 2	GGTCCCAGGCCTCTGAGC GC	10	149 7
1337700	H/П	H/П	7699 6	7701 5	GGTGCCGAACCTTAAGGA CC	41	149 8
1337725	H/П	H/П	2751 8	2753 7	GCAGGTCCACCCTCCCCC GC	25	149 9
1337771	H/П	H/П	3792 7	3794 6	TAACCGTTCCTTCCATG TC	41	150 0
1337777	H/П	H/П	5529 4	5531 3	ACCTCACTGCTCACAAGG CC	18	150 1
1337784*	H/П	H/П	5223 8	5225 7	GCCTTCGCCATCGCCAGG CT	14	150 2
1337795	H/П	H/П	8640 6	8642 5	GGGCTCGCCACCCCTCAT GC	43	150 3

1337855	H/П	H/П	2189 6	2191 5	GCTAATGAAACAGCCTGG TC	43	150 4
1337978	H/П	H/П	7895 2	7897 1	CTTGGTTTCCAATCATCA TT	36	150 5
1337981	H/П	H/П	3243 9	3245 8	TTGGCTCACCCAGATCAT CC	31	150 6
1337992	H/П	H/П	5864 9	5866 8	AACCATGGTCCTCCTGGG CC	38	150 7
1337997	H/П	H/П	1784 1	1786 0	CTCTTGGTTCACACAACC AA	17	150 8
1338015	H/П	H/П	6743 1	6745 0	GGGCTGCCACCCTCACTG AA	51	150 9
1338071	H/П	H/П	6236 6	6238 5	GCCCAAGCACTTCACACC CT	26	151 0
1338078	H/П	H/П	6813 3	6815 2	GATGGTCCACACTAAATG GT	48	151 1
1338085	H/П	H/П	6909 8	6911 7	CACTATGCCACTAAGGAC AC	60	151 2
1338088	H/П	H/П	3337 8	3339 7	AGGTAAGCATTTAAACCT TG	34	151 3
1338109	H/П	H/П	3704 8	3706 7	ATGGAAGCCCCCTTCAAC CC	324	151 4
1338189	H/П	H/П	2423 0	2424 9	TCTCAGGGTCTCCCTGGA TA	50	151 5
1338200	H/П	H/П	2839 7	2841 6	AGCTCAGGCCACCCAAGA CT	43	151 6
1338204	H/П	H/П	3138 9	3140 8	TGCGGAATCCCCTCCTGC AC	47	151 7
1338283	H/П	H/П	9341 5	9343 4	TCTGTTCACCTCACATGC AT	45	151 8
1338301	H/П	H/П	2012 9	2014 8	GGGATGGCTTCTAATGGC AG	24	151 9
1338308	H/П	H/П	2688 6	2690 5	CAGGGTCATCCTCGAAGC CA	25	152 0
1338332	H/П	H/П	7799	7801	CCACCAAGAAACATCGCA	52	152

			5	4	GA		1
1338351	H/П	H/П	9134 4	9136 3	GCTCCGCTTGAATCTAAA CA	15	152 2
1338402	H/П	H/П	7326 7	7328 6	GTCTCCCGCCCTGCCTGG TC	21	152 3
1338467	H/П	H/П	1725 7	1727 6	CCTGTTGGTCCTTAACTG AA	30	152 4
1338474	H/П	H/П	3442 5	3444 4	ACCAGCACAGCAAAGGCA CA	36	152 5
1338520	H/П	H/П	8245 4	8247 3	CTTTCACTCTCCATCGGG TT	31	152 6
1338536	H/П	H/П	8895 0	8896 9	GCTGGCCCAACTCTAGCT GA	26	152 7
1338562	H/П	H/П	2310 1	2312 0	CACCCCTCCCAAACCTCAG CT	45	152 8
1338631	H/П	H/П	3092 0	3093 9	CACAGTTCAATCCCGAAC AC	23	152 9
1338639	H/П	H/П	7584 7	7586 6	GCCTTGGGCTCTTACCCA CA	31	153 0
1338683	H/П	H/П	4751 1	4753 0	GCTCAAACCATCAGGACC CA	20	153 1
1338690	H/П	H/П	9212 0	9213 9	TCATTTCACTCCGGCAGG CA	15	153 2
1338725	H/П	H/П	4269 1	4271 0	CTCGCTGTCAACACACGA AC	38	153 3
1338773	H/П	H/П	3570 6	3572 5	TCTGAAGCCCCAAACTAG CT	63	153 4
1338776	H/П	H/П	9309 4	9311 3	GCATCAGCCCAGAGCACC CC	22	153 5
1338779	H/П	H/П	4427 2	4429 1	TGAGCTCCACCTCATGCC GA	22	153 6
1338795	H/П	H/П	5667 0	5668 9	GGTCGGGCTATCTAACCC AC	12	153 7
1338806	H/П	H/П	5965 1	5967 0	GGGTTTGTACACCCTTC AC	22	153 8

1338817	H/П	H/П	6555 3	6557 2	GCATGGGACAATCTCCCC CA	19	153 9
1338835	H/П	H/П	7494 3	7496 2	AGGCAGCACTCACTCTAC CA	62	154 0
1338840	H/П	H/П	5028 5	5030 4	TAGAGTCCCAGCACCTGC CT	32	154 1
1338865	H/П	H/П	1830 6	1832 5	TACAGCATTACAATTTGA TC	23	154 2
1338871	4363	4382	9474 2	9476 1	CCCCTCTCACATGCCCGG CT	28	154 3
1338895	H/П	H/П	6855 1	6857 0	ATGGATGGTCCACCCAG AC	17	154 4
1338914	H/П	H/П	5110 0	5111 9	AGGAAAACCTCCAATGCTG CC	56	154 5
1338918	H/П	H/П	6148 5	6150 4	TCTGTCCCCAAGCTCTGC CG	21	154 6
1338949	3938	3957	9431 7	9433 6	GAGCTGGCCCTCCCCCG CA	32	154 7
1339004	H/П	H/П	5769 0	5770 9	GGCCTGGTTTCCCTATTT AC	26	154 8
1339013	H/П	H/П	3966 0	3967 9	CCTGATGAACTTCAGCC CT	41	154 9
1339037	H/П	H/П	4041 7	4043 6	CCAGAAGAACAAACCTAC CA	58	155 0
1339129	H/П	H/П	4528 8	4530 7	CAAAGCCTCTTCCATTTG AC	68	155 1
1339149	4695	4714	9507 4	9509 3	TACAAACCAGTAAGGAAC CA	19	155 2
1339246	H/П	H/П	4116 7	4118 6	TGAGCTCCTCAGCATGGG CC	25	155 3
			5077 8	5079 7			
1339278	H/П	H/П	5394 8	5396 7	CTGGAGACACCATCTTCG GA	13	155 4
1339367	H/П	H/П	2508	2510	TCAGCCTTCACTCACACA	40	155

			9	8	GT		5
1339373	Н/П	Н/П	7035 8	7037 7	AGTGGGCATCCCCATACT GC	62	155 6
1339397	Н/П	Н/П	2273 5	2275 4	GGCTCAGTGCCCTTCAGG GA	26	155 7
1339535	Н/П	Н/П	8146 0	8147 9	GCTGCTCACSTTTTCTAG TT	66	155 8
1339544	Н/П	Н/П	8754 4	8756 3	AGGCTACTCCCCCAGGC CT	41	155 9
1339594	Н/П	Н/П	4615 0	4616 9	GGGAAGCTCCACACCAGC TC	42	156 0
1339665	Н/П	Н/П	4846 9	4848 8	AGTTCCTCCCCAGACACC GT	34	156 1

**Таблица 21.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	23	283
1337253	2743	2762	8076 2	8078 1	CATGTAGTCCTCCTCGGC GC	28	156 2
1337270	Н/П	Н/П	2260 2	2262 1	GCAAAGCTCCCTCTGGAG GA	53	156 3
1337295	Н/П	Н/П	3242 0	3243 9	CACGATAATTTCCCATCT TC	27	156 4
1337305	Н/П	Н/П	7151 9	7153 8	TGACCCTGCCTTCACTGA CC	66	156 5
1337384	Н/П	Н/П	2010 4	2012 3	GGCATCAGACCCCAACCC AA	30	156 6

1337489	Н/П	Н/П	6357 5	6359 4	AAAGCAGGTCCCCCTGCA CC	43	156 7
1337511	Н/П	Н/П	3965 9	3967 8	CTGATGAAACTTCAGCCC TC	54	156 8
1337533	2002	2021	7301 5	7303 4	CGAGAAGGCCCTCTTCTT CC	49	156 9
1337545	Н/П	Н/П	8640 5	8642 4	GGCTCGCCACCCCTCATG CA	37	157 0
1337586	Н/П	Н/П	6909 0	6910 9	CACTAAGGACACATTCAG GC	34	157 1
1337591	Н/П	Н/П	9010 6	9012 5	ACTGGCTGTAAATTTGC TA	18	157 2
1337611	Н/П	Н/П	3792 6	3794 5	AACCGTTCCTTCCATGT CA	43	157 3
1337638	Н/П	Н/П	8754 3	8756 2	GGCTACTCCCCCAGGCC TC	25	157 4
1337676	Н/П	Н/П	2508 5	2510 4	CCTTCACTCACACAGTGG CC	36	157 5
1337707	Н/П	Н/П	8328 1	8330 0	GGCATCTGTCCCACATGG AC	45	157 6
1337776	Н/П	Н/П	2833 9	2835 8	GGTACGGCCTCATCCAGG TC	38	157 7
1337846	Н/П	Н/П	5964 9	5966 8	GTTTGTACACCCTTCAC TT	38	157 8
1337917	Н/П	Н/П	1884 0	1885 9	TCCAATAGAACCTCACTG TA	51	157 9
1337984	Н/П	Н/П	3138 8	3140 7	GCGGAATCCCCTCCTGCA CA	48	158 0
1338036	Н/П	Н/П	5605 3	5607 2	GGAGTGGAGACTCATCCC AC	17	158 1
	Н/П	Н/П	5611 7	5613 6			
1338073	Н/П	Н/П	2751 6	2753 5	AGGTCCACCCTCCCCCGC AA	41	158 2
1338105	Н/П	Н/П	3337	3339	AGCATTTAAACCTTGGTG	26	158



			3	2	GA		3
1338108	H/П	H/П	1783 9	1785 8	CTTGGTTCACACAACCAA AT	41	158 4
1338147	H/П	H/П	5666 9	5668 8	GTCGGGCTATCTAACCCA CA	12	158 5
1338205	H/П	H/П	2189 5	2191 4	CTAATGAAACAGCCTGGT CA	78	158 6
1338236	H/П	H/П	1725 6	1727 5	CTGTTGGTCCTTAACTGA AA	26	158 7
1338242	H/П	H/П	6236 4	6238 3	CCAAGCACTTCACACCCT GA	32	158 8
1338254	H/П	H/П	4528 7	4530 6	AAAGCCTCTTCCATTTGA CC	59	158 9
1338274	H/П	H/П	9211 0	9212 9	CCGGCAGGCACAGACTGG CC	26	159 0
1338290	H/П	H/П	7799 4	7801 3	CACCAAGAAACATCGCAG AC	70	159 1
1338296	H/П	H/П	3704 7	3706 6	TGGAAGCCCCCTTCAACC CT	48	159 2
1338331	H/П	H/П	5100 4	5102 3	GCACATGTCCCCCTAAAC GG	55	159 3
1338426	H/П	H/П	1830 5	1832 4	ACAGCATTACAATTTGAT CA	37	159 4
1338443	H/П	H/П	3441 7	3443 6	AGCAAAGGCACAACAAGA TC	83	159 5
1338449	H/П	H/П	3570 5	3572 4	CTGAAGCCCCAACTAGC TG	49	159 6
1338451	4362	4381	9474 1	9476 0	CCCTCTCACATGCCCGGC TT	27	159 7
1338456	H/П	H/П	2309 8	2311 7	CCTTCCCAAACCTCAGCTC CA	67	159 8
1338497	H/П	H/П	4269 0	4270 9	TCGCTGTCAACACACGAA CA	36	159 9
1338506	H/П	H/П	4041 6	4043 5	CAGAAGAACAACCTACC AA	69	160 0

1338540	H/П	H/П	6727 6	6729 5	CTGAGAGGACTCAGGGAC TT	31	160
	H/П	H/П	6739 7	6741 6			1
1338544	H/П	H/П	8569 0	8570 9	TTGCCATCCCGAAATTCC AA	59	160 2
1338608	3937	3956	9431 6	9433 5	AGCTGGCCCTCCCCCGC AT	32	160 3
1338622	H/П	H/П	4840 0	4841 9	CTTTGAGGCCCTTGACC TC	65	160 4
1338702	H/П	H/П	5856 0	5857 9	GAGCGGCTATCCCGCTGC CC	110	160 5
1338735	H/П	H/П	4424 4	4426 3	AGGCTGTCCCCTTGTCTC CA	40	160 6
1338747	H/П	H/П	4981 9	4983 8	GGCTTGTCACCCCACCGG GC	55	160 7
1338751	H/П	H/П	6854 9	6856 8	GGATGGTCCACCCCAGAC GA	15	160 8
1338792	H/П	H/П	4610 7	4612 6	GGGCCACCCATAGCCCTG CA	62	160 9
1338816	H/П	H/П	7699 5	7701 4	GTGCCGAACCTTAAGGAC CC	47	161 0
1338843	H/П	H/П	5768 9	5770 8	GCCTGGTTTCCCTATTTA CT	13	161 1
1338847	H/П	H/П	8478 1	8480 0	ATCCAGAATTCCAGCCGT AC	44	161 2
1338896	H/П	H/П	7035 7	7037 6	GTGGGCATCCCCATACTG CC	61	161 3
1338936	H/П	H/П	5526 6	5528 5	TGCCAGCTCCTCTTGTC TT	10	161 4
1338955	H/П	H/П	5394 7	5396 6	TGGAGACACCATCTTCGG AA	28	161 5
1338956	H/П	H/П	2417 5	2419 4	CGCTTGAGTCATAAAGAC GC	39	161 6
1338971*	H/П	H/П	5217	5219	CAGGCACCCCACTCACTC	58	161

			4	3	GA		7
1338973	H/П	H/П	7494 2	7496 1	GGCAGCACTCACTCTACC AC	52	161 8
1338987	H/П	H/П	4746 5	4748 4	CTTCGACTCACCGTGGCT CC	34	161 9
1338998	H/П	H/П	4116 5	4118 4	AGCTCCTCAGCATGGGCC CC	50	162 0
	H/П	H/П	5077 6	5079 5			
1339006	H/П	H/П	7584 6	7586 5	CCTTGGGCTCTTACCCAC AT	46	162 1
1339019	H/П	H/П	2997 5	2999 4	TTTTAACCTCTTTGCCG CC	71	162 2
1339038	H/П	H/П	6555 2	6557 1	CATGGGACAATCTCCCC AA	34	162 3
1339058	H/П	H/П	9339 8	9341 7	CATGCATGCCTTCATCTA CA	22	162 4
1339077	H/П	H/П	4894 2	4896 1	ACCAGGCCAACCATCCCC CA	59	162 5
1339166	H/П	H/П	2681 6	2683 5	GAGGAAGCTCCAATCCAG GT	43	162 6
1339211	4681	4700	9506 0	9507 9	GAACCAGCAGCAAAGGAC GC	42	162 7
1339226	H/П	H/П	7895 1	7897 0	TTGGTTTCCAATCATCAT TT	31	162 8
1339339	H/П	H/П	3091 3	3093 2	CAATCCCGAACACCATGT CA	61	162 9
1339347	H/П	H/П	8894 6	8896 5	GCCCAACTCTAGCTGATG CC	23	163 0
1339351	H/П	H/П	9131 7	9133 6	GCAGCTCCCCAGCCCCAG AA	15	163 1
1339472	H/П	H/П	6813 2	6815 1	ATGGTCCACACTAAATGG TC	40	163 2
1339496	H/П	H/П	6146 9	6148 8	GCCGGAGCCACCTCCTGC CT	16	163 3

1339501	Н/П	Н/П	9306 8	9308 7	GCAGCTCATCCCTCCGAG AA	26	163 4
1339526	Н/П	Н/П	3190 8	3192 7	CCACAGGCCACCTTGAGG TG	56	163 5
1339577	Н/П	Н/П	1943 1	1945 0	GCCCCCACCTTCCAGAT CT	40	163 6
1339605	Н/П	Н/П	8233 8	8235 7	CCACGGTGTACACAATCCT GC	38	163 7
1339655	Н/П	Н/П	2084 6	2086 5	GCCGAGCTCTTCTCTGTC CA	25	163 8

**Таблица 22.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	26	283
1337255	Н/П	Н/П	5666 6	5668 5	GGGCTATCTAACCCACAGC C	28	163 9
1337274	Н/П	Н/П	7493 9	7495 8	AGCACTCACTCTACCACGG A	68	164 0
1337314	Н/П	Н/П	6236 0	6237 9	GCACTTCACACCCTGAGGC A	18	164 1
1337324	Н/П	Н/П	8568 4	8570 3	TCCCGAAATTCCAAATCCT C	51	164 2
1337349*	Н/П	Н/П	5217 3	5219 2	AGGCACCCCACTCACTCGA T	52	164 3
1337385	Н/П	Н/П	2417 4	2419 3	GCTTGAGTCATAAAGACGC A	32	164 4
1337403	Н/П	Н/П	3183	3185	CCATCAGGCCATCTTTGAC	55	164

			7	6	A		5
1337421	H/П	H/П	2735 8	2737 7	GATCTGAGCCCCTCGGTCC A	22	164 6
1337445	H/П	H/П	2305 1	2307 0	GCATGGTTCCCCGACTCCT C	23	164 7
1337470	H/П	H/П	5605 1 5611 5	5607 0 5613 4	AGTGGAGACTCATCCCACC C	29	164 8
1337512	H/П	H/П	7692 2	7694 1	GACTTAGCCCCATCAGGGC C	83	164 9
1337520	H/П	H/П	5768 8	5770 7	CCTGGTTTCCCTATTTACT G	26	165 0
1337543	H/П	H/П	3961 2	3963 1	GCCCATCTCCCCATGCTTG T	52	165 1
1337581	H/П	H/П	4839 2	4841 1	CCCCTTGACCTCCTCCTGG C	41	165 2
1337593	H/П	H/П	5100 3	5102 2	CACATGTCCCCCTAAACGG C	85	165 3
1337661	H/П	H/П	4738 4	4740 3	TCTCCGCTTCCTGTCAGGG C	53	165 4
1337695	H/П	H/П	5393 2	5395 1	CGGAAGGACATTCAGAGAA A	33	165 5
1337705	H/П	H/П	3792 4	3794 3	CCGTTCCCTTCCATGTCAC A	42	165 6
1337713	H/П	H/П	8474 6	8476 5	GTGAAATTCCAGAACAACACT T	77	165 7
1337719	H/П	H/П	8063 8	8065 7	GGATGCGGCCCACTCCCCA C	66	165 8
1337745	H/П	H/П	2084 1	2086 0	GCTCTTCTCTGTCCAAGGC C	34	165 9
1337757	H/П	H/П	3441 1	3443 0	GGCACAACAAGATCCAGGC A	15	166 0
1337762	H/П	H/П	8640 3	8642 2	CTCGCCACCCCTCATGCAT A	41	166 1

1337797	Н/П	Н/П	4041 4	4043 3	GAAGAACAAACCTACCAAG T	59	166 2
1337811	Н/П	Н/П	2808 3	2810 2	TTGCCGGCCCTTCTGTGGA T	38	166 3
1337812	Н/П	Н/П	9306 7	9308 6	CAGCTCATCCCTCCGAGAA C	20	166 4
1337865	Н/П	Н/П	4268 5	4270 4	GTCAACACACGAACAGAAC C	47	166 5
1337913	Н/П	Н/П	6726 8	6728 7	ACTCAGGGACTTGCCAAGC A	55	166 6
			6738 9	6740 8			
1337921	Н/П	Н/П	2996 6	2998 5	TCTTTGCCGCCCTCTTTTA A	46	166 7
1337985	Н/П	Н/П	5850 5	5852 4	CCTGGTTTTCCCCCACGGA A	35	166 8
1338033	Н/П	Н/П	5964 8	5966 7	TTTGTCACACCCTTCACTT T	65	166 9
1338035	Н/П	Н/П	3704 6	3706 5	GGAAGCCCCCTTCAACCCT C	47	167 0
1338054	Н/П	Н/П	8328 0	8329 9	GCATCTGTCCCACATGGAC C	69	167 1
1338068	Н/П	Н/П	2673 9	2675 8	GCTAGGGATCCCAATGAAA T	25	167 2
1338084	Н/П	Н/П	6357 4	6359 3	AAGCAGGTCCCCCTGCACC T	29	167 3
1338116	4638	4657	9501 7	9503 6	CGCCGCCC GGATCTCGCC T	21	167 4
1338122	Н/П	Н/П	6813 1	6815 0	TGGTCCACACTAAATGGTC C	43	167 5
1338172	Н/П	Н/П	2007 9	2009 8	CAGGAGGGTCCTCCAAGCG G	37	167 6
1338235	Н/П	Н/П	1714 5	1716 4	GGACAAGCTCCCTCATTGA A	42	167 7
1338239	Н/П	Н/П	4981	4983	CTTGTCACCCACCGGGCA	51	167

			7	6	T		8
1338353	H/П	H/П	9010 5	9012 4	CTGGCTGTTAAATTTGCTA C	38	167 9
1338358	H/П	H/П	4411 9	4413 8	GACCTGGACACACCACCCT C	75	168 0
1338378	H/П	H/П	2246 9	2248 8	GAGGAGGGCACTTATGCAA T	23	168 1
1338461	H/П	H/П	4595 2	4597 1	GCTTCAGGCCCACTGCCAA C	69	168 2
1338491	H/П	H/П	5525 1	5527 0	GTCTTTTCTTTCAACTGAT C	8	168 3
1338563	3935	3954	9431 4	9433 3	CTGGCCCTCCCCCGCATG A	35	168 4
1338593	H/П	H/П	7894 9	7896 8	GGTTTCCAATCATCATTTT C	59	168 5
1338603	H/П	H/П	2508 4	2510 3	CTTCACTCACACAGTGGCC G	39	168 6
1338711	H/П	H/П	8851 6	8853 5	CCGTGTGCCCTTACCGTAG C	29	168 7
1338722	H/П	H/П	4528 6	4530 5	AAGCCTCTTCCATTTGACC T	41	168 8
1338742	H/П	H/П	8752 2	8754 1	GCTTCCCACCACCAGTGC A	18	168 9
1338750	H/П	H/П	7584 5	7586 4	CTTGGGCTCTTACCCACAT A	64	169 0
1338774	H/П	H/П	7035 4	7037 3	GGCATCCCCATACTGCCCC C	36	169 1
1338827	H/П	H/П	2181 3	2183 2	AAGGCGGCCACTCCCTTCC C	35	169 2
1338876	H/П	H/П	1829 7	1831 6	ACAATTTGATCAACCACAG C	56	169 3
1338909	H/П	H/П	1883 8	1885 7	CAATAGAACCTCACTGTAT A	70	169 4
1338966	2000	2019	7301 3	7303 2	AGAAGGCCCTCTTCTCCG C	30	169 5

1339036	Н/П	Н/П	6554 7	6556 6	GACAATCTCCCCCAAAGCG G	27	169 6
1339051	Н/П	Н/П	8233 7	8235 6	CACGGTGTCAACAATCCTGC A	71	169 7
1339096	Н/П	Н/П	6908 7	6910 6	TAAGGACACATTCAGGCTC C	53	169 8
1339134	Н/П	Н/П	7798 3	7800 2	ATCGCAGACCCACCTGCCA C	55	169 9
1339138	Н/П	Н/П	3241 9	3243 8	ACGATAATTTCCCATCTTC A	42	170 0
1339191	Н/П	Н/П	7149 9	7151 8	CCAGGATCCCAGCATAAGA C	25	170 1
1339263	Н/П	Н/П	3335 9	3337 8	GGTGGAGTAAAAACAATGA T	52	170 2
1339309	Н/П	Н/П	3566 7	3568 6	GGTACAGCCTGAAACTGGC C	26	170 3
1339322	Н/П	Н/П	6146 7	6148 6	CGGAGCCACCTCCTGCCTG A	27	170 4
1339329	Н/П	Н/П	6854 8	6856 7	GATGGTCCACCCCAGACGA T	23	170 5
1339357	Н/П	Н/П	1933 1	1935 0	AGCTAAGTCCCCTCCCTGT C	85	170 6
1339377	Н/П	Н/П	4894 1	4896 0	CCAGGCCAACCATCCCCCA C	53	170 7
1339445	Н/П	Н/П	1783 5	1785 4	G TTCACACAACCAAATGTT A	46	170 8
1339508	Н/П	Н/П	9339 6	9341 5	TGCATGCCTTCATCTACAC C	29	170 9
1339531	Н/П	Н/П	3087 3	3089 2	GTCTCAGATTCACAATCCC G	24	171 0
1339580	Н/П	Н/П	9210 9	9212 8	CGGCAGGCACAGACTGGCC C	32	171 1
1339583	Н/П	Н/П	4097 4	4099 3	GCTCAGGGCCTCCTGATGC A	59	171 2
1339603	4353	4372	9473	9475	ATGCCCGGCTTCCCCGGGC	75	171



			2	1	C		3
1339615	Н/П	Н/П	3136 0	3137 9	GAGGACCCCCCTTTCTTGCT G	52	171 4
1339663	Н/П	Н/П	9129 1	9131 0	CACCGTCACCCTCCCGGGC A	30	171 5

**Таблица 23.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	33	283
1337281	Н/П	Н/П	2305 0	2306 9	CATGGTTCCCCGACTCCT CC	29	171 6
1337287	Н/П	Н/П	3791 6	3793 5	TTCCATGTACAGACGCG GC	29	171 7
1337288	Н/П	Н/П	2181 2	2183 1	AGGCGGCCACTCCCTTCC CA	46	171 8
1337299	Н/П	Н/П	6550 9	6552 8	GCCAACCCCTCCACTTCC GA	21	171 9
1337442	3882	3901	9426 1	9428 0	ATGGTGAGTAGAGTGTGC CA	23	172 0
1337465	Н/П	Н/П	2006 3	2008 2	GCGGCTGATCCCCTCCTC CA	49	172 1
1337482	Н/П	Н/П	9339 5	9341 4	GCATGCCTTCATCTACAC CT	16	172 2
1337539	Н/П	Н/П	7462 6	7464 5	CAGGTGAACACAGTCAGC TC	31	172 3
1337580	Н/П	Н/П	7692 1	7694 0	ACTTAGCCCCATCAGGGC CT	59	172 4

1337592	Н/П	Н/П	6232 6	6234 5	GCCTCCACCTTTCCCACT GA	39	172 5
1337636	Н/П	Н/П	5768 7	5770 6	CTGGTTTCCCTATTTACT GA	29	172 6
1337730	Н/П	Н/П	2804 0	2805 9	GTCTCTTGCCCTGACAGG CC	40	172 7
1337751	Н/П	Н/П	2411 7	2413 6	TCACGGACCCTCCTCCAT GC	73	172 8
1337772	Н/П	Н/П	2673 6	2675 5	AGGGATCCCAATGAAATA CA	72	172 9
1337778	Н/П	Н/П	4977 1	4979 0	GGGACAAGCCTCCCACAG AC	88	173 0
1337789	Н/П	Н/П	7149 8	7151 7	CAGGATCCCAGCATAAGA CT	36	173 1
1337818	Н/П	Н/П	8568 3	8570 2	CCCGAAATTCCAAATCCT CC	41	173 2
1337825	Н/П	Н/П	2494 5	2496 4	GAGGATTTCCCACGACAT CT	2	173 3
1337843	Н/П	Н/П	5090 8	5092 7	CGTCTGCTCCTATCAGTC GG	32	173 4
1337849	Н/П	Н/П	6140 0	6141 9	CGGCGAATTCCCCGGAGC CT	35	173 5
1337852	Н/П	Н/П	8640 2	8642 1	TCGCCACCCCTCATGCAT AC	60	173 6
1337854	Н/П	Н/П	4894 0	4895 9	CAGGCCAACCATCCCCCA CC	99	173 7
1337859	Н/П	Н/П	4528 5	4530 4	AGCCTCTTCCATTTGACC TA	45	173 8
1337890	Н/П	Н/П	5604 9	5606 8	TGGAGACTCATCCCACCC CA	28	173 9
			5611 3	5613 2			
1337907	Н/П	Н/П	4093 6	4095 5	GCCCTGTCCCCCATTTGG GC	77	174 0
1337924	Н/П	Н/П	4724	4726	GGGCTAGGAAGAACCTGC	70	174

			1	0	CT		1
1337971	H/П	H/П	3331 1	3333 0	ACACTGTGATCCAAAATG AA	70	174 2
1338019	H/П	H/П	3079 2	3081 1	GTTTGTGAATCACCATAA CC	35	174 3
1338031	H/П	H/П	5964 5	5966 4	GTCACACCCTTCACTTTG TC	29	174 4
1338044	H/П	H/П	4041 0	4042 9	AACAAACCTACCAAGTCC TC	51	174 5
1338049	H/П	H/П	3183 6	3185 5	CATCAGGCCATCTTTGAC AC	61	174 6
1338110	H/П	H/П	6798 0 6811 9	6799 9 6813 8	AATGGTCCATCCCAGAAG GT	41	174 7
1338141	H/П	H/П	8748 7	8750 6	CAACAGCCTTCTCTGAGC CG	35	174 8
1338162	H/П	H/П	8233 5	8235 4	CGGTGTCACAATCCTGCA GC	44	174 9
1338197	H/П	H/П	9177 5	9179 4	GGCAGGGCCACCTCGCCC CT	52	175 0
1338295	H/П	H/П	4411 5	4413 4	TGGACACACCACCCTCCA CC	49	175 1
1338310	H/П	H/П	8995 2	8997 1	GAGTCGGTCACCAGAAAG GC	31	175 2
1338317	4352	4371	9473 1	9475 0	TGCCCCGGCTTCCCCGGGC CC	79	175 3
1338326	H/П	H/П	7584 4	7586 3	TTGGGCTCTTACCCACAT AC	34	175 4
1338382	1999	2018	7301 2	7303 1	GAAGGCCCTCTTCTTCCG CT	25	175 5
1338418	H/П	H/П	2246 1	2248 0	CACTTATGCAATCCCAGG CT	30	175 6
1338439	H/П	H/П	1714 4	1716 3	GACAAGCTCCCTCATTGA AT	45	175 7

1338454	H/П	H/П	9306 6	9308 5	AGCTCATCCCTCCGAGAA CA	26	175 8
1338502*	H/П	H/П	5217 2	5219 1	GGCACCCCACTCACTCGA TC	57	175 9
1338549	H/П	H/П	3566 6	3568 5	GTACAGCCTGAAACTGGC CA	53	176 0
1338572	H/П	H/П	1933 0	1934 9	GCTAAGTCCCTCCCTGT CC	75	176 1
1338621	H/П	H/П	8049 0	8050 9	CGGCCACGCCTTACTTGT CC	47	176 2
1338625	H/П	H/П	1882 7	1884 6	CACTGTATACTTCATTTTC CA	86	176 3
1338650	H/П	H/П	5377 2	5379 1	GGGCTGGTCCCCAAAGAC AT	12	176 4
1338681	H/П	H/П	9129 0	9130 9	ACCGTCACCCTCCCGGGC AT	27	176 5
1338708	H/П	H/П	4268 0	4269 9	CACACGAACAGAACCTGC AC	88	176 6
1338799	H/П	H/П	3950 2	3952 1	GACATGTGCCACACCAG GC	44	176 7
1338814	H/П	H/П	5666 5	5668 4	GGCTATCTAACCACAGC CC	69	176 8
1338831	H/П	H/П	3241 5	3243 4	TAATTTCCCATCTTCAAG GC	73	176 9
1338920	H/П	H/П	6726 5	6728 4	CAGGGACTTGCCAAGCAG TC	58	177 0
			6738 6	6740 5			
1338993	H/П	H/П	5850 4	5852 3	CTGGTTTTCCCCACGGA AC	65	177 1
1338997	H/П	H/П	3437 6	3439 5	GGACACTTCCACTGGAGG AT	50	177 2
1339018	H/П	H/П	8851 5	8853 4	CGTGTGCCCTTACCGTAG CC	40	177 3
1339110	H/П	H/П	2735	2736	CCCCTCGGTCCAGAATGG	16	177

			0	9	CC		4
1339112	H/П	H/П	3125 5	3127 4	G TTCAGTTC CCTGCTGCC TC	26	177 5
1339124	H/П	H/П	2996 0	2997 9	CCGCCCTCTTTTAAGGAC TT	27	177 6
1339130	4619	4638	9499 8	9501 7	TTGCTGAGAAGATCCTCT CT	27	177 7
1339157	H/П	H/П	4839 1	4841 0	CCCTTGACCTCCTCCTGG CA	58	177 8
1339213	H/П	H/П	1783 4	1785 3	TTCACACAACCAAATGTT AT	54	177 9
1339268	H/П	H/П	7798 2	7800 1	TCGCAGACCCACCTGCCA CC	51	178 0
1339308	H/П	H/П	6355 3	6357 2	AGGATGAGTCCTCATTTG CA	11	178 1
1339338	H/П	H/П	1829 5	1831 4	AATTTGATCAACCACAGC CA	29	178 2
1339360	H/П	H/П	5524 0	5525 9	CAACTGATCCACTTTCCC CT	16	178 3
1339381	H/П	H/П	8327 9	8329 8	CATCTGTCCCACATGGAC CC	60	178 4
1339399	H/П	H/П	4595 0	4596 9	TTCAGGCCCACTGCCAAC CC	60	178 5
1339406	H/П	H/П	8468 9	8470 8	CAGGAAACAAGAACCACG AC	35	178 6
1339410	H/П	H/П	6903 4	6905 3	GGAGTGTCCCAGAAAGTG CA	47	178 7
1339448	H/П	H/П	7032 8	7034 7	CCCAACCCACATCACAGT GT	49	178 8
1339461	H/П	H/П	3704 5	3706 4	GAAGCCCCCTTCAACCCT CC	54	178 9
1339576	H/П	H/П	2080 8	2082 7	GCTGTGGTGACTCACTGC CA	35	179 0
1339589	H/П	H/П	6794 7	6796 6	TCCACCCCAGACGATCCA CC	27	179 1

			6854 3	6856 2			
1339597	Н/П	Н/П	7889 7	7891 6	GGTTCATTCCAGACTGGA GC	33	179 2

**Таблица 24.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	15	283
1080859	3877	3896	9425 6	9427 5	GAGTAGAGTGTGCCATCCC C	13	128
1337244	Н/П	Н/П	4093 5	4095 4	CCCTGTCCCCCATTTGGGC A	47	179 3
1337262	Н/П	Н/П	2494 4	2496 3	AGGATTTCCCACGACATCT T	20	179 4
1337313	Н/П	Н/П	5850 2	5852 1	GGTTTTCCCCCACGGAACC C	51	179 5
1337356	Н/П	Н/П	5089 6	5091 5	TCAGTCGGCTGCCTTAGCC C	8	179 6
1337367	Н/П	Н/П	4893 9	4895 8	AGGCCAACCATCCCCCACC A	54	179 7
1337474	Н/П	Н/П	6216 6	6218 5	GCCGGCTGTCCACSTTGAC C	46	179 8
1337505	Н/П	Н/П	5520 6	5522 5	TTGTTGCAAAC TAAGTGCC C	6	179 9
1337521	Н/П	Н/П	6808 0	6809 9	CCAGACAGTCCATCCTAGA T	22	180 0

1337523	H/П	H/П	4527 8	4529 7	TCCATTTGACCTACATCTT A	38	180 1
1337555	H/П	H/П	5376 2	5378 1	CCAAAGACATGACTCAGGA C	23	180 2
1337568 *	H/П	H/П	5217 1	5219 0	GCACCCCACTCACTCGATC T	36	180 3
1337621	H/П	H/П	1931 9	1933 8	TCCCTGTCCCATCCTATAG A	52	180 4
1337655	H/П	H/П	3182 3	3184 2	TTGACACGGGCAACCAGGA C	27	180 5
1337678	H/П	H/П	7456 8	7458 7	GAGGAGCTTCAATCTATGC C	40	180 6
1337701	H/П	H/П	6127 1	6129 0	GGTCTGGCCCTCTACCCCC A	14	180 7
1337720	H/П	H/П	4038 4	4040 3	GGAGCCTGCCCTACTCATC T	23	180 8
1337754	H/П	H/П	3078 9	3080 8	TGTGAATCACCATAACCAG A	15	180 9
1337781	H/П	H/П	3770 5	3772 4	CAGGGATCTGTCTCTATTT C	30	181 0
1337986	H/П	H/П	7886 1	7888 0	GTGGCTGGAACATCTCCGG T	31	181 1
1338008	H/П	H/П	8995 1	8997 0	AGTCGGTCACCAGAAAGGC A	11	181 2
1338026	H/П	H/П	4977 0	4978 9	GGACAAGCCTCCCACAGAC C	58	181 3
1338048	H/П	H/П	8233 4	8235 3	GGTGTCAACAATCCTGCAGC C	33	181 4
1338055	H/П	H/П	3124 4	3126 3	TGCTGCCTCCAGTCACTTC A	27	181 5
1338076	H/П	H/П	9295 4	9297 3	ACAGCCCCCCCATCATCTC A	28	181 6
1338091	H/П	H/П	1829 4	1831 3	ATTTGATCAACCACAGCCA C	39	181 7
1338146	H/П	H/П	2304	2306	GTCCCCGACTCCTCCTCG	30	181

			6	5	A		8
1338151	H/П	H/П	1780 8	1782 7	TCTGGTAGAATATTCCATT C	8	181 9
1338209	H/П	H/П	5666 4	5668 3	GCTATCTAACCCACAGCCC C	23	182 0
1338233	H/П	H/П	7687 4	7689 3	GGTAGGGCCCTCACTGCTG C	13	182 1
1338281	H/П	H/П	2246 0	2247 9	ACTTATGCAATCCCAGGCT C	23	182 2
1338289	H/П	H/П	8746 1	8748 0	GGCCGACACATCCGTGGGA C	28	182 3
1338299	H/П	H/П	3515 4	3517 3	GGCTGCACTAACCCAGGAC A	26	182 4
1338322	H/П	H/П	6854 1	6856 0	CACCCCAGACGATCCACCC C	48	182 5
1338376	1998	2017	7301 1	7303 0	AAGGCCCTCTTCTTCCGCT T	19	182 6
1338413	H/П	H/П	4839 0	4840 9	CCTTGACCTCCTCCTGGCA C	59	182 7
1338437	4617	4636	9499 6	9501 5	GCTGAGAAGATCCTCTCTC T	13	182 8
1338446	H/П	H/П	8637 9	8639 8	CACACAGAACCACCAGGTC C	31	182 9
1338470	H/П	H/П	9173 9	9175 8	TGACTCCTCCACCCAGACC C	49	183 0
1338480	H/П	H/П	4592 8	4594 7	GGGCCAGCTATTCTGAGCC T	55	183 1
1338624	3275	3294	8822 0	8823 9	CCCGTGTGTCTCCTCACAGTC C	10	183 2
1338648	H/П	H/П	2734 9	2736 8	CCCTCGGTCCAGAATGGCC T	28	183 3
1338701	H/П	H/П	3328 0	3329 9	CGACTGAGATTCTAACGCG A	30	183 4
1338723	H/П	H/П	2993 1	2995 0	GTTTTGGGCCAGGATGGCC T	26	183 5



1338739	4350	4369	9472 9	9474 8	CCCGGCTTCCCCGGGCCCT T	21	183 6
1338752	H/П	H/П	8468 4	8470 3	AACAAGAACCACGACAGGG C	45	183 7
1338810	H/П	H/П	2673 1	2675 0	TCCCAATGAAATACATGAC A	42	183 8
1338834	H/П	H/П	3703 9	3705 8	CCCTTCAACCCTCCTGTGG A	50	183 9
1338912	H/П	H/П	9126 6	9128 5	GCCGAGCCCAGGAAATGCC T	12	184 0
1339008	H/П	H/П	6903 3	6905 2	GAGTGTCCCAGAAAGTGCA C	27	184 1
1339042	H/П	H/П	4403 9	4405 8	CAGTTGTCCCAGACTGGCC A	27	184 2
1339049	H/П	H/П	1995 1	1997 0	GTCAGCATCCTGATTTCCC T	12	184 3
1339050	H/П	H/П	1714 3	1716 2	ACAAGCTCCCTCATTGAAT A	37	184 4
1339069	H/П	H/П	6726 4	6728 3	AGGGACTTGCCAAGCAGTC C	59	184 5
			6738 5	6740 4			
1339074	H/П	H/П	7584 3	7586 2	TGGGCTCTTACCCACATAC T	15	184 6
1339100	H/П	H/П	7146 9	7148 8	GAGTTTGGACCCCCTAGGT C	18	184 7
1339127	H/П	H/П	5598 5	5600 4	TGTGGACTCACCAGTTGAT C	15	184 8
1339143	H/П	H/П	7798 1	7800 0	CGCAGACCCACCTGCCACC A	28	184 9
1339174	H/П	H/П	2079 2	2081 1	GCCAGAGGCTCTACTCCCG G	45	185 0
1339218	H/П	H/П	7032 7	7034 6	CCAACCCACATCACAGTGT C	53	185 1
1339248	H/П	H/П	8568	8570	CCGAAATTCCAAATCCTCC	30	185

			2	1	T		2
1339260	H/П	H/П	2180 9	2182 8	CGGCCACTCCCTTCCCAGG T	33	185 3
1339307	H/П	H/П	4718 4	4720 3	GCAGAAGAATCTACTTCCT G	24	185 4
1339326	H/П	H/П	4267 1	4269 0	AGAACCTGCACCCGAAGCC G	39	185 5
1339348	H/П	H/П	3241 4	3243 3	AATTTCCCATCTTCAAGGC C	54	185 6
1339349	H/П	H/П	3434 1	3436 0	GTAGAAGCCTCAACTAGTT T	53	185 7
1339379	H/П	H/П	5964 4	5966 3	TCACACCCTTCACTTTGTC C	28	185 8
1339416	H/П	H/П	6550 8	6552 7	CCAACCCCTCCACTTCCGA T	10	185 9
1339418	H/П	H/П	1882 5	1884 4	CTGTATACTTCATTTCCAA C	14	186 0
1339439	H/П	H/П	6355 2	6357 1	GGATGAGTCCTCATTTGCA A	19	186 1
1339475	H/П	H/П	2411 5	2413 4	ACGGACCCTCCTCCATGCC C	17	186 2
1339528	H/П	H/П	8327 8	8329 7	ATCTGTCCCACATGGACCC C	26	186 3
1339591	H/П	H/П	2799 4	2801 3	CGAGCCCCCACAGCCATGG C	23	186 4
1339600	2643	2662	8047 0	8048 9	ACAGAGCCCTCCATGTAGT A	42	186 5
1339625	H/П	H/П	3947 9	3949 8	GTCTGATTCATCCTCATTT C	22	186 6
1339641	H/П	H/П	5768 4	5770 3	GTTTCCCTATTTACTGAGC C	15	186 7
1339668	H/П	H/П	9339 1	9341 0	GCCTTCATCTACACCTGCA C	22	186 8

**Таблица 25.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора

праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	18	283
1337294	3274	3293	8821 9	8823 8	CCGTGTGTCCTCACAGTCC T	12	186 9
1337303	Н/П	Н/П	9339 0	9340 9	CCTTCATCTACACCTGCAC A	27	187 0
1337343	Н/П	Н/П	3124 0	3125 9	GCCTCCAGTCACTTCACCT C	25	187 1
1337350	Н/П	Н/П	1829 3	1831 2	TTTGATCAACCACAGCCAC A	52	187 2
1337357	4616	4635	9499 5	9501 4	CTGAGAAGATCCTCTCTCT C	21	187 3
1337401	Н/П	Н/П	8037 8	8039 7	CCCACCCTGCTTCAAGGCC T	42	187 4
1337416	Н/П	Н/П	5517 5	5519 4	TGGACATCCATCTATCATC C	18	187 5
1337424	Н/П	Н/П	6727 7	6729 6	GCTGAGAGGACTCAGGGAC T	36	187 6
			6739 8	6741 7			
1337491	Н/П	Н/П	6339 9	6341 8	CCTCACTCCCGCCCTTGCC T	25	187 7
1337496	Н/П	Н/П	3770 2	3772 1	GGATCTGTCTCTATTTCTT C	30	187 8
1337527	Н/П	Н/П	8327 0	8328 9	CACATGGACCCCAGCACCA T	98	187 9

1337552	Н/П	Н/П	2673 0	2674 9	CCCAATGAAATACATGACA C	59	188 0
1337563	Н/П	Н/П	9295 3	9297 2	CAGCCCCCCCATCATCTCA C	33	188 1
1337590	Н/П	Н/П	8993 3	8995 2	CAGTTGCTCCTTCCTTGCC A	20	188 2
1337633	Н/П	Н/П	3515 3	3517 2	GCTGCACTAACCCAGGACA A	30	188 3
1337691	Н/П	Н/П	1877 0	1878 9	TGCCCTGTACCCCATGGGC C	93	188 4
1337717	Н/П	Н/П	4587 6	4589 5	AAAGGGCACACACATGTCT C	38	188 5
1337734	Н/П	Н/П	6802 2	6804 1	TGACAGTTCCTCCAGATG A	49	188 6
1337761	Н/П	Н/П	6113 4	6115 3	CCAGATGCTATCCTCATGG A	15	188 7
1337826	Н/П	Н/П	1994 5	1996 4	ATCCTGATTTCCCTCATTG T	27	188 8
1337863	Н/П	Н/П	3702 4	3704 3	GTGGAGTGCCCCAGAACGG C	31	188 9
1337895	Н/П	Н/П	5849 4	5851 3	CCCACGGAACCCCTCTCAG C	53	189 0
1337911	Н/П	Н/П	5768 3	5770 2	TTCCCTATTTACTGAGCC T	22	189 1
1337930	Н/П	Н/П	7886 0	7887 9	TGGCTGGAACATCTCCGGT T	42	189 2
1338025	Н/П	Н/П	2180 8	2182 7	GGCCACTCCCTTCCCAGGT G	47	189 3
1338070	Н/П	Н/П	3241 3	3243 2	ATTTCCCATCTTCAAGGCC C	41	189 4
1338083	1868	1887	7288 1	7290 0	TCTTGTTGTCCTCCCGCTT C	31	189 5
1338113	Н/П	Н/П	8567 2	8569 1	AAATCCTCCTGATAATCCT C	59	189 6
1338117	Н/П	Н/П	2408	2410	AGGTGATGCCCCACAAGAC	38	189

			7	6	A		7
1338173	H/П	H/П	6853 7	6855 6	CCAGACGATCCACCCCAGA T	54	189 8
1338260	H/П	H/П	1780 2	1782 1	AGAATATTCCATTCCCCGC A	23	189 9
1338329	H/П	H/П	2991 0	2992 9	CCCCTGCAACATCTTTCC C	47	190 0
1338344	H/П	H/П	3078 8	3080 7	GTGAATCACCATAACCAGA C	19	190 1
1338361	H/П	H/П	4116 6	4118 5	GAGCTCCTCAGCATGGGCC C	66	190 2
			5077 7	5079 6			
1338363	H/П	H/П	9173 8	9175 7	GACTCCTCCACCCAGACCC T	54	190 3
1338416	H/П	H/П	4717 9	4719 8	AGAATCTACTTCTGTGTC C	20	190 4
1338458	3872	3891	9425 1	9427 0	GAGTGTGCCATCCCCAGGG T	12	190 5
1338511	H/П	H/П	7031 6	7033 5	CACAGTGTCCCCACGGGC A	28	190 6
1338587	H/П	H/П	3407 7	3409 6	GTGAGCTGAAATATCATGC C	51	190 7
1338590	H/П	H/П	5666 3	5668 2	CTATCTAACCCACAGCCCC C	52	190 8
1338595	H/П	H/П	9113 9	9115 8	GACGCAGGCATCCCACTCA T	34	190 9
1338644	H/П	H/П	5589 0	5590 9	CCCTGGCCCCTCTAGCACC A	24	191 0
1338737	H/П	H/П	1714 0	1715 9	AGCTCCCTCATTGAATAAT T	43	191 1
1338754	H/П	H/П	6216 5	6218 4	CCGGCTGTCCACCTTGACC C	30	191 2
1338767	H/П	H/П	2493 9	2495 8	TTCCCACGACATCTTTTGC A	43	191 3

1338796	Н/П	Н/П	4092 5	4094 4	CCATTGGGCACTTTTACTC A	50	191 4
1338801	Н/П	Н/П	4837 5	4839 4	GGCACCCCAGAAACAAGAG C	38	191 5
1338809	Н/П	Н/П	6901 9	6903 8	GTGCACCGACACATTCTGG A	18	191 6
1338837	4344	4363	9472 3	9474 2	TTCCCCGGGCCCTTTGCTG C	26	191 7
1338848	Н/П	Н/П	8233 3	8235 2	GTGTCACAATCCTGCAGCC A	39	191 8
1338857	Н/П	Н/П	4976 9	4978 8	GACAAGCCTCCCACAGACC A	50	191 9
1338892	Н/П	Н/П	2304 4	2306 3	TCCCCGACTCCTCCTCGAA C	64	192 0
1338929	Н/П	Н/П	7780 1	7782 0	CCTCGGCCCAATCTGAACT T	58	192 1
1338932*	360	379	5212 9	5214 8	TTGAGCCGCTCCTTGAAGG T	3	192 2
1338980	Н/П	Н/П	4038 0	4039 9	CCTGCCCTACTCATCTCAG C	33	192 3
1339014	Н/П	Н/П	8462 6	8464 5	TCAGGACCTTCCAGAGATT T	48	192 4
1339144	Н/П	Н/П	1931 7	1933 6	CCTGTCCCATCCTATAGAC A	47	192 5
1339219	Н/П	Н/П	7456 7	7458 6	AGGAGCTTCAATCTATGCC T	25	192 6
1339220	Н/П	Н/П	2243 2	2245 1	AGGGATGATTCTAGAAGGC C	48	192 7
1339243	Н/П	Н/П	5960 8	5962 7	CCATTTCAATTTCCAGGCTT A	24	192 8
1339272	Н/П	Н/П	3947 3	3949 2	TTCATCCTCATTTCCCCCG C	42	192 9
1339290	Н/П	Н/П	4266 0	4267 9	CCGAAGCCGTCACCTCCCT C	39	193 0
1339334	Н/П	Н/П	7682	7683	GGGCTCACCCCTCACCTGG	46	193

			0	9	T		1
1339341	H/П	H/П	4893 8	4895 7	GGCCAACCATCCCCACCA A	83	193 2
1339353	H/П	H/П	8636 2	8638 1	TCCCAAGCACCATGAC C	47	193 3
1339362	H/П	H/П	2733 7	2735 6	AATGGCCTCACCTTGAGAT C	25	193 4
1339371	H/П	H/П	2073 8	2075 7	TGCTCGCTCACAGCCTGCC A	23	193 5
1339391	H/П	H/П	2791 0	2792 9	CCAGGTGGTTCCTCCTGCC A	35	193 6
1339408	H/П	H/П	8738 3	8740 2	AGGCTTCTCCATGTGAAGC T	39	193 7
1339419	H/П	H/П	4527 5	4529 4	ATTTGACCTACATCTTAGC T	77	193 8
1339424	H/П	H/П	7584 1	7586 0	GGCTCTTACCCACATACTT G	34	193 9
1339486	H/П	H/П	6550 7	6552 6	CAACCCCTCCACTTCCGAT T	32	194 0
1339517	H/П	H/П	5375 7	5377 6	GACATGACTCAGGACAGGC C	8	194 1
1339554	H/П	H/П	7146 8	7148 7	AGTTTGGACCCCTAGGTC C	36	194 2
1339598	H/П	H/П	3327 7	3329 6	CTGAGATTCTAACGCGAGC C	32	194 3
1339632	H/П	H/П	3180 4	3182 3	CCTGAGGCCACACGCAGAC A	51	194 4
1339662	H/П	H/П	4400 3	4402 2	AAGGTGGTTGCAACCTGCA C	46	194 5

**Таблица 26.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КЧНТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	26	283
1337240	Н/П	Н/П	5371 5	5373 4	TGCTGATGTCCCCTGGGA CC	29	194 6
1337309	Н/П	Н/П	8318 8	8320 7	GTCCTGTACACAACCTG CC	36	194 7
1337312	Н/П	Н/П	2790 8	2792 7	AGGTGGTTCCTCCTGCCA GA	34	194 8
1337336	Н/П	Н/П	5756 3	5758 2	GAGTTTGTCCCCAGTGCT CA	31	194 9
1337374	Н/П	Н/П	5582 3	5584 2	GGCCTCCTACTCACCCA CC	24	195 0
1337382	Н/П	Н/П	3762 8	3764 7	GCCTAGGACCCCTGACA GC	68	195 1
1337402	Н/П	Н/П	8992 9	8994 8	TGCTCCTTCCTTGCCAAG CT	31	195 2
1337407	Н/П	Н/П	4037 8	4039 7	TGCCCTACTCATCTCAGC GC	41	195 3
1337458	Н/П	Н/П	2732 8	2734 7	ACCTTGAGATCCTCAACT AA	51	195 4
1337459	Н/П	Н/П	6338 3	6340 2	GCCTGGTTATGAAATGCG CA	19	195 5
1337503	Н/П	Н/П	3327 6	3329 5	TGAGATTCTAACGCGAGC CG	60	195 6
1337508	Н/П	Н/П	9336 8	9338 7	CCTGCAGATTCACCTCTG TA	43	195 7
1337585	Н/П	Н/П	2990	2992	GCAACATCTTCCCTCAC	52	195



			4	3	TC		8
1337601	H/П	H/П	4583 9	4585 8	TGTTTTGACACCCTTGGG CC	43	195 9
1337609	H/П	H/П	4891 9	4893 8	ACCTCAGGCTCCTGTACC CT	39	196 0
1337692	H/П	H/П	6113 3	6115 2	CAGATGCTATCCTCATGG AT	36	196 1
1337774	H/П	H/П	1874 6	1876 5	CTGGAGAGGACCCACAGC CA	40	196 2
1337832	H/П	H/П	2405 0	2406 9	GCCCTGGTCACCGACAGC CT	21	196 3
1337834	H/П	H/П	8231 5	8233 4	CACGCAGGTCCCAGCAGC TC	45	196 4
1337841	H/П	H/П	6801 8	6803 7	AGTTCACTCCAGATGATC CA	24	196 5
1337869	H/П	H/П	4115 4	4117 3	ATGGGCCCCCTGCCAGT GC	27	196 6
			5076 5	5078 4			
1337885	H/П	H/П	3388 4	3390 3	ACGGAGTCCCAGGAAAAC AA	52	196 7
1337906	H/П	H/П	6901 8	6903 7	TGCACCGACACATTCTGG AA	38	196 8
1337920	H/П	H/П	5849 3	5851 2	CCACGGAACCCCTCTCAG CA	48	196 9
1337960	H/П	H/П	6853 2	6855 1	CGATCCACCCCAGATGGT CC	28	197 0
1337973	H/П	H/П	1713 0	1714 9	TTGAATAATTAATCAAGG AC	61	197 1
1338047	H/П	H/П	5662 1	5664 0	CCTCATCCATAAACAGGC AG	35	197 2
1338096	H/П	H/П	3688 3	3690 2	TCACCGCGCCATGACTGC AC	13	197 3
1338106	H/П	H/П	7965 2	7967 1	AAGGAGAGTCCCCCTTTT TA	100	197 4

1338203	Н/П	Н/П	9113 6	9115 5	GCAGGCATCCCCTCATG AA	42	197 5
1338219	Н/П	Н/П	9294 9	9296 8	CCCCCATCATCTCACAG TC	55	197 6
1338255	Н/П	Н/П	4970 7	4972 6	AGAGTGCCCCATCATGCC CT	32	197 7
1338337	Н/П	Н/П	3515 0	3516 9	GCACTAACCCAGGACAAC AA	25	197 8
1338354	Н/П	Н/П	8636 0	8637 9	CCAAGCACCACATGACC CA	64	197 9
1338370	Н/П	Н/П	1994 2	1996 1	CTGATTTCCCTCATTGTT GC	39	198 0
1338373	Н/П	Н/П	7456 6	7458 5	GGAGCTTCAATCTATGCC TC	30	198 1
1338389	Н/П	Н/П	5948 9	5950 8	TTCCCGTCTCTACAGG TC	28	198 2
1338408	Н/П	Н/П	3078 7	3080 6	TGAATCACCATAACCAGA CC	29	198 3
1338417	Н/П	Н/П	2304 3	2306 2	CCCCGACTCCTCCTCGAA CC	39	198 4
1338448	Н/П	Н/П	4527 4	4529 3	TTTGACCTACATCTTAGC TG	47	198 5
1338534	Н/П	Н/П	9173 1	9175 0	CCACCCAGACCCTCCGAC CT	57	198 6
1338545	Н/П	Н/П	8461 8	8463 7	TTCCAGAGATTTCTCCT GC	56	198 7
1338558	Н/П	Н/П	4265 8	4267 7	GAAGCCGTCACCTCCCTC CC	46	198 8
1338565	Н/П	Н/П	7031 5	7033 4	ACAGTGTCACCCACGGGC AT	41	198 9
1338614	Н/П	Н/П	2242 2	2244 1	CTAGAAGGCCCTCAGCAC AC	45	199 0
1338665	Н/П	Н/П	3179 4	3181 3	CACGCAGACACCAAGGGC AC	27	199 1
1338778	Н/П	Н/П	6216	6218	CGGCTGTCCACCTTGACC	24	199

			4	3	CT		2
1338783	H/П	H/П	1931 6	1933 5	CTGTCCCATCCTATAGAC AC	34	199 3
1338791	H/П	H/П	4716 7	4718 6	CTGTGTCCATTCTCATCC AC	67	199 4
1338794	H/П	H/П	4388 4	4390 3	CCTTCACTGACTATGTGC CT	45	199 5
1338807	H/П	H/П	1826 7	1828 6	ATCGAGTCATCTGGGAGC CC	26	199 6
1338841	H/П	H/П	8721 6	8723 5	GCACGGAACATGCTTAGG GC	7	199 7
1338842	H/П	H/П	6727 5 6739 6	6729 4 6741 5	TGAGAGGACTCAGGGACT TG	38	199 8
1338859	H/П	H/П	4825 2	4827 1	CCCACCTGCACAGATGGC AC	53	199 9
1338891	3870	3889	9424 9	9426 8	GTGTGCCATCCCCAGGGT CA	25	200 0
1338902	H/П	H/П	6550 1	6552 0	CTCCACTTCCGATTCTGT CC	38	200 1
1338904	4614	4633	9499 3	9501 2	GAGAAGATCCTCTCTCTC CA	23	200 2
1338926	H/П	H/П	2672 9	2674 8	CCAATGAAATACATGACA CA	62	200 3
1338975	H/П	H/П	3240 4	3242 3	CTTCAAGGCCCTCCACTT AA	46	200 4
1338979	H/П	H/П	7285 0	7286 9	GCACACGCCATACCTGGG CA	42	200 5
1338981	H/П	H/П	7681 9	7683 8	GGCTCACCCCTCACCTGG TC	60	200 6
1339101	H/П	H/П	7145 8	7147 7	CCCTAGGTCCCTTCTCGG AT	38	200 7
1339153	H/П	H/П	3123 9	3125 8	CCTCCAGTCACTTCACCT CT	57	200 8

1339231	Н/П	Н/П	4092 2	4094 1	TTGGGCACTTTTACTCAA AA	35	200 9
1339238	Н/П	Н/П	3947 2	3949 1	TCATCCTCATTTCCCCCG CA	32	201 0
1339287	Н/П	Н/П	5200 4	5202 3	CCTGACTGACTTCTTCCA AC	58	201 1
1339310	Н/П	Н/П	7584 0	7585 9	GCTCTTACCCACATACTT GT	34	201 2
1339316	Н/П	Н/П	2493 8	2495 7	TCCCACGACATCTTTTGC AG	37	201 3
1339327	Н/П	Н/П	7880 2	7882 1	TCAGAAGCACCCAGAAGC CG	82	201 4
1339382	Н/П	Н/П	1777 3	1779 2	GTTTTAAGACCCCCTTTT TA	70	201 5
1339389	Н/П	Н/П	7777 5	7779 4	TGGATCAGACACCCATGC CG	77	201 6
1339483	Н/П	Н/П	2169 8	2171 7	GGACGAAGCTTCCTCTTG CC	49	201 7
1339513	Н/П	Н/П	5517 4	5519 3	GGACATCCATCTATCATC CA	23	201 8
1339581	3271	3290	8821 6	8823 5	TGTGTCCTCACAGTCCTC CA	19	201 9
1339596	Н/П	Н/П	8566 3	8568 2	TGATAATCCTCTCCTCCC CC	54	202 0
1339646	4343	4362	9472 2	9474 1	TCCCCGGGCCCTTTGCTG CT	40	202 1
1339650	Н/П	Н/П	2070 3	2072 2	ACCCGCTTCCCTCACAGA GC	55	202 2

**Таблица 27.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	16	283
1337216	Н/П	Н/П	6726 7	6728 6	CTCAGGGACTTGCCAAGC AG	57	202 3
			6738 8	6740 7			
1337218	Н/П	Н/П	1872 2	1874 1	CTAGCTAGCACACACAGC CA	61	202 4
1337231	Н/П	Н/П	9172 8	9174 7	CCCAGACCCTCCGACCTT TA	50	202 5
1337235	Н/П	Н/П	8715 5	8717 4	GGGCTGCCCCGTATTCTTC CT	23	202 6
1337236	Н/П	Н/П	2790 7	2792 6	GGTGGTTCCTCCTGCCAG AC	37	202 7
1337238	Н/П	Н/П	6799 4	6801 3	GTATGGTCCACCTAAATG GT	40	202 8
1337249	4581	4600	9496 0	9497 9	GGAGGCTGAATTGTGCTT CA	38	202 9
1337308	Н/П	Н/П	3514 4	3516 3	ACCCAGGACAACAACAA GC	41	203 0
1337321	Н/П	Н/П	7456 5	7458 4	GAGCTTCAATCTATGCCT CA	54	203 1
1337352	Н/П	Н/П	4963 2	4965 1	ACGCCTCTCCTCTGTGTG CC	45	203 2
1337369	Н/П	Н/П	4037 7	4039 6	GCCCTACTCATCTCAGCG CG	43	203 3
1337379	Н/П	Н/П	8800 1	8802 0	CCTCTGGAAAGAATGTGC CT	23	203 4

1337490	Н/П	Н/П	7874 7	7876 6	GGTCCGAGCATCAGAATC AA	42	203 5
1337566	Н/П	Н/П	6113 1	6115 0	GATGCTATCCTCATGGAT GC	13	203 6
1337579	Н/П	Н/П	2241 5	2243 4	GCCCTCAGCACACCGAGT CA	46	203 7
1337666	Н/П	Н/П	8985 3	8987 2	GGCGGGATCATCCTCTGC CA	57	203 8
1337716	Н/П	Н/П	5365 4	5367 3	AGAGTAGGTCCCAGCAGC CG	36	203 9
1337755	Н/П	Н/П	4716 6	4718 5	TGTGTCCATTCTCATCCA CT	37	204 0
1337765	3857	3876	9423 6	9425 5	AGGGTCACGCTAGTGCCA CC	27	204 1
1337868	Н/П	Н/П	1825 1	1827 0	GCCCCAGGCACCATTAGG CG	34	204 2
1337872	Н/П	Н/П	6901 7	6903 6	GCACCGACACATTCTGGA AA	34	204 3
1337876	Н/П	Н/П	4527 3	4529 2	TTGACCTACATCTTAGCT GA	48	204 4
1337912	Н/П	Н/П	4816 7	4818 6	GCCAGAGACATTAATGAA GC	38	204 5
1337948	Н/П	Н/П	4888 7	4890 6	ACCAGAGCCATCAGCAGG TC	46	204 6
1337949	4342	4361	9472 1	9474 0	CCCCGGGCCCTTTGCTGC TT	36	204 7
1337983	Н/П	Н/П	3325 2	3327 1	GAAAGACCCATCCCCAGA GA	79	204 8
1337995	Н/П	Н/П	4386 0	4387 9	TGGACCAGCTCCTCCTCA AA	43	204 9
1338011	Н/П	Н/П	8216 0	8217 9	GTGCTGTCCCAGCTTGAG CA	56	205 0
1338013	Н/П	Н/П	6549 3	6551 2	CCGATTCTGTCCTCCAGG GC	10	205 1
1338052	Н/П	Н/П	1694	1696	TCTGGAAGACTCCGCAGC	27	205

			2	1	TC		2
1338081	H/П	H/П	2304 0	2305 9	CGACTCCTCCTCGAACCT TC	31	205 3
1338093	H/П	H/П	7142 2	7144 1	TCTGCCGTCCCCTCCAGC AC	27	205 4
1338128	H/П	H/П	8318 7	8320 6	TCCCTGTCACACAACCTGC CA	37	205 5
1338170	H/П	H/П	1931 4	1933 3	GTCCCATCCTATAGACAC CA	20	205 6
1338184	H/П	H/П	2493 7	2495 6	CCCACGACATCTTTTGCA GC	21	205 7
1338187	H/П	H/П	9294 8	9296 7	CCCCCATCATCTCACAGT CT	30	205 8
1338191	H/П	H/П	4088 4	4090 3	CCTGACCCCACCACTGAA GC	61	205 9
1338194	H/П	H/П	7679 7	7681 6	CCCAGGACCCCCCATGG TC	65	206 0
1338214	H/П	H/П	5074 2	5076 1	GCGAGGGCCACAACACAG TA	59	206 1
1338216	H/П	H/П	4583 8	4585 7	GTTTTGACACCCTTGGGC CT	55	206 2
1338244	H/П	H/П	5753 4	5755 3	GGTCCCCTACTTACTAAG CC	59	206 3
1338277	H/П	H/П	3385 9	3387 8	AGGATGCATTCCATCCAG AT	33	206 4
1338330	H/П	H/П	9336 6	9338 5	TGCAGATTACCTCTGTA TT	31	206 5
1338406	H/П	H/П	2404 1	2406 0	ACCGACAGCCTCTGTGGC CC	34	206 6
1338423	H/П	H/П	2672 1	2674 0	ATACATGACACACCTGGT GA	50	206 7
1338469	H/П	H/П	1776 7	1778 6	AGACCCCTTTTTACAAA TC	58	206 8
1338482	H/П	H/П	5200 1	5202 0	GACTGACTTCTTCCAACCT TT	90	206 9

1338484	Н/П	Н/П	9113 3	9115 2	GGCATCCCACATCATGAAG GC	21	207 0
1338529	Н/П	Н/П	7282 7	7284 6	GCACCGGCAACTTCAGGT AC	73	207 1
1338596	Н/П	Н/П	4263 0	4264 9	GTCTCAGCCCTGCTTAGG GC	26	207 2
1338720	Н/П	Н/П	6330 3	6332 2	ACCCACCCACATGGTG GT	69	207 3
1338768	Н/П	Н/П	3758 0	3759 9	CCCAAACACACCAGAA GC	64	207 4
1338829	Н/П	Н/П	5651 6	5653 5	ACAGGTCTTAATCTCTGG AC	25	207 5
1338880	Н/П	Н/П	3240 1	3242 0	CAAGGCCCTCCACTTAAT CA	55	207 6
1338930	Н/П	Н/П	7777 4	7779 3	GGATCAGACACCCATGCC GG	34	207 7
1338933	Н/П	Н/П	7583 9	7585 8	CTCTTACCCACATACTTG TC	50	207 8
1338991	Н/П	Н/П	3677 6	3679 5	GCGGCTCGCTCACATTCC CT	16	207 9
1338995	Н/П	Н/П	2169 7	2171 6	GACGAAGCTTCCTCTTGC CT	29	208 0
1339025	Н/П	Н/П	3078 2	3080 1	CACCATAACCAGACCCGG CA	28	208 1
1339032	Н/П	Н/П	8553 7	8555 6	GCAATGGACCCACTGAGT TT	55	208 2
1339116	Н/П	Н/П	6849 3	6851 2	GGATGGCCCACCCAGAC AA	28	208 3
1339146	Н/П	Н/П	8461 6	8463 5	CCAGAGATTTCTCCTGC TT	41	208 4
1339254	Н/П	Н/П	5943 8	5945 7	GCACAGTGTCTTCCAGGG CC	19	208 5
1339259	Н/П	Н/П	2990 2	2992 1	AACATCTTCCCTCACTC GC	38	208 6
1339276	Н/П	Н/П	3123	3125	CTCCAGTCACTTACCTC	66	208



			8	7	ТТ		7
1339313	Н/П	Н/П	3177 5	3179 4	CGTGCAACATTTTCAAGC СТ	27	208 8
1339315	Н/П	Н/П	5579 9	5581 8	GCTAACCCCCACATCAGA GC	13	208 9
1339337	Н/П	Н/П	2070 2	2072 1	CCCGCTTCCCTCACAGAG CC	34	209 0
1339384	Н/П	Н/П	7964 9	7966 8	GAGAGTCCCCCTTTTGTAG GA	54	209 1
1339435	Н/П	Н/П	8635 4	8637 3	CACCACATGACCCACAGG CA	35	209 2
1339438	Н/П	Н/П	7030 3	7032 2	ACGGGCATCCTTGTGTGC CC	75	209 3
1339441	Н/П	Н/П	5849 2	5851 1	CACGGAACCCCTCTCAGC AC	55	209 4
1339442	Н/П	Н/П	2732 6	2734 5	CTTGAGATCCTCAACTAA TC	65	209 5
1339493	Н/П	Н/П	6216 2	6218 1	GCTGTCCACCTTGACCCT TC	17	209 6
1339536	Н/П	Н/П	1993 1	1995 0	CATTGTTGCCACCCATT CC	64	209 7
1339539	Н/П	Н/П	5496 7	5498 6	ACCATCTGCTCATCATCC AT	37	209 8
1339631	Н/П	Н/П	3947 0	3948 9	ATCCTCATTTCCCCCGCA GC	61	209 9

**Таблица 28.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гэлпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	19	283
1337230	Н/П	Н/П	5496 2	5498 1	CTGCTCATCATCCATCCAC T	20	210 0
1337282	3855	3874	9423 4	9425 3	GGTCACGCTAGTGCCACCG T	16	210 1
1337399	4575	4594	9495 4	9497 3	TGAATTGTGCTTCACAAGT C	16	210 2
1337419	Н/П	Н/П	8314 1	8316 0	CCAGGACTGTTCACTGCTC T	53	210 3
1337435	Н/П	Н/П	3177 4	3179 3	GTGCAACATTTTCAAGCCT C	31	210 4
1337450	Н/П	Н/П	1776 5	1778 4	ACCCCTTTTTTACAAATCT T	67	210 5
1337456	Н/П	Н/П	7874 3	7876 2	CGAGCATCAGAATCAATAA C	32	210 6
1337477	Н/П	Н/П	2391 2	2393 1	CGGGAGCCACAGTCTCCAC A	32	210 7
1337498	Н/П	Н/П	4884 9	4886 8	GATGTTTCTTCCCTCTGAC C	62	210 8
1337525	Н/П	Н/П	5849 1	5851 0	ACGGAACCCCTCTCAGCAC A	43	210 9
1337532	Н/П	Н/П	7950 2	7952 1	AGGAGCCTCACTTGTGTC C	48	211 0
1337569	Н/П	Н/П	3385 8	3387 7	GGATGCATTCCATCCAGAT A	55	211 1
1337623	Н/П	Н/П	2303	2305	CCTCCTCGAACCTTCACGG	35	211

			5	4	C		2
1337628	H/П	H/П	2785 5	2787 4	TTTTCCGGCATTCTGCTT T	41	211 3
1337637	H/П	H/П	8632 2	8634 1	GCCTTTTCTAAGAAAATC C	13	211 4
1337645	H/П	H/П	6215 5	6217 4	ACCTTGACCCTTCCCTGCA C	49	211 5
1337656	H/П	H/П	2732 3	2734 2	GAGATCCTCAACTAATCAC A	42	211 6
1337660	H/П	H/П	1825 0	1826 9	CCCCAGGCACCATTAGGCG G	17	211 7
1337672	H/П	H/П	7583 8	7585 7	TCTTACCCACATACTTGTC C	59	211 8
1337675	H/П	H/П	2169 5	2171 4	CGAAGCTTCCTCTTGCTG C	48	211 9
1337736	H/П	H/П	9172 4	9174 3	GACCCTCCGACCTTTACTC C	38	212 0
1337782	H/П	H/П	2231 9	2233 8	GCAGGGCTGTTCTTAGAGA C	49	212 1
1337799	H/П	H/П	7029 4	7031 3	CTTGTGTGCCCTCCACCAG C	61	212 2
1337810	H/П	H/П	3508 0	3509 9	GGCAGGTCAGCATCACAGA C	47	212 3
1337822	H/П	H/П	3240 0	3241 9	AAGGCCCTCCACTTAATCA T	43	212 4
1337828	H/П	H/П	8441 4	8443 3	GAGGAGAGATCACACAGGC T	19	212 5
1337847	H/П	H/П	2488 5	2490 4	CTGAATTGCACCCCCAGAT T	34	212 6
1337870	H/П	H/П	6325 6	6327 5	GAGGCGAGCTTTACTTTT T	7	212 7
1337883	H/П	H/П	6112 0	6113 9	CATGGATGCCCCAATCTGC C	21	212 8
1337901	H/П	H/П	4088 3	4090 2	CTGACCCCACCACTGAAGC C	50	212 9

1337926	H/П	H/П	8985 2	8987 1	GCGGGATCATCCTCTGCCA G	33	213 0
1337939	H/П	H/П	4251 4	4253 3	GGGCCATCCCCACTTGACT T	49	213 1
1337941	H/П	H/П	8211 6	8213 5	GTCAGCCAGATATCAAGGC A	35	213 2
1337944	H/П	H/П	5199 7	5201 6	GACTTCTTCCAACCTTTCCA A	38	213 3
1337987	H/П	H/П	2063 7	2065 6	GCTGAGCCCCCACATTGCA C	47	213 4
1338032	H/П	H/П	4816 6	4818 5	CCAGAGACATTAATGAAGC C	52	213 5
1338126	H/П	H/П	7127 3	7129 2	CCAGACGCACCATCACCCA A	36	213 6
1338166	4341	4360	9472 0	9473 9	CCCGGGCCCTTTGCTGCTT C	30	213 7
1338174	H/П	H/П	2660 5	2662 4	TCTGACAGTCATATTTAAC C	42	213 8
1338227	H/П	H/П	4037 6	4039 5	CCCTACTCATCTCAGCGCG A	40	213 9
1338247	H/П	H/П	2990 1	2992 0	ACATCTTTCCCTCACTCGC C	35	214 0
1338262	H/П	H/П	5364 2	5366 1	AGCAGCCGCCACTTCTCGA A	35	214 1
1338404	H/П	H/П	3320 3	3322 2	GAGTGTGGAAAATCTAGTT T	34	214 2
1338405	H/П	H/П	7677 3	7679 2	CTCGGCATAACACATGGCC C	39	214 3
1338441	H/П	H/П	7454 6	7456 5	AGTTTCCCCCTCCATACAA C	38	214 4
1338457	H/П	H/П	4955 6	4957 5	CCGCCGTCTTTCTCTCTGA A	56	214 5
1338509	H/П	H/П	5059 9	5061 8	TAAGCACCAGCCTAACCCC T	43	214 6
1338531	H/П	H/П	1993	1994	ATTGTTGCCACCCATTCC	60	214

			0	9	A		7
1338594	H/П	H/П	9110 2	9112 1	GGTCCGAGCACCACAGTGC C	43	214 8
1338598	H/П	H/П	3677 2	3679 1	CTCGCTCACATTCCCTGGG A	33	214 9
1338600	H/П	H/П	9291 6	9293 5	CAGGGTAGCCCTGCCAAGC A	35	215 0
1338605	H/П	H/П	1688 2	1690 1	AGATGCTTCCCCCTGCCCG C	31	215 1
1338617	H/П	H/П	5649 8	5651 7	ACCAGGCACCCCAGTTGCC C	35	215 2
1338630	H/П	H/П	6541 0	6542 9	GGATACTTCCAGGAGACCC A	9	215 3
1338633	H/П	H/П	5937 3	5939 2	CCCCGGCTTACAATCATGT T	70	215 4
1338785	H/П	H/П	5579 8	5581 7	CTAACCCCCACATCAGAGC T	19	215 5
1338919	H/П	H/П	4383 4	4385 3	CAGAGGGACCTCTCTCTTT T	53	215 6
1339000	H/П	H/П	6899 5	6901 4	TCCAGGTAATAATACTC T	13	215 7
1339041	H/П	H/П	8798 3	8800 2	CTGGTTTCCTCCTGAGCAC A	11	215 8
1339062	H/П	H/П	6844 4	6846 3	CCCTGATGATCTACCCCAG A	61	215 9
1339064	H/П	H/П	3117 1	3119 0	AGACGCAGCCCCTCGGAT A	48	216 0
1339092	1126	1145	6704 7	6706 6	CTGCCGCTCCATCCAGAGG T	15	216 1
1339123	H/П	H/П	3077 4	3079 3	CCAGACCCGGCAAAACACT C	32	216 2
1339152	H/П	H/П	1923 9 1928 5	1925 8 1930 4	GAGCCAGGTCCCCTTCCCT C	8	216 3

1339185	Н/П	Н/П	3757 9	3759 8	CCAAACTCACACCAGAAGC C	53	216 4
1339247	Н/П	Н/П	6799 2	6801 1	ATGGTCCACCTAAATGGTC C	15	216 5
1339261	Н/П	Н/П	7276 9	7278 8	TCCTGCAAATCACCAGAGT C	36	216 6
1339286	Н/П	Н/П	3946 8	3948 7	CCTCATTTCCCCCGCAGCA T	18	216 7
1339304	Н/П	Н/П	8551 1	8553 0	GCTCCCGTAACAAATGACC G	39	216 8
1339344	Н/П	Н/П	4581 3	4583 2	GCCCCCCATAGCTTGGCC A	53	216 9
1339401	Н/П	Н/П	5748 5	5750 4	GGGTCCCTGTTTACTGATC C	8	217 0
1339402	Н/П	Н/П	7777 1	7779 0	TCAGACACCCATGCCGGGC C	38	217 1
1339409	Н/П	Н/П	8715 4	8717 3	GGCTGCCCGTATTCTTCCT G	9	217 2
1339512	Н/П	Н/П	4519 7	4521 6	CCGAGAGCGCATCCCAGCT C	37	217 3
1339514	Н/П	Н/П	9336 5	9338 4	GCAGATTCACCTCTGTATT C	20	217 4
1339520	Н/П	Н/П	1869 6	1871 5	TCCAGCGGTCCACCTCCTA A	28	217 5
1339532	Н/П	Н/П	4716 5	4718 4	GTGTCCATTCTCATCCAСТ C	14	217 6

**Таблица 29.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КCNТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	21	283
1081135	Н/П	Н/П	8715 3	8717 2	GCTGCCCGTATTCTTCCTG A	11	174
1337221	Н/П	Н/П	7454 0	7455 9	CCCCTCCATACAACAGGGA C	20	217 7
1337286	Н/П	Н/П	4383 2	4385 1	GAGGGACCTCTCTCTTTTA A	31	217 8
1337375	Н/П	Н/П	2660 4	2662 3	CTGACAGTCATATTTAACC A	18	217 9
1337380	Н/П	Н/П	4935 0	4936 9	GCTTAGGAACCCACCCTCC C	42	218 0
1337432	Н/П	Н/П	8211 5	8213 4	TCAGCCAGATATCAAGGCA A	22	218 1
1337433	Н/П	Н/П	5059 7	5061 6	AGCACCAGCCTAACCCCTG T	33	218 2
1337481	Н/П	Н/П	8797 5	8799 4	CTCCTGAGCACAGATCGCC G	18	218 3
1337541	Н/П	Н/П	8430 9	8432 8	GGAGAGACTCCTCTCACAC A	29	218 4
1337599	Н/П	Н/П	4570 3	4572 2	ACGGCGGCACACACTATAG C	57	218 5
1337664	Н/П	Н/П	4088 2	4090 1	TGACCCCACTGAAGCC A	40	218 6
1337706	Н/П	Н/П	2783 5	2785 4	CCAGCATATATTCAATCAA C	15	218 7
1337715	Н/П	Н/П	2732	2734	AGATCCTCAACTAATCACA	14	218

			2	1	T		8
1337721	H/П	H/П	4884 8	4886 7	ATGTTTCTTCCCTCTGACC T	39	218 9
1337783	H/П	H/П	4716 4	4718 3	TGTCCATTCTCATCCACTC A	10	219 0
1337802	H/П	H/П	7677 2	7679 1	TCGGCATAACACATGGCCC C	43	219 1
1337892	H/П	H/П	3754 1	3756 0	TGTTCCCCCACCCTGAATC C	52	219 2
1337918	H/П	H/П	9172 3	9174 2	ACCCTCCGACCTTTACTCC A	28	219 3
1337940	3851	3870	9423 0	9424 9	ACGCTAGTGCCACCGTGTC C	8	219 4
1337954	H/П	H/П	1776 4	1778 3	CCCCCTTTTTACAAATCTT C	20	219 5
1337968	H/П	H/П	7583 7	7585 6	CTTACCCACATACTTGTCC A	59	219 6
1337972	H/П	H/П	6898 2	6900 1	ATACTCTTGTTACCTTGTC A	9	219 7
1338045	H/П	H/П	3677 1	3679 0	TCGCTCACATTCCCTGGGA A	8	219 8
1338058	H/П	H/П	4249 9	4251 8	GACTTGTGCCCATAAGGAG C	38	219 9
1338111	H/П	H/П	3307 3	3309 2	GACAATGATTCAAACATGG C	20	220 0
1338157	H/П	H/П	5743 5 5797 7	5745 4 5799 6	GGTCAGTAAATGCTGGGTT T	46	220 1
1338190	H/П	H/П	6325 5	6327 4	AGGCGAGCTTTACACTTTT A	5	220 2
1338234	H/П	H/П	1823 3	1825 2	CGGATGGACACCACTTCCT G	34	220 3
1338286	H/П	H/П	7029 0	7030 9	TGTGCCCTCCACCAGCAGG C	19	220 4



1338306	Н/П	Н/П	7276 8	7278 7	CCTGCAAATCACCAGAGTC C	16	220 5
1338309	Н/П	Н/П	2230 8	2232 7	CCTAGAGACATCCCCACCG C	41	220 6
1338345	Н/П	Н/П	7127 2	7129 1	CAGACGCACCATCACCCAA C	25	220 7
1338346	Н/П	Н/П	2164 9	2166 8	CTTCCTGGCACCTCTCATG T	58	220 8
1338385	Н/П	Н/П	7874 1	7876 0	AGCATCAGAATCAATAACG A	29	220 9
1338386	Н/П	Н/П	4519 6	4521 5	CGAGAGCGCATCCCAGCTC C	28	221 0
1338510	Н/П	Н/П	5358 3	5360 2	AGCAAGTTCCCACCCACCC T	11	221 1
1338526	Н/П	Н/П	8631 5	8633 4	CTAAGAAAACCTCCCTTGCC A	41	221 2
1338570	Н/П	Н/П	1922 6	1924 5	TTCCCTCTCATCCTATAGA C	27	221 3
			1927 2	1929 1			
1338597	Н/П	Н/П	6687 2	6689 1	GGGCCTTTCCCACATGGAA A	20	221 4
1338620	Н/П	Н/П	1992 9	1994 8	TTGTTGCCACCCATTCCA G	26	221 5
1338652	Н/П	Н/П	5579 7	5581 6	TAACCCCCACATCAGAGCT C	12	221 6
1338669	4574	4593	9495 3	9497 2	GAATTGTGCTTCACAAGTC A	17	221 7
1338693	4334	4353	9471 3	9473 2	CCTTTGCTGCTTCTAACTT C	12	221 8
1338715	Н/П	Н/П	9336 4	9338 3	CAGATTCACCTCTGTATTC C	16	221 9
1338770	Н/П	Н/П	3936 0	3937 9	TGCTGTGTCCCACCCTGAG C	23	222 0
1338821	Н/П	Н/П	5195	5197	AGCAGGACCACTCCCTCCA	49	222

			1	0	C		1
1338850	H/П	H/П	8985 1	8987 0	CGGGATCATCCTCTGCCAG C	12	222 2
1338875	H/П	H/П	9288 6	9290 5	GAGGCCACCATCCCAGCAG T	46	222 3
1338925	H/П	H/П	5847 7	5849 6	AGCACAGGCATCTACTGAC C	11	222 4
1338947	H/П	H/П	3385 7	3387 6	GATGCATTCCATCCAGATA T	23	222 5
1338994	H/П	H/П	5449 2	5451 1	GGGATGTGAAACCAGAAGC C	5	222 6
1339068	H/П	H/П	6210 0	6211 9	ACTGGAGACCCACCATCTC C	14	222 7
1339071	H/П	H/П	3507 8	3509 7	CAGGTCAGCATCACAGACC T	47	222 8
1339122	H/П	H/П	2063 6	2065 5	CTGAGCCCCCACATTGCAC C	42	222 9
1339132	H/П	H/П	6540 2	6542 1	CCAGGAGACCCAGCCGGCG C	29	223 0
1339176	H/П	H/П	3077 2	3079 1	AGACCCGGCAAACACTCC T	27	223 1
1339183	H/П	H/П	9110 1	9112 0	GTCCGAGCACCACAGTGCC C	24	223 2
1339188	246	265	1663 8	1665 7	AAGGGCAGCACCTCGGAGT C	9	223 3
1339255	H/П	H/П	6111 8	6113 7	TGGATGCCCCAATCTGCC A	10	223 4
1339279	H/П	H/П	6844 0	6845 9	GATGATCTACCCCAGAGGA C	35	223 5
1339293	H/П	H/П	5648 0	5649 9	CCCGCAGTCACCTCCCCT G	21	223 6
1339333	H/П	H/П	6798 3 6812 2	6800 2 6814 1	CTAAATGGTCCATCCCAGA A	49	223 7

1339359	Н/П	Н/П	7774 8	7776 7	GTCCCTGTCCTAATGAGCT G	15	223 8
1339428	Н/П	Н/П	1869 5	1871 4	CCAGCGGTCCACCTCCTAA T	20	223 9
1339433	Н/П	Н/П	2303 4	2305 3	CTCCTCGAACCTTCACGGC C	18	224 0
1339462	Н/П	Н/П	8550 8	8552 7	CCCGTAACAAATGACCGCA A	18	224 1
1339534	Н/П	Н/П	2990 0	2991 9	CATCTTTCCCTCACTCGCC T	21	224 2
1339542	Н/П	Н/П	3176 4	3178 3	TTCAAGCCTCGATCAAGTA A	39	224 3
1339547	Н/П	Н/П	4812 1	4814 0	CTGTGGCCGCCCACTTCTC C	20	224 4
1339561	Н/П	Н/П	2488 1	2490 0	ATTGCACCCCCAGATTCCC T	26	224 5
1339584	Н/П	Н/П	3117 0	3118 9	GACGCAGCCCCACTCGGATA A	43	224 6
1339590	Н/П	Н/П	5937 2	5939 1	CCCGGCTTACAATCATGTT T	49	224 7
1339612	2552	2571	7946 6	7948 5	GGTTCAGCTCCTTGCGGGA T	5	224 8
1339637	Н/П	Н/П	8297 0	8298 9	GCTTGCTGACCCAAACTTC A	26	224 9
1339640	Н/П	Н/П	3239 9	3241 8	AGGCCCTCCTTAATCAT A	43	225 0
1339651	Н/П	Н/П	4030 8	4032 7	GGCAGCAGCTCCATTACCT C	36	225 1
1339657	Н/П	Н/П	2390 7	2392 6	GCCACAGTCTCCACAGCAG A	50	225 2

**Таблица 30.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КCNТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	22	28 3
1337225	Н/П	Н/П	2302 5	2304 4	ССТТCACGGCCCCTAAACC А	71	22 53
1337252	Н/П	Н/П	9107 4	9109 3	CGAGGGTCTTCCATGAGCG С	21	22 54
1337257	Н/П	Н/П	2989 1	2991 0	СТСACTCGCCTTTTTAGAG С	56	22 55
1337260	Н/П	Н/П	2230 7	2232 6	СТАGAGACATCCCCACCGC А	80	22 56
1337265	2551	2570	7946 5	7948 4	GTTCAGCTCCTTGCGGGAT С	18	22 57
1337296	Н/П	Н/П	3752 8	3754 7	TGAATCCCCCACCCCTTGG С	70	22 58
1337389	Н/П	Н/П	4504 7	4506 6	GCTGCGGACCACCCACCTC Т	81	22 59
1337415	Н/П	Н/П	2729 5	2731 4	GACCGTGTTTCTACATAAG С	40	22 60
1337497	Н/П	Н/П	7447 3	7449 2	CCAGTGCCCCATCGGTGCC А	43	22 61
1337572	Н/П	Н/П	5728 6	5730 5	ТТСТTAGCATTТАCTGAGA С	52	22 62
1337613	Н/П	Н/П	4811 5	4813 4	CCGCCCCACTTCTCCGAGCA С	54	22 63
1337627	3849	3868	9422 8	9424 7	GCTAGTGCCACCGTGTCTT С	17	22 64
1337650	Н/П	Н/П	5449 1	5451 0	GGATGTGAAACCAGAAGCC С	31	22 65

1337830	H/П	H/П	2063 5	2065 4	TGAGCCCCCACATTGCACC T	27	22 66
1337858	H/П	H/П	7583 3	7585 2	CCCACATACTTGTCCAGCC A	37	22 67
1337861	H/П	H/П	6111 7	6113 6	GGATGCCCCAATCTGCCCA C	28	22 68
1337867	762	781	5931 0	5932 9	ATGAACAGGTTCCGCAGCG G	18	22 69
1337889	H/П	H/П	3239 7	3241 6	GCCCTCCACTTAATCATAT C	59	22 70
1337891	H/П	H/П	1470 9	1472 8	CTGTTGTGTTGGCTGAGGG C	91	22 71
			1474 7	1476 6			
1337904	H/П	H/П	2783 4	2785 3	CAGCATATATTCAATCAAC T	39	22 72
1337963	H/П	H/П	6209 9	6211 8	CTGGAGACCCACCATCTCC C	37	22 73
1337970	H/П	H/П	6325 2	6327 1	CGAGCTTTACACTTTTAGA A	12	22 74
1338001	H/П	H/П	2486 0	2487 9	GTTGAAGCCCCCACCCTG A	79	22 75
1338006	H/П	H/П	8631 1	8633 0	GAAAACTCCCTTGCCAGGC A	38	22 76
1338016	H/П	H/П	4086 6	4088 5	GCCACGCTGTCTAATCAGC T	25	22 77
1338034	H/П	H/П	7766 5	7768 4	GTGGCTCCAACCTGTTCTC A	41	22 78
1338102	H/П	H/П	5579 6	5581 5	AACCCCCACATCAGAGCTC T	40	22 79
1338156	H/П	H/П	6798 2	6800 1	TAAATGGTCCATCCCAGAA G	79	22 80
			6812 1	6814 0			
1338186	H/П	H/П	7676	7678	ACACATGGCCCCATACAGG	51	22

			4	3	C		81
1338258	H/П	H/П	5195 0	5196 9	GCAGGACCACTCCCTCCAC C	62	22 82
1338273	H/П	H/П	7276 7	7278 6	CTGCAAATCACCAGAGTCC C	51	22 83
1338319	4333	4352	9471 2	9473 1	CTTTGCTGCTTCTAACTTC C	16	22 84
1338394	H/П	H/П	1776 3	1778 2	CCCCTTTTTACAAATCTTC A	23	22 85
1338436	H/П	H/П	1869 4	1871 3	CAGCGGTCCACCTCCTAAT A	65	22 86
1338494	H/П	H/П	1922 5 1927 1	1924 4 1929 0	TCCCTCTCATCCTATAGAC A	42	22 87
1338501	H/П	H/П	8296 6	8298 5	GCTGACCCAAACTTCAAGC C	35	22 88
1338524	H/П	H/П	3385 4	3387 3	GCATTCCATCCAGATATGG C	17	22 89
1338532	H/П	H/П	9279 4	9281 3	CTGGATTCTGTCCAGGA C	74	22 90
1338547	H/П	H/П	3076 7	3078 6	CGGCAAACACTCCTGGAT T	70	22 91
1338569	H/П	H/П	1823 0	1824 9	ATGGACACCACTTCTGCC C	50	22 92
1338585	H/П	H/П	3935 9	3937 8	GCTGTGTCCCACCCTGAGC T	41	22 93
1338602	H/П	H/П	4383 0	4384 9	GGGACCTCTCTTTTTAAT C	58	22 94
1338628	H/П	H/П	2164 8	2166 7	TTCCTGGCACCTCTCATGT C	89	22 95
1338661	H/П	H/П	8430 8	8432 7	GAGAGACTCCTCTCACACA C	41	22 96
1338712	H/П	H/П	4248 5	4250 4	AGGAGCAGTCTCAGCTGCC A	76	22 97

1338738	H/П	H/П	2376 8	2378 7	GGCAACACAGGCAAACCGA C	37	22 98
1338782	H/П	H/П	2654 7	2656 6	CAGCAGACACTCAACTTGA C	66	22 99
1338820	H/П	H/П	3677 0	3678 9	CGCTCACATTCCCTGGGAA C	41	23 00
1338888	4553	4572	9493 2	9495 1	GGGTTTAGAAAATGAGGCT T	24	23 01
1338894	H/П	H/П	8715 2	8717 1	CTGCCCGTATTCTTCCTGA A	19	23 02
1338921	H/П	H/П	4030 7	4032 6	GCAGCAGCTCCATTACCTC T	51	23 03
1338928	H/П	H/П	8210 2	8212 1	AAGGCAACAGCAACAGTGC C	41	23 04
1338958	H/П	H/П	3174 7	3176 6	TAAGCTCTGTCCAGCAGGC C	27	23 05
1338962	H/П	H/П	1992 7	1994 6	GTTGCCACCCATTCCAGC A	27	23 06
1338974	H/П	H/П	6533 8	6535 7	ATCACTCTGCTTCAAGGGC T	23	23 07
1338985	H/П	H/П	5847 6	5849 5	GCACAGGCATCTACTGACC C	26	23 08
1339002	H/П	H/П	9335 4	9337 3	TCTGTATTCCACACACATT T	29	23 09
1339020	H/П	H/П	9172 2	9174 1	CCCTCCGACCTTTACTCCA G	30	23 10
1339113	H/П	H/П	4880 5	4882 4	CTGGCCACTCCTCCTAGGC G	46	23 11
1339140	H/П	H/П	7022 4	7024 3	CCCGCAGGCATCCTGGGCC T	55	23 12
1339148	H/П	H/П	5059 5	5061 4	CACCAGCCTAACCCTGTT C	65	23 13
1339154	H/П	H/П	4931 7	4933 6	CTGTCCCGCCCTCCATGGC A	41	23 14
1339175	H/П	H/П	7127	7129	AGACGCACCATCACCCAAC	48	23

			1	0	A		15
1339195	H/П	H/П	6896 6	6898 5	GTCACTCTGTCAATTTGTC T	5	23 16
1339241	H/П	H/П	8976 3	8978 2	CGTGAAGTCCCTCCCGGGA C	25	23 17
1339256	H/П	H/П	3303 8	3305 7	TGCTGTGGTTACAAATGAC C	61	23 18
1339282	H/П	H/П	5358 2	5360 1	GCAAGTTCACCCACCCT C	32	23 19
1339299	H/П	H/П	5647 9	5649 8	CCGCAGTCACCTCCCACTG C	32	23 20
1339302	H/П	H/П	6843 9	6845 8	ATGATCTACCCAGAGGAC C	51	23 21
1339303	H/П	H/П	8549 6	8551 5	GACCGCAAACCTTAGCAGCT A	55	23 22
1339335	H/П	H/П	8790 8	8792 7	GAGGGCAGCTCCCTTCGCC T	16	23 23
1339350	H/П	H/П	3507 7	3509 6	AGGTCAGCATCACAGACCT C	70	23 24
1339550	H/П	H/П	4570 2	4572 1	CGGCGGCACACACTATAGC C	60	23 25
1339570	H/П	H/П	7873 7	7875 6	TCAGAATCAATAACGATCT G	43	23 26
1339643	H/П	H/П	6666 3	6668 2	CTTCCAGGCACTCGCAGGC C	6	23 27
1339654	H/П	H/П	4716 3	4718 2	GTCCATTCTCATCCACTCA T	48	23 28
1339667	H/П	H/П	3115 6	3117 5	GGATAATCGCCSTTTGATT A	40	23 29

**Таблица 31.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1



Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КСНТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080740	760	779	5930 8	5932 7	GAACAGGTTCCGCAGCGGC G	16	10 8
1080818	2550	2569	7946 4	7948 3	TTCAGCTCCTTGCGGGATC T	15	19 9
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	24	28 3
1337292	Н/П	Н/П	2729 3	2731 2	CCGTGTTTTCTACATAAGCC A	30	23 30
1337355	Н/П	Н/П	8548 8	8550 7	ACTTAGCAGCTAAAACGAC A	39	23 31
1337395	Н/П	Н/П	1822 8	1824 7	GGACACCACTTCCTGCCCA A	24	23 32
1337396	Н/П	Н/П	2230 6	2232 5	TAGAGACATCCCCACCGCA A	72	23 33
1337405	Н/П	Н/П	5579 5	5581 4	ACCCCCACATCAGAGCTCT A	30	23 34
1337448	Н/П	Н/П	7763 0	7764 9	CAGGTGCCTCTAACATAGA C	66	23 35
1337460	Н/П	Н/П	8786 2	8788 1	GGCCTGGGACCCATCTGGA C	17	23 36
1337471	Н/П	Н/П	2783 3	2785 2	AGCATATATTCAATCAACT T	71	23 37
1337475	Н/П	Н/П	3507 5	3509 4	GTCAGCATCACAGACCTCC T	59	23 38
1337514	Н/П	Н/П	6798 1	6800 0	AAATGGTCCATCCCAGAAG G	41	23 39
			6812 0	6813 9			

1337518	Н/П	Н/П	5720 7	5722 6	CCTCAGTGCTTACTGAGCA C	17	23 40
1337571	Н/П	Н/П	9278 9	9280 8	TTCCTGTTCCAGGACTCCA A	30	23 41
1337657	4540	4559	9491 9	9493 8	GAGGCTTTGCTTTAAAAGG T	16	23 42
1337769	Н/П	Н/П	4086 5	4088 4	CCACGCTGTCTAATCAGCT C	36	23 43
1337773	Н/П	Н/П	4382 9	4384 8	GGACCTCTCTCTTTTAATC C	55	23 44
1337792	Н/П	Н/П	2988 8	2990 7	ACTCGCCTTTTTAGAGCCC T	19	23 45
1337835	Н/П	Н/П	4240 3	4242 2	GTGGAGTGTCCCTCTGCAC C	36	23 46
1337879	Н/П	Н/П	6652 4	6654 3	CAGATCCAAAACAGAGGCC A	48	23 47
1337887	Н/П	Н/П	9096 8	9098 7	GGCATTGTGGCAAACAGGT C	21	23 48
1337894	Н/П	Н/П	3172 9	3174 8	CCTGCAGACCCAACTTCCA C	43	23 49
1337938	Н/П	Н/П	5357 5	5359 4	CCCACCCACCCTCATCGCG G	46	23 50
1337982	Н/П	Н/П	6533 7	6535 6	TCACTCTGCTTCAAGGGCT T	15	23 51
1338074	Н/П	Н/П	8430 7	8432 6	AGAGACTCCTCTCACACAC C	38	23 52
1338080	Н/П	Н/П	8296 4	8298 3	TGACCCAAACTTCAAGCCA C	61	23 53
1338112	Н/П	Н/П	2302 4	2304 3	CTTCACGGCCCCTAAACCA C	73	23 54
1338114	Н/П	Н/П	6894 6	6896 5	TTAAAAGGAACTCTACCTT C	64	23 55
1338127	Н/П	Н/П	2654 6	2656 5	AGCAGACACTCAACTTGAC C	47	23 56
1338140	Н/П	Н/П	7676	7678	CACATGGCCCCATACAGGC	42	23

			3	2	A		57
1338155	H/П	H/П	7276 5	7278 4	GCAAATCACCAGAGTCCCC A	37	23 58
1338217	H/П	H/П	5846 8	5848 7	ATCTACTGACCCCTCTGGA A	73	23 59
1338241	H/П	H/П	1869 3	1871 2	AGCGGTCCACCTCCTAATA C	28	23 60
1338297	H/П	H/П	5647 8	5649 7	CGCAGTCACCTCCCCTGC C	69	23 61
1338302	H/П	H/П	9332 7	9334 6	TGCACAGATCTTCATAGCA A	23	23 62
1338338	H/П	H/П	4928 0	4929 9	GGTCTGCTCACCTCACTTG C	32	23 63
1338360	H/П	H/П	6842 4	6844 3	GGACCAACCCAGATGGTC C	82	23 64
1338366	H/П	H/П	4030 5	4032 4	AGCAGCTCCATTACCTCTG C	20	23 65
1338368	H/П	H/П	1775 8	1777 7	TTTTACAAATCTTCATGGT C	36	23 66
1338410	H/П	H/П	3071 0	3072 9	GGGAGATGTCTCTCCAAGC T	53	23 67
1338419	H/П	H/П	7443 6	7445 5	GGCCTCAGCACCAGATGCC T	66	23 68
1338444	H/П	H/П	4880 4	4882 3	TGGCCACTCCTCCTAGGCG G	59	23 69
1338496	H/П	H/П	5191 0	5192 9	GGGTCCGTACACCCAGCA G	29	23 70
1338527	H/П	H/П	1922 3 1926 9	1924 2 1928 8	CCTCTCATCCTATAGACAC C	44	23 71
1338610	H/П	H/П	2164 7	2166 6	TCCTGGCACCTCTCATGTC C	38	23 72
1338692	H/П	H/П	6324 9	6326 8	GCTTTACACTTTTAGAAGA A	18	23 73

1338740	3843	3862	9422 2	9424 1	GCCACCGTGTCTCACACG C	18	23 74
1338805	H/П	H/П	3675 7	3677 6	TGGGAACGAACCCACAGCC C	66	23 75
1338851	H/П	H/П	8207 6	8209 5	CCTGGGTTCCACACCTGAC C	33	23 76
1338858	H/П	H/П	3931 5	3933 4	GCGCTGCTCCACCTGCCCA A	30	23 77
1338873	H/П	H/П	4811 3	4813 2	GCCCACTTCTCCGAGCACC A	38	23 78
1338883	H/П	H/П	2372 0	2373 9	ATGACATGCATTTCACTCA C	33	23 79
1338890	H/П	H/П	7870 6	7872 5	GCTACTGCAATGACCGGCC A	30	23 80
1338978	H/П	H/П	3113 8	3115 7	TAATTCAAATTCAACTGCT C	59	23 81
1339012	H/П	H/П	8966 2	8968 1	GGAAAGGTCTTCACAGGCC A	22	23 82
1339098	H/П	H/П	4716 1	4718 0	CCATTCTCATCCACTCATC A	41	23 83
1339114	H/П	H/П	5059 4	5061 3	ACCAGCCTAACCCCTGTTC C	68	23 84
1339141	H/П	H/П	8715 0	8716 9	GCCCGTATTCTTCCTGAAG A	27	23 85
1339147	H/П	H/П	3239 6	3241 5	CCCTCCACTTAATCATATC T	43	23 86
1339199	H/П	H/П	1989 0	1990 9	GCCATGCCAGACTCACCCA A	36	23 87
1339236	H/П	H/П	5440 9	5442 8	GCCAGTTCTCCTTCTCAA A	22	23 88
1339284	H/П	H/П	8844	8863	TCATGCTCAGAAAATGACC A	34	23 89
			3728 8	3730 7			
1339345	H/П	H/П	3385 3	3387 2	CATTCCATCCAGATATGGC T	44	23 90

1339352	Н/П	Н/П	7126 8	7128 7	CGCACCATCACCCAACAGC A	37	23 91
1339354	Н/П	Н/П	7021 5	7023 4	ATCCTGGGCCTCTCCAGAC T	74	23 92
1339364	Н/П	Н/П	2060 3	2062 2	TGGTTGGGTCTCCCTGCCC C	30	23 93
1339374	Н/П	Н/П	7581 2	7583 1	GCTGTTGTCCCCAGCAGGC C	41	23 94
1339440	4330	4349	9470 9	9472 8	TGCTGCTTCTAACTTCCAG A	24	23 95
1339460	Н/П	Н/П	4502 6	4504 5	GGGAGCCCATTTCCAAGT T	43	23 96
1339494	Н/П	Н/П	8630 1	8632 0	TTGCCAGGCACCCATAGGT C	26	23 97
1339497	Н/П	Н/П	6094 6	6096 5	AGAGCAGCAACATGGAGCC C	40	23 98
1339499	Н/П	Н/П	6209 8	6211 7	TGGAGACCCACCATCTCCC C	46	23 99
1339522	Н/П	Н/П	3302 2	3304 1	GACCACAAATTCAATTGCT A	43	24 00
1339551	Н/П	Н/П	3752 7	3754 6	GAATCCCCCACCCTTGGC T	75	24 01
1339572	Н/П	Н/П	9172 1	9174 0	CCTCCGACCTTTACTCCAG G	17	24 02
1339604	Н/П	Н/П	4570 1	4572 0	GGCGGCACACACTATAGCC T	43	24 03
1339610	Н/П	Н/П	2467 8	2469 7	GAGATGCTCTCACCAGGAG C	33	24 04

**Таблица 32.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гэлпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	31	283
1337251	Н/П	Н/П	2054 7	2056 6	GCACTTCCACCTTACCCAG A	72	240 5
1337284	Н/П	Н/П	3172 0	3173 9	ССААСТТССАСТТТGCAAA A	63	240 6
1337289	Н/П	Н/П	8834	8853	AAAATGACCAACTCACTGG C	66	240 7
			3727 8	3729 7			
1337328	Н/П	Н/П	3657 3	3659 2	ACAAGAGAACATCTGTGCC G	94	240 8
1337330	Н/П	Н/П	8958 9	8960 8	AGCCCAGTCACCCGTGAGC A	28	240 9
1337335	Н/П	Н/П	6518 3	6520 2	CATCACTGTCCCAATCACC C	96	241 0
1337341	Н/П	Н/П	2781 0	2782 9	ACACGCCCAGGCAAACCGC C	60	241 1
1337476	Н/П	Н/П	3749 1	3751 0	CACTAGGCCTCCATGCACC C	66	241 2
1337531	Н/П	Н/П	9171 7	9173 6	CGACCTTTACTCCAGGCCT C	35	241 3
1337550	Н/П	Н/П	4567 5	4569 4	CAGACGCATCCATTTCTC C	48	241 4
1337562	Н/П	Н/П	5839 9	5841 8	TGGGACCCAGTCATGAACT A	59	241 5
1337635	Н/П	Н/П	5437 9	5439 8	GGGTTCTGCCCTCTTCTGA C	18	241 6
1337643	Н/П	Н/П	4226	4228	CCCACACGCAACAAAGGCA	70	241

			3	2	C		7
1337718	H/П	H/П	8629 0	8630 9	CCATAGGTCAAAAAGGGCC C	38	241 8
1337735	H/П	H/П	4023 3	4025 2	AGCGAGGCCACCCATGTGA A	89	241 9
1337821	H/П	H/П	9332 0	9333 9	ATCTTCATAGCAACCCATG C	49	242 0
1337875	H/П	H/П	3268 2	3270 1	CACAAGTGTTTTAAGCACA C	42	242 1
1337929	H/П	H/П	7395 6	7397 5	TGCACTGAACCACCTGGTG C	80	242 2
1337932	H/П	H/П	6794 9 6854 5	6796 8 6856 4	GGTCCACCCCAGACGATCC A	21	242 3
1337961	H/П	H/П	9092 1	9094 0	CAGGAGGCCCTTCAAGCTC C	36	242 4
1337962	H/П	H/П	3235 7	3237 6	TGTGGTCCCCCTCGCCACG C	33	242 5
1337980	H/П	H/П	6890 0	6891 9	GCAGCTGACTCTCCCGCCC C	79	242 6
1338245	H/П	H/П	2721 1	2723 0	CTGGAGTACTCTCCACAGA C	69	242 7
1338251	H/П	H/П	8200 3	8202 2	CCACTTGCTCCACTGTGCG A	58	242 8
1338252	H/П	H/П	2454 1	2456 0	GAGGCATAAACACACTTAC A	36	242 9
1338279	H/П	H/П	9243 5	9245 4	TCCTGTGTCCACACCTGCG G	41	243 0
1338347	H/П	H/П	6206 2	6208 1	CTCACGGGACTCCATCATT A	41	243 1
1338379	H/П	H/П	1988 2	1990 1	AGACTCACCCAACCCTACC A	77	243 2
1338384	H/П	H/П	2580	2582	GCCGGACACCAGGCCTGCA	49	243

			8	7	A		3
1338395	H/П	H/П	2366 3	2368 2	TTTGGACACCATCCCGGGC C	54	243 4
1338407	H/П	H/П	2229 5	2231 4	CCACCGCAACCCCTTCTGC T	84	243 5
1338428	569	588	5712 4	5714 3	TCTCCACCCACAGAATAGG A	24	243 6
1338452	H/П	H/П	7112 1 7116 1	7114 0 7118 0	GCCCTGCCCCAGACGCACC G	30	243 7
1338466	H/П	H/П	4707 9	4709 8	ACATCGCCATTCCCAGAGT C	55	243 8
1338490	H/П	H/П	7868 9	7870 8	CCACAGATTATAACCCACA G	49	243 9
1338505	H/П	H/П	8784 3	8786 2	CCCCAGCACATCCTGGCCT T	43	244 0
1338541	H/П	H/П	4920 2	4922 1	GACCAGACCCCAGAATCTC C	75	244 1
1338551	H/П	H/П	4807 9	4809 8	TGAAAACGATCCATTTTCC C	79	244 2
1338554	H/П	H/П	6986 2	6988 1	CCATGGTGCTTCCTAGGGC A	29	244 3
1338567	H/П	H/П	8514 6	8516 5	AGGCGGTACATCCACGGGC T	48	244 4
1338599	H/П	H/П	1773 5	1775 4	ATGGATACAGTCCCTAGGA C	19	244 5
1338654	H/П	H/П	5186 7	5188 6	TCTGAAGATTCCTCCCCGC A	80	244 6
1338655	H/П	H/П	4876 3	4878 2	CCATCGCCCCACACTCCAC T	76	244 7
1338670	H/П	H/П	7754 5	7756 4	GTGGCTCTCCCTTGCAGAA T	37	244 8
1338678	3838	3857	9421 7	9423 6	CGTGTCTCACACGCTCCT C	40	244 9



1338685	H/П	H/П	6294 0	6295 9	CGGGAAAGCCACACACAAC T	70	245 0
1338689	H/П	H/П	5051 2	5053 1	GCTGTGAGCCTCACCTCCC C	65	245 1
1338704	H/П	H/П	5565 7	5567 6	GGTACATCCCACATCTGCG G	26	245 2
1338718	H/П	H/П	7255 8	7257 7	CCTGATGCCCTCCCCGAG C	74	245 3
1338734	H/П	H/П	2142 4	2144 3	TCCCCGACATACACAGCA T	44	245 4
1338743	H/П	H/П	1866 8	1868 7	GCACACAACCCATGTGCC A	55	245 5
1338780	H/П	H/П	4324 0	4325 9	CATCTCCCGATATAGCCCT A	74	245 6
1338788	H/П	H/П	2973 3	2975 2	CTGTCCGGAGAATCCAGGC C	41	245 7
1338836	H/П	H/П	2301 4	2303 3	CCTAAACCACCACTGCCCC T	103	245 8
1338838	H/П	H/П	8282 5	8284 4	CGGAGAGTCCTCCCAGCCC T	47	245 9
1338893	H/П	H/П	6601 4	6603 3	CTGCCTTGCCACACAAAAC A	53	246 0
1338898	H/П	H/П	7660 8	7662 7	TCGACACACAACATACACA A	135	246 1
1338927	H/П	H/П	7925 2	7927 1	CCCAGACCCCTCACCAAAC A	92	246 2
1338968	H/П	H/П	3925 2	3927 1	ACCAGACACCAGCCCAAGC A	77	246 3
1339022	H/П	H/П	1818 8	1820 7	GCTGCCGTTTTCAAGAATT A	45	246 4
1339091	4266	4285	9464 5	9466 4	CCAGAGTGCAGAACAGCAG C	65	246 5
1339145	H/П	H/П	3496 6	3498 5	GAATCCTCACCCCTTAGCCC T	67	246 6
1339159	H/П	H/П	6080	6082	CCAAGAGACCCACCTGGC	76	246

			2	1	C		7
1339178	H/П	H/П	3377 8	3379 7	AACCAGTGAGTCACTACGA A	37	246 8
1339207	H/П	H/П	4486 5	4488 4	AACAAGGGCTCTCACACCT C	103	246 9
1339232	H/П	H/П	3049 3	3051 2	GCCTCCTGAAATCTGGGCT T	80	247 0
1339281	H/П	H/П	8424 2	8426 1	TGTCACCCCACCAGCAGCA T	82	247 1
1339291	H/П	H/П	5644 9	5646 8	CAGGTGCCTTCCTTTGCCG T	23	247 2
1339295	H/П	H/П	5329 2	5331 1	TCCGTGGACCTTCTGGGTC C	31	247 3
1339311	H/П	H/П	3112 0	3113 9	TCAGCGAACTTAATTATAT C	54	247 4
1339361	H/П	H/П	7570 9	7572 8	GTTGACCCCACCCCAGAGG C	56	247 5
1339376	H/П	H/П	1922 2 1926 8	1924 1 1928 7	CTCTCATCCTATAGACACC A	23	247 6
1339504	4524	4543	9490 3	9492 2	AGGTAAGTGTAATAATGGTC C	24	247 7
1339506	711	730	5919 2	5921 1	GTGTTGATCATCTCCAGGA C	33	247 8
1339543	H/П	H/П	4085 6	4087 5	СТААТCAGCTCCCAATCCC T	72	247 9
1339613	H/П	H/П	8704 6	8706 5	GGAGCTGCCAGCAATAGCA A	31	248 0
1339656	H/П	H/П	6828 9	6830 8	CAGATGGTCCACCCTGGAC A	48	248 1

**Таблица 33.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	КCNТ1 (% UTC)	SEQ ID NO:
855082	Н/П	Н/П	9014 4	9016 3	CCTTGCAAATATCCCAGG TT	19	248 2
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	30	283
1337283	Н/П	Н/П	5028 6	5030 5	GTAGAGTCCCAGCACCTG CC	62	248 3
1337340	Н/П	Н/П	5865 7	5867 6	AGTCTTGAAACCATGGTC CT	31	248 4
1337345	Н/П	Н/П	9346 4	9348 3	CACCAGCGCACACCTGCC AC	56	248 5
1337390	Н/П	Н/П	3208 7	3210 6	TGCACAGCTCCCATGGAT GA	35	248 6
1337423	Н/П	Н/П	6236 7	6238 6	GGCCCAAGCACTTCACAC CC	28	248 7
1337426	Н/П	Н/П	5769 1	5771 0	GGGCCTGGTTTCCCTATT TA	24	248 8
1337431	Н/П	Н/П	8334 8	8336 7	GTCCACGGCACCTCTCC TC	54	248 9
1337464	Н/П	Н/П	2509 3	2511 2	GGCCTCAGCCTTCACTCA CA	38	249 0
1337529	Н/П	Н/П	1785 1	1787 0	CCACTCCTGACTCTTGGT TC	30	249 1
1337544	Н/П	Н/П	3966 1	3968 0	CCCTGATGAAACTTCAGC CC	57	249 2
1337596	Н/П	Н/П	9152 5	9154 4	GTGCCTCCCCCACGGCA GC	17	249 3
1337612	Н/П	Н/П	7494 5	7496 4	CAAGGCAGCACTCACTCT AC	56	249 4

1337630	Н/П	Н/П	2997 8	2999 7	CCATTTTAACCCTCTTTG CC	46	249 5
1337659	Н/П	Н/П	3570 7	3572 6	ATCTGAAGCCCCAAACTA GC	99	249 6
1337764	Н/П	Н/П	7699 7	7701 6	AGGTGCCGAACCTTAAGG AC	39	249 7
1337766	Н/П	Н/П	6909 9	6911 8	AACTATGCCACTAAGGA CA	47	249 8
1337800	Н/П	Н/П	4269 3	4271 2	GGCTCGCTGTCAACACAC GA	46	249 9
1337807	Н/П	Н/П	2848 6	2850 5	CCAAGGGACCCACTGAGG CT	52	250 0
1337809	Н/П	Н/П	3244 1	3246 0	TCTTGGCTCACCCAGATC AT	48	250 1
1337820	Н/П	Н/П	4544 9	4546 8	CCCTGGATGCTCAACAGC CG	42	250 2
1337829	Н/П	Н/П	8246 3	8248 2	CGGAACACACTTTCACTC TC	25	250 3
1337848*	Н/П	Н/П	5224 9	5226 8	TCACAGCCCCAGCCTTCG CC	28	250 4
1337922	Н/П	Н/П	8492 3	8494 2	CCCTTACTCATCAGTGGC CG	64	250 5
1337933	Н/П	Н/П	8580 0	8581 9	TCCCAGACACACTCAGGG CC	44	250 6
1337936	Н/П	Н/П	2275 0	2276 9	CACGCAGAAACTCTGGGC TC	30	250 7
1338065	Н/П	Н/П	1831 2	1833 1	CAGGAATACAGCATTACA AT	41	250 8
1338067	Н/П	Н/П	3337 9	3339 8	CAGGTAAGCATTTAAACC TT	43	250 9
1338133	Н/П	Н/П	5394 9	5396 8	ACTGGAGACACCATCTTC GG	25	251 0
1338149	Н/П	Н/П	7337 7	7339 6	GAGAGACTCCACCTGTCC AA	40	251 1
1338249	Н/П	Н/П	1954	1955	AAGTTGCCCACTCCTGTA	49	251

			0	9	CT		2
1338261	H/П	H/П	1727 8	1729 7	GAATTATTCCCATGGGCT CA	28	251 3
1338285	H/П	H/П	3139 0	3140 9	CTGCGGAATCCCCTCCTG CA	27	251 4
1338293	H/П	H/П	4848 9	4850 8	CACTGGCTTCCGGACAGC CA	66	251 5
1338381	H/П	H/П	4041 8	4043 7	TCCAGAAGAACAAACCTA CC	62	251 6
1338390	H/П	H/П	3796 0	3797 9	TGGGCCCGCACATCTCAC AT	65	251 7
1338421	H/П	H/П	6859 1	6861 0	GGATGATCCACCCAGAC GG	45	251 8
1338486	H/П	H/П	9313 1	9315 0	GTGCTCAGCCCTTTGCTT CA	28	251 9
1338493	H/П	H/П	4751 3	4753 2	CTGCTCAAACCATCAGGA CC	36	252 0
1338552	H/П	H/П	7895 3	7897 2	TCTTGTTTTCCAATCATC AT	26	252 1
1338568	H/П	H/П	6402 0	6403 9	CTGCACATCCCGATTTGG CC	30	252 2
1338580	H/П	H/П	2094 2	2096 1	CTGTCCACTTCCCTCCACC GG	47	252 3
1338586	H/П	H/П	4127 7	4129 6	ACCACGCTAGACCTCAGG CT	16	252 4
1338591	H/П	H/П	7037 1	7039 0	ACAGTGCCCCCTCAGTGG GC	62	252 5
1338613	H/П	H/П	3092 3	3094 2	GGACACAGTTCAATCCCG AA	33	252 6
1338646	H/П	H/П	7173 7	7175 6	GTGGACCTTCCATCGCTC CT	13	252 7
1338647	H/П	H/П	4896 5	4898 4	CAGAATTCTCCATTCCTG AT	61	252 8
1338653	H/П	H/П	1884 6	1886 5	TCTCCCTCCAATAGAACC TC	49	252 9

1338666	H/П	H/П	3450 6	3452 5	TTATGACTCAATGAGCCC AA	44	253 0
1338691	H/П	H/П	5604 8	5606 7	GGAGACTCATCCCACCCC AC	15	253 1
			5611 2	5613 1			
1338695	H/П	H/П	2190 0	2191 9	AGGAGCTAATGAAACAGC CT	29	253 2
1338696	H/П	H/П	7799 7	7801 6	CACCACCAAGAAACATCG CA	51	253 3
1338697	H/П	H/П	6815 0	6816 9	CTAGACAATCCACCCTGG AT	57	253 4
1338717	H/П	H/П	2688 7	2690 6	TCAGGGTCATCCTCGAAG CC	38	253 5
1338728	H/П	H/П	5110 1	5112 0	GAGGAAAACCTCCAATGCT GC	46	253 6
1338853	H/П	H/П	5530 0	5531 9	AAGGAGACCTCACTGCTC AC	25	253 7
1338856	4696	4715	9507 5	9509 4	GTACAAACCAGTAAGGAA CC	30	253 8
1338874	H/П	H/П	7590 2	7592 1	CCGCCATGCCTCCCTGAC AT	70	253 9
1338922	H/П	H/П	2424 0	2425 9	GGATTCGCCCTCTCAGGG TC	20	254 0
1338931	H/П	H/П	2752 0	2753 9	TGGCAGGTCCACCCTCCC CC	23	254 1
1338940	H/П	H/П	2310 3	2312 2	GCCACCCTTCCCAAACCTC AG	73	254 2
1338945	H/П	H/П	6155 0	6156 9	GTGCATCACCAGGCGAGC CC	17	254 3
1338953	H/П	H/П	2013 0	2014 9	TGGGATGGCTTCTAATGG CA	11	254 4
1338954	4364	4383	9474 3	9476 2	ACCCCTCTCACATGCCCG GC	41	254 5
1339097	H/П	H/П	6753	6754	TGTTTGTGCCACCACCT	51	254

			0	9	CT		6
1339104	3939	3958	9431 8	9433 7	TGAGCTGGCCCTCCCCC GC	51	254 7
1339142	Н/П	Н/П	4615 1	4617 0	CGGGAAGCTCCACACCAG CT	71	254 8
1339210	Н/П	Н/П	5981 8	5983 7	ACTGCTGCCATTCACATG AC	31	254 9
1339224	Н/П	Н/П	8895 1	8897 0	GGCTGGCCCAACTCTAGC TG	42	255 0
1339252	Н/П	Н/П	4427 3	4429 2	GTGAGCTCCACCTCATGC CG	33	255 1
1339319	Н/П	Н/П	3704 9	3706 8	GATGGAAGCCCCCTTCAA CC	68	255 2
1339369	Н/П	Н/П	9212 4	9214 3	CAGCTCATTTCACTCCGG CA	13	255 3
1339370	Н/П	Н/П	6555 4	6557 3	GGCATGGGACAATCTCCC CC	8	255 4
1339411	Н/П	Н/П	8643 2	8645 1	ACACAGGTCCATACCCCA CC	82	255 5
1339449	Н/П	Н/П	5667 1	5669 0	AGGTCGGGCTATCTAACC CA	38	255 6
1339519	Н/П	Н/П	8754 5	8756 4	CAGGCTACTCCCCCAGG CC	41	255 7
1339652	Н/П	Н/П	8159 3	8161 2	CCACGCCATCTCCTGAGT TC	88	255 8

**Таблица 34.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

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

1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	74	283
1081145	H/П	H/П	9171 9	9173 8	TCCGACCTTTACTCCAGG CC	29	487
1337232	H/П	H/П	1988 5	1990 4	GCCAGACTCACCCAACCC TA	66	255 9
1337354	H/П	H/П	7425 2	7427 1	GGGTTGTGGACCTCTAGG TA	48	256 0
1337377	H/П	H/П	2975 9	2977 8	CCTTTGCTCCCCTGTGGG CC	54	256 1
1337391	H/П	H/П	3062 7	3064 6	GCGGCCCTCACTCTCCGG CC	72	256 2
1337406	H/П	H/П	5575 0	5576 9	CCCCTCCCCACCTACTGC GG	39	256 3
1337429	H/П	H/П	5843 2	5845 1	GTGAAAGACCCTCTCTGG TC	54	256 4
1337444	H/П	H/П	6892 4	6894 3	CCCGTTCTCCCACCTTGA CT	115	256 5
1337467	H/П	H/П	4324 3	4326 2	CTGCATCTCCCGATATAG CC	39	256 6
1337499	H/П	H/П	1867 5	1869 4	ACCATCGGCACACAACCC AT	69	256 7
1337504	H/П	H/П	8714 8	8716 7	CCGTATTCTTCCTGAAGA CT	18	256 8
1337561	4306	4325	9468 5	9470 4	GCTTGGGACAGCAAACAG CC	39	256 9
1337629	H/П	H/П	8286 4	8288 3	ATCCCTGTCCACACAGGG TC	110	257 0
1337663	H/П	H/П	5190 3	5192 2	TCACACCAGCAGACAGC CG	100	257 1
1337710	H/П	H/П	5647 5	5649 4	AGTCACCTCCCCTGCCT GC	47	257 2
1337731	H/П	H/П	6989 9	6991 8	CTGACAGCTTCTCCTGGC CA	51	257 3
1337739	H/П	H/П	2782	2784	TATATTCAATCAACTTAG	57	257



			9	8	GA		4
1337780	H/П	H/П	9094 5	9096 4	CCCGAGCTAACACCCGTC CT	35	257 5
1337897	H/П	H/П	8784 5	8786 4	GACCCCAGCACATCCTGG CC	27	257 6
1337923	H/П	H/П	5330 4	5332 3	TGCTCCAGCCTTTCCGTG GA	39	257 7
1337928	H/П	H/П	9332 5	9334 4	CACAGATCTTCATAGCAA CC	52	257 8
1337996	H/П	H/П	8546 9	8548 8	ACCTGTCTCCTCTCTCCC GT	44	257 9
1338014	H/П	H/П	4810 1	4812 0	GAGCACCACCACAAAAG GA	61	258 0
1338024	H/П	H/П	2055 0	2056 9	GCGGCACTTCCACCTTAC CC	57	258 1
1338120	H/П	H/П	1822 0	1823 9	CTTCCTGCCCAATATCGG AA	80	258 2
1338164	H/П	H/П	8424 6	8426 5	TGCATGTCACCCCACCAG CA	69	258 3
1338177	H/П	H/П	6085 4	6087 3	CCCCACCTTTACCCTGG CT	53	258 4
1338246	H/П	H/П	2729 1	2731 0	GTGTTTCTACATAAGCCA CA	25	258 5
1338248	H/П	H/П	4712 9	4714 8	GTTTATCTGGCAAACAGC AA	56	258 6
1338257	H/П	H/П	3750 1	3752 0	TTTCTGACCTCACTAGGC CT	76	258 7
1338280	H/П	H/П	6524 5	6526 4	AGGCTCAGTCTTTCCAGT CA	63	258 8
1338342	H/П	H/П	7926 3	7928 2	ACTGGAGCCCTCCCAGAC CC	92	258 9
1338364	H/П	H/П	2301 6	2303 5	CCCCTAAACCACCACTGC CC	91	259 0
1338409	H/П	H/П	3172 3	3174 2	GACCCAACCTTCACTTTG CA	88	259 1

1338414	H/П	H/П	1922	1924	CTTCCCTCTCATCCTATA GA	91	259
			7	6			259
1338455	H/П	H/П	7762	7764	GTGCCTCTAACATAGACA CT	50	259
			7	6			3
1338465	H/П	H/П	2371	2373	GCATTTCACTCACTCAGG AC	34	259
			3	2			4
1338503	758	777	5930	5932	ACAGGTTCCGCAGCGGCG GC	35	259
			6	5			5
1338522	H/П	H/П	4502	4504	GAGCCCATTTCCCAAGTT CA	50	259
			4	3			6
1338542	H/П	H/П	5439	5441	CTCAAACCTCTCCTAGTGG GT	35	259
			5	4			7
1338616	H/П	H/П	7580	7582	CAGCAGGCCACCACCCCG TC	80	259
			1	0			8
1338664	H/П	H/П	2143	2145	AAAGCATGCATCCCCCGA CA	51	259
			4	3			9
1338667	H/П	H/П	4876	4878	GACCATCGCCCCACACTC CA	59	260
			5	4			0
1338703	H/П	H/П	2230	2232	GAGACATCCCCACCGCAA CC	105	260
			4	3			1
1338713	H/П	H/П	9258	9259	TTGGAGTTCCCACAGTGT GA	43	260
			0	9			2
1338749	H/П	H/П	4086	4088	ACGCTGTCTAATCAGCTC CC	44	260
			3	2			3
1338765	3841	3860	9422	9423	CACCGTGTCTCACACGC TC	44	260
			0	9			4
1338772	H/П	H/П	4030	4032	CAGCTCCATTACCTCTGC TC	67	260
			3	2			5
1338777	H/П	H/П	6839	6841	ATGGTCCACCTTGAATGG TC	36	260
			7	6			6
1338804	H/П	H/П	3237	3239	CTGCTAATCCCCCTCACC AC	61	260
			8	7			7
1338885	H/П	H/П	3930	3931	CCCAACCATCCCCAGAGG	99	260

			0	9	AC		8
1338901	H/П	H/П	3112 2	3114 1	GCTCAGCGAACTTAATTA TA	61	260 9
1338916	H/П	H/П	8965 2	8967 1	TCACAGGCCACCTGTTCC CC	81	261 0
1338951	H/П	H/П	4922 8	4924 7	GGGAGCCTCACCATGCCC TT	82	261 1
1338963	H/П	H/П	7126 6	7128 5	CACCATCACCCAACAGCA TG	70	261 2
1338965	H/П	H/П	1774 8	1776 7	CTTCATGGTCCCTCATGGA TA	22	261 3
1339061	H/П	H/П	3668 1	3670 0	CGGCTGCTCCATGATGCA GT	78	261 4
1339084	H/П	H/П	8837 3728 1	8856 3730 0	CAGAAAATGACCAACTCA CT	52	261 5
1339094	H/П	H/П	6315 1	6317 0	GATTGGTGAATCAAAGCC AA	47	261 6
1339103	H/П	H/П	7269 7	7271 6	TGGCTGAGCCCTCCCGTC CC	120	261 7
1339105	H/П	H/П	4567 7	4569 6	TGCAGACGCATCCAT TTC CT	63	261 8
1339171	H/П	H/П	3384 2	3386 1	GATATGGCTCCTACTCCA CC	70	261 9
1339186	H/П	H/П	2646 6	2648 5	GCCACGCCCTCGCCGAC CA	31	262 0
1339214	H/П	H/П	7673 9	7675 8	GAAATGGACACACCCGGA CA	120	262 1
1339234	H/П	H/П	6602 3	6604 2	GAGGCTCCACTGCCTTGC CA	49	262 2
1339264	4538	4557	9491 7	9493 6	GGCTTTGCTTTAAAAGGT AA	87	262 3
1339269	H/П	H/П	5055 7	5057 6	TGTCACTGTCCACCAGGG CA	45	262 4
1339274	H/П	H/П	6795	6797	AATGGTCCACCCAGACG	54	262

			2	1	AT		5
1339429	Н/П	Н/П	4238 8	4240 7	GCACCCACAAACCCCAAG TC	73	262 6
1339446	Н/П	Н/П	6209 5	6211 4	AGACCCACCATCTCCCA GA	100	262 7
1339464	Н/П	Н/П	3301 1	3303 0	CAATTGCTAAACCACACT TT	63	262 8
1339474	Н/П	Н/П	7869 1	7871 0	GGCCACAGATTATAACCC AC	73	262 9
1339490	Н/П	Н/П	5716 3	5718 2	GTAGGGCACTCACCTGGA TC	93	263 0
1339515	Н/П	Н/П	3497 3	3499 2	AGTGCCGGAATCCTCACC CT	37	263 1
1339546	Н/П	Н/П	2457 5	2459 4	GGTGCTTTTCCATAGCAG CT	31	263 2
1339620	Н/П	Н/П	8629 9	8631 8	GCCAGGCACCCATAGGTC AA	30	263 3
1339666	Н/П	Н/П	8202 5	8204 4	CAGAAAGCCAATTCCAGC TC	67	263 4

**Таблица 35.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	20	283
1080889	4699	4718	9507 8	9509 7	ACCGTACAAACCAGTAAG GA	21	133
1337293	Н/П	Н/П	4899 5	4901 4	CTGGCATCCACCGGCTCC CC	32	2635

1337302	Н/П	Н/П	8342 2	8344 1	CTGGTGCCTTCTACAGGC TC	50	2636
1337333	Н/П	Н/П	9015 7	9017 6	CAGGGCAGAATTACCTTG CA	28	2637
1337360	Н/П	Н/П	2027 3	2029 2	CGTCCTCCCACCTCACAC GG	39	2638
1337411	Н/П	Н/П	1729 9	1731 8	CTGCCAGCCCCCTCAGCG GA	33	2639
1337501	Н/П	Н/П	5407 6	5409 5	CTGAGCACTCTTACGCAT AA	22	2640
1337549	Н/П	Н/П	9360 0	9361 9	GTCCCATCTCCACACAGG GC	34	2641
1337567	Н/П	Н/П	7176 9	7178 8	GGACCTCAACCCCCTACT TG	44	2642
1337576	Н/П	Н/П	7597 4	7599 3	GGTCTTTCTCCTCCCACC AC	46	2643
1337606	Н/П	Н/П	3810 0	3811 9	CACCCCCCAATTCCCTACC TC	81	2644
1337608	Н/П	Н/П	5871 0	5872 9	GTCTTAGCCACCAAGGCC TT	47	2645
1337614	Н/П	Н/П	7913 8	7915 7	CAGCTGTACCCACAGGCG GC	64	2646
1337616	Н/П	Н/П	6259 1	6261 0	CAGAGGCTCCCTAGGAGC AC	81	2647
1337711	Н/П	Н/П	6786 1	6788 0	CTATAATGCTCTCATGGC TC	49	2648
1337763	Н/П	Н/П	4042 7	4044 6	GATCCACACTCCAGAAGA AC	39	2649
1337805	Н/П	Н/П	8755 5	8757 4	TCCAAACTCACAGGCTAC TC	18	2650
1337817	Н/П	Н/П	9315 1	9317 0	ACAGGCCATTCCCCTCG CT	26	2651
1337840	Н/П	Н/П	3100 8	3102 7	CTTAATTACCTCTAAAGA AC	64	2652
1337862	Н/П	Н/П	5676	5678	ACGACAGGCAACAGCAGC	23	2653

			9	8	CT		
1337884	H/П	H/П	5126 3	5128 2	ACCGTGGCCACCTGCATG AC	61	2654
1337915	H/П	H/П	4617 9	4619 8	GCAGGTAGTCATACACAG AT	48	2655
1337947	H/П	H/П	1796 3	1798 2	TGGGCTCATTATTAGAGC AC	40	2656
1337964	H/П	H/П	7339 9	7341 8	GACAGATTCAAAAACAGG CC	18	2657
1337966	1414	1433	7061 2	7063 1	GCAGGCCTCCCCATTGTC CA	28	2658
1337969	H/П	H/П	8581 0	8582 9	AGCTCTATCTTCCCAGAC AC	50	2659
1337993	H/П	H/П	3583 4	3585 3	CTGGACATTCTCAAAGTG CC	53	2660
1338000	H/П	H/П	6185 3	6187 2	CCAGAGGACCCACCTGCA GT	83	2661
1338012	H/П	H/П	8249 9	8251 8	TCCAGGATCCCTATGGGC TC	38	2662
1338038	H/П	H/П	8167 7	8169 6	CAGTGCCTCACACGCGGT CA	46	2663
1338040	H/П	H/П	2758 1	2760 0	GCCCAAACACTACAGCGGT CT	26	2664
1338043	H/П	H/П	6414 8	6416 7	TGGCCTTGTCTTACTTCT TA	36	2665
1338061	H/П	H/П	8666 1	8668 0	GCCCATCCACCCACTTGG AC	77	2666
1338144	H/П	H/П	3987 0	3988 9	CAGGTGCTTGACCTTAGC CT	42	2667
1338159	H/П	H/П	2194 6	2196 5	TGCTCAACTCCAGAGAAC CA	47	2668
1338180	H/П	H/П	4285 2	4287 1	CAGCATCCAAACCCACGG TG	33	2669
1338198	H/П	H/П	1886 7	1888 6	GAAGCTCTAATCCCTGGC CA	29	2670

1338201	Н/П	Н/П	7515 3	7517 2	TCAGTGACACTCAAAAGT GC	57	2671
1338218	Н/П	Н/П	3248 5	3250 4	GCGACTCTGAACCTCTGC CT	24	2672
1338282	Н/П	Н/П	2530 3	2532 2	CAGCTGGAACCTCCTGACA CC	45	2673
1338300	Н/П	Н/П	4851 5	4853 4	TGCAACCCTGCCCATTGC CA	37	2674
1338365	Н/П	Н/П	6937 2	6939 1	AGGGAACCCCACCACATC AC	37	2675
1338391	4367	4386	9474 6	9476 5	CGCACCCCTCTCACATGC CC	38	2676
1338429	Н/П	Н/П	3144 6	3146 5	GCTGGGCCCGCATCTGGA GC	72	2677
1338445	Н/П	Н/П	2698 3	2700 2	CCAAGATTACCCTCAGGA TC	29	2678
1338447	Н/П	Н/П	7713 5	7715 4	CCCTTAACCACCTGTGCA TC	73	2679
1338478	Н/П	Н/П	4167 5	4169 4	TGACGGGACCATACTCAG GA	50	2680
1338498	Н/П	Н/П	2283 5	2285 4	GCGCAGCCCAGCCCTAGC TT	27	2681
1338571	Н/П	Н/П	6808 8 6861 5	6810 7 6863 4	GGTCCACCCCAGACAGTC CA	14	2682
1338611	Н/П	Н/П	5999 2	6001 1	ACGGGTCCCCATCTTGCC TA	42	2683
1338671	Н/П	Н/П	9160 3	9162 2	CGCCTGAATCCCCACGC CA	33	2684
1338707	Н/П	Н/П	5038 1	5040 0	CCAAAGCTCACAACACTC AG	50	2685
1338879	Н/П	Н/П	2438 0	2439 9	TCTGTTTTTACACTAATGC GG	24	2686
1338884	Н/П	Н/П	6819	6821	TGGATGGTCCCCCCTGGA	72	2687

			1	0	CA		
1338889	H/П	H/П	8908 0	8909 9	CCAAAGTCTCCCCCTAC CC	59	2688
1338906	H/П	H/П	7802 3	7804 2	GCTGGCCCCACATGCAGG CA	39	2689
1338937	3974	3993	9435 3	9437 2	AAAAC TCTCCTCACTAGC CT	32	2690
1338957	H/П	H/П	3452 2	3454 1	CCCACACGCCATACAGTT AT	51	2691
1339011*	H/П	H/П	5259 6	5261 5	CAAGTCCTCACCTGCAAT CC	45	2692
1339086	H/П	H/П	2850 3	2852 2	CCAACAGGT TCTACCTAC CA	53	2693
1339090	H/П	H/П	1957 4	1959 3	AAGCCCCCAACTCACTTG CC	48	2694
1339126	H/П	H/П	4557 6	4559 5	CACCCGTCACCCTCTGCA CC	41	2695
1339136	H/П	H/П	4433 7	4435 6	CCCTGCTCAGCACGAAGC CA	56	2696
1339196	H/П	H/П	2095 5	2097 4	TGAGCTCCCAACTCTGTC CA	27	2697
1339230	H/П	H/П	2999 5	3001 4	GCATAACACAAATATTGC CA	16	2698
1339258	H/П	H/П	5790 6	5792 5	GTCCTTGGCATTCACTGA GC	20	2699
1339301	H/П	H/П	5621 5	5623 4	AGGCTGGGCATTATCCCT CA	18	2700
1339321	H/П	H/П	2338 0	2339 9	GACTGGGATCCCACCTGG CC	75	2701
1339363	H/П	H/П	4759 8	4761 7	TCCCAGGCTTCTCTTGGG AC	80	2702
1339398	H/П	H/П	8493 2	8495 1	CCGGGTTTCGCCCTTACTC AT	56	2703
1339415	H/П	H/П	3217 3	3219 2	CTGCAATTCAACTGCC TT	30	2704



1339421	Н/П	Н/П	5533 3	5535 2	CCCAGACCATCATCGATG CC	18	2705
1339422	Н/П	Н/П	1833 4	1835 3	CTGCTGTCCACTCCTGAA CA	70	2706
1339466	Н/П	Н/П	3351 0	3352 9	AAGCTGCTAAAAGAAATG CC	38	2707
1339484	Н/П	Н/П	3716 3	3718 2	GCATGTCGCCCTGGCTGC CT	15	2708
1339629	Н/П	Н/П	6574 2	6576 1	GATCTGATTGGAAATAGG TC	10	2709
1339645	Н/П	Н/П	9212 7	9214 6	CACCAGCTCATTTCACTC CG	24	2710

**Таблица 36.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гзпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCC ACCGTG	31	283
1337223	Н/П	Н/П	5605 0 5611 4	5606 9 5613 3	GTGGAGACTCATCC CACCCC	13	2711
1337322	Н/П	Н/П	1728 0	1729 9	ATGAATTATTCCCA TGGGCT	26	2712
1337364	Н/П	Н/П	3984 5	3986 4	GCCTCTTCTGCAAA TGGGAC	35	2713
1337371	Н/П	Н/П	4128 4	4130 3	GAACTGGACCACGC TAGACC	51	2714

1337376	Н/П	Н/П	2330 2	2332 1	ATATAACCACCCCC TACCCC	97	2715
1337422	Н/П	Н/П	9314 7	9316 6	GCCATTCCCCTCG CTGTGC	41	2716
1337441	Н/П	Н/П	5037 7	5039 6	AGCTCACAACACTC AGGGTA	50	2717
1337446	Н/П	Н/П	7707 8	7709 7	TCATAGGGCCTGCC TAGCCT	37	2718
1337449	Н/П	Н/П	2997 9	2999 8	GCCATTTTAACCCT CTTTGC	13	2719
1337451	Н/П	Н/П	7504 1	7506 0	GAAGCTGCAATTCA GAGCAT	52	2720
1337461	Н/П	Н/П	4850 1	4852 0	TTGCCAGGACCTCA CTGGCT	69	2721
1337509	Н/П	Н/П	9212 5	9214 4	CCAGCTCATTTTAC TCCGGC	19	2722
1337519	Н/П	Н/П	1789 5	1791 4	CGCTCACTCCCTGA TTCTGA	26	2723
1337535	Н/П	Н/П	6859 3	6861 2	CTGGATGATCCACC CCAGAC	59	2724
1337631	4365	4384	9474 4	9476 3	CACCCCTCTCACAT GCCCCG	30	2725
1337679	Н/П	Н/П	9152 7	9154 6	TAGTGCCTCCCCC ACGGCA	56	2726
1337786	3941	3960	9432 0	9433 9	GGTGAGCTGGCCCT CCCCCC	22	2727
1337873	Н/П	Н/П	6402 5	6404 4	GCCTGCTGCACATC CCGATT	46	2728
1337893	Н/П	Н/П	4548 9	4550 8	TTTGGGATAATAAT AGGTCC	59	2729
1337898	Н/П	Н/П	6158 4	6160 3	CCCACGGGACCCTC ACTGCC	58	2730
1337927	Н/П	Н/П	4276 8	4278 7	CTGCCAGCCCTAAC TTAGCT	37	2731
1337945	Н/П	Н/П	7039	7041	CCCCTACTCTCTGC	42	2732

			7	6	TGGTCA		
1337953 *	H/П	H/П	5227 9	5229 8	TGGCTCCCACCCCA TGGACT	59	2733
1337974	H/П	H/П	8895 3	8897 2	CTGGCTGGCCCAAC TCTAGC	45	2734
1338017	H/П	H/П	2278 1	2280 0	CCCTAGGTCCTGCC CAGGCC	37	2735
1338057	H/П	H/П	5865 8	5867 7	GAGTCTTGAAACCA TGGTCC	36	2736
1338090	H/П	H/П	8580 6	8582 5	CTATCTTCCCAGAC ACACTC	63	2737
1338095	H/П	H/П	8246 6	8248 5	GGCCGGAACACACT TTCACT	44	2738
1338207	H/П	H/П	8163 4	8165 3	CTGGTTCCACCATC AAGAGC	34	2739
1338240	H/П	H/П	7800 3	7802 2	GAGTCCCACCACCA AGAAAC	75	2740
1338278	H/П	H/П	5669 4	5671 3	CATGAATGTCCCTA AGAGCA	56	2741
1338349	H/П	H/П	3450 8	3452 7	AGTTATGACTCAAT GAGCCC	84	2742
1338377	H/П	H/П	1885 0	1886 9	CCACTCTCCCTCCA ATAGAA	36	2743
1338431	H/П	H/П	7592 0	7593 9	CCACAGGGCTCTGC CCGCCC	27	2744
1338473	H/П	H/П	5995 9	5997 8	GAGGCTTAAGTCTC AGGTCA	14	2745
1338550	H/П	H/П	2752 1	2754 0	TTGGCAGGTCCACC CTCCCC	55	2746
1338601	H/П	H/П	2434 7	2436 6	TTGTGTCACACACA TGAGTC	32	2747
1338606	H/П	H/П	7895 4	7897 3	GTCTTGGTTTCCAA TCATCA	29	2748
1338618	H/П	H/П	2688 8	2690 7	TTCAGGGTCATCCT CGAAGC	45	2749

1338642	Н/П	Н/П	7174 0	7175 9	TCGGTGGACCTTCC ATCGCT	33	2750
1338659	Н/П	Н/П	3801 1	3803 0	CACAGATCCCACCT GTGTGT	58	2751
1338662	Н/П	Н/П	8338 7	8340 6	GGCGGATCCCAGCC TCTGCA	44	2752
1338673	Н/П	Н/П	4751 9	4753 8	ACCCGTCTGCTCAA ACCATC	50	2753
1338682	Н/П	Н/П	5774 9	5776 8	TGCTCACTGACCCT GAGTCA	22	2754
1338688	Н/П	Н/П	6243 6	6245 5	CATCTCCCCAATAG CAGGGT	23	2755
1338729	Н/П	Н/П	5112 3	5114 2	CCAGGGTTTAATGA TCCCCT	77	2756
1338733	Н/П	Н/П	2190 1	2192 0	GAGGAGCTAATGAA ACAGCC	72	2757
1338741	Н/П	Н/П	1832 6	1834 5	CACTCCTGAACACT CAGGAA	58	2758
1338763	Н/П	Н/П	3244 3	3246 2	GATCTTGGCTCACC CAGATC	64	2759
1338935	Н/П	Н/П	9014 5	9016 4	ACCTTGCAAATATC CCAGGT	24	2760
1338946	Н/П	Н/П	5530 1	5532 0	CAAGGAGACCTCAC TGCTCA	18	2761
1338986	Н/П	Н/П	2849 8	2851 7	AGGTTCTACCTACC AAGGGA	39	2762
1339001	4697	4716	9507 6	9509 5	CGTACAAACCAGTA AGGAAC	19	2763
1339017	Н/П	Н/П	2094 3	2096 2	TCTGTCCACTTCCT CCACCG	43	2764
1339035	Н/П	Н/П	3140 3	3142 2	TCATTCCCGCCATC TGCGGA	54	2765
1339047	Н/П	Н/П	8643 3	8645 2	GACACAGGTCCATA CCCCAC	66	2766
1339054	Н/П	Н/П	7337	7339	AGAGAGACTCCACC	59	2767

			8	7	TGTCCA		
1339056	H/П	H/П	4615 2	4617 1	CCGGGAAGCTCCAC ACCAGC	88	2768
1339106	H/П	H/П	6758 9	6760 8	AGGGTCAGACCCTC TGAGCC	136	2769
1339119	H/П	H/П	6561 8	6563 7	GAGGTTTCTACAGC CACCGT	38	2770
1339253	H/П	H/П	5403 2	5405 1	CTACGGGTATGAAA AAGTCA	43	2771
1339294	H/П	H/П	3094 5	3096 4	GCTTTGATATATAA ATCTTG	31	2772
1339306	H/П	H/П	2524 0	2525 9	GTCACGGGACAGCT CACCCA	40	2773
1339324	H/П	H/П	3216 5	3218 4	CAACACTGCCTTAC TGTGAA	46	2774
1339383	H/П	H/П	4896 6	4898 5	GCAGAATTCTCCAT TCCTGA	30	2775
1339390	H/П	H/П	2020 7	2022 6	AGGCAGACGACCCC TGGTCT	44	2776
1339394	H/П	H/П	1954 1	1956 0	AAAGTTGCCCACTC CTGTAC	126	2777
1339407	H/П	H/П	3574 3	3576 2	TCTGAGACCCATCT GGGTCT	102	2778
1339458	H/П	H/П	6815 1	6817 0	CCTAGACAATCCAC CCTGGA	78	2779
1339505	H/П	H/П	3341 2	3343 1	CGTTAGAGAATTAC ACAAAA	35	2780
1339524	H/П	H/П	9346 5	9348 4	ACACCAGCGCACAC CTGCCA	38	2781
1339545	H/П	H/П	8754 6	8756 5	ACAGGCTACTCCCC CCAGGC	49	2782
1339563	H/П	H/П	8492 4	8494 3	GCCCTTACTCATCA GTGGCC	57	2783
1339568	H/П	H/П	4427 4	4429 3	GGTGAGCTCCACCT CATGCC	47	2784

1339587	Н/П	Н/П	3709 3	3711 2	CACGAGTACCCTCT GCCAGC	38	2785
1339592	Н/П	Н/П	4042 1	4044 0	CACTCCAGAAGAAC AAACCT	83	2786
1339599	Н/П	Н/П	6936 8	6938 7	AACCCACCCACATC ACTGGC	64	2787

**Таблица 37.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭПмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080852	3842	3861	9422 1	9424 0	CCACCGTGTCCCTCACACGC T	18	49
1080855	3854	3873	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCGT G	19	283
1337273	Н/П	Н/П	7275 8	7277 7	ACCAGAGTCCCCACCGGAG C	45	278 8
1337300	Н/П	Н/П	4240 1	4242 0	GGAGTGTCCCTCTGCACCC C	43	278 9
1337306	759	778	5930 7	5932 6	AACAGGTTCCGCAGCGGCG G	18	279 0
1337311	Н/П	Н/П	5647 7	5649 6	GCAGTCACCTCCCACTGCC T	58	279 1
1337394	Н/П	Н/П	4030 4	4032 3	GCAGCTCCATTACCTCTGC T	35	279 2
1337412	Н/П	Н/П	2729 2	2731 1	CGTGTTTCTACATAAGCCA C	28	279 3
1337414	Н/П	Н/П	2055 3	2057 2	CAAGCGGCACTTCCACCTT A	62	279 4

1337453	Н/П	Н/П	5357 4	5359 3	CCACCCACCCTCATCGCGG C	50	279 5
1337480	Н/П	Н/П	2163 4	2165 3	CATGTCCTGCTTAATGCCT G	33	279 6
1337486	Н/П	Н/П	2371 4	2373 3	TGCATTTCACTCACTCAGG A	27	279 7
1337502	Н/П	Н/П	6209 7	6211 6	GGAGACCCACCATCTCCCC A	54	279 8
1337556	Н/П	Н/П	3499 2	3501 1	CTTCTGAGTCCAAACTGGG A	66	279 9
1337559	Н/П	Н/П	2654 4	2656 3	CAGACACTCAACTTGACCT C	48	280 0
1337605	Н/П	Н/П	4877 0	4878 9	GCCCTGACCATCGCCCCAC A	259	280 1
1337689	Н/П	Н/П	4346 2	4348 1	GGCTCAGCTTCCCTCTCGC T	61	280 2
1337699	Н/П	Н/П	7762 9	7764 8	AGGTGCCTCTAACATAGAC A	46	280 3
1337733	Н/П	Н/П	8548 6	8550 5	TTAGCAGCTAAAACGACAC C	85	280 4
1337744	Н/П	Н/П	9332 6	9334 5	GCACAGATCTTCATAGCAA C	25	280 5
1337749	Н/П	Н/П	3385 2	3387 1	ATTCCATCCAGATATGGCT C	49	280 6
1337767	Н/П	Н/П	1869 2	1871 1	GCGGTCCACCTCCTAATAC C	37	280 7
1337785	Н/П	Н/П	5719 8	5721 7	TTACTGAGCACCCTGCAG T	71	280 8
1337839	Н/П	Н/П	3675 3	3677 2	AACGAACCCACAGCCCACC G	48	280 9
1337914	Н/П	Н/П	4086 4	4088 3	CACGCTGTCTAATCAGCTC C	44	281 0
1337979	Н/П	Н/П	3301 4	3303 3	ATTCAATTGCTAAACCACA C	71	281 1
1338023	Н/П	Н/П	4713	4715	CTCATTTGTTTATCTGGCA	29	281

			6	5	A		2
1338097	H/П	H/П	5846 7	5848 6	TCTACTGACCCCTCTGGAA C	71	281 3
1338125	H/П	H/П	4502 5	4504 4	GGAGCCCATTTCCCAAGTT C	50	281 4
1338224	H/П	H/П	6322 0	6323 9	CCAGGTTTATGATCGAGGG A	18	281 5
1338263	H/П	H/П	8965 9	8967 8	AAGGTCTTCACAGGCCACC T	29	281 6
1338305	H/П	H/П	1922 8 1927 4	1924 7 1929 3	CCTTCCCTCTCATCCTATA G	77	281 7
1338320	H/П	H/П	3237 9	3239 8	TCTGCTAATCCCCCTCACC A	54	281 8
1338362	H/П	H/П	1775 7	1777 6	TTTACAAATCTTCATGGTC C	37	281 9
1338588	4539	4558	9491 8	9493 7	AGGCTTTGCTTTAAAAGGT A	18	282 0
1338612	2540	2559	7945 4	7947 3	TGCGGGATCTGTAGTAGGC C	51	282 1
1338623	H/П	H/П	7429 2	7431 1	AGACTCTGCCACTCCTGCA C	52	282 2
1338640	H/П	H/П	3172 7	3174 6	TGCAGACCCAACTTCCACT T	36	282 3
1338736	H/П	H/П	6602 7	6604 6	TGACGAGGCTCCACTGCCT T	51	282 4
1338745	H/П	H/П	7126 7	7128 6	GCACCATCACCCAACAGCA T	47	282 5
1338787	H/П	H/П	7869 2	7871 1	CGGCCACAGATTATAACCC A	46	282 6
1338808	H/П	H/П	6795 3	6797 2	GAATGGTCCACCCCAGACG A	26	282 7
1338832	H/П	H/П	8424 7	8426 6	ATGCATGTCACCCCACCAG C	47	282 8



1338870	Н/П	Н/П	3112 9	3114 8	TTCAACTGCTCAGCGAACT T	45	282 9
1338878	Н/П	Н/П	2230 5	2232 4	AGAGACATCCCCACCGCAA C	64	283 0
1338910	Н/П	Н/П	7676 2	7678 1	ACATGGCCCCATACAGGCA C	56	283 1
1338976	Н/П	Н/П	2301 7	2303 6	GCCCCTAAACCACCACTGC C	41	283 2
1339009	Н/П	Н/П	9095 7	9097 6	AAACAGGTCCCTCCCGAGC T	39	283 3
1339026	Н/П	Н/П	1822 2	1824 1	CACTTCCTGCCCAATATCG G	42	283 4
1339034	Н/П	Н/П	4570 0	4571 9	GCGGCACACACTATAGCCT C	46	283 5
1339075	Н/П	Н/П	6990 0	6991 9	GCTGACAGCTTCTCCTGGC C	39	283 6
1339078	Н/П	Н/П	2982 3	2984 2	AGGATGGTCATCCTTCGGC T	24	283 7
1339079	Н/П	Н/П	8205 3	8207 2	GGTGGTGCCCTTCATGGAG C	40	283 8
1339089	Н/П	Н/П	4927 9	4929 8	GTCTGCTCACCTCACTTGC T	47	283 9
1339139	Н/П	Н/П	4810 6	4812 5	TCTCCGAGCACCACCACAA A	69	284 0
1339164	Н/П	Н/П	5578 5	5580 4	CAGAGCTCTAACACCTGGG A	11	284 1
1339193	4329	4348	9470 8	9472 7	GCTGCTTCTAACTTCCAGA A	26	284 2
1339197	Н/П	Н/П	5055 8	5057 7	TTGTCACTGTCCACCAGGG C	31	284 3
1339203	Н/П	Н/П	5190 7	5192 6	TCCGTCACACCCAGCAGAC A	48	284 4
1339204	Н/П	Н/П	1988 7	1990 6	ATGCCAGACTCACCCAACC C	50	284 5
1339233	Н/П	Н/П	3930	3932	GCCCAACCATCCCCAGAGG	63	284

			1	0	A		6
1339237	H/П	H/П	6088 0	6089 9	GCTGGAGGCCCTCGCAGCT C	39	284 7
1339240	H/П	H/П	8840 3728 4	8859 3730 3	GCTCAGAAAATGACCAACT C	40	284 8
1339245	H/П	H/П	8714 9	8716 8	CCCGTATTCTTCCTGAAGA C	28	284 9
1339257	H/П	H/П	7581 1	7583 0	CTGTTGTCCCCAGCAGGCC A	179	285 0
1339273	H/П	H/П	6893 9	6895 8	GAACTCTACCTTCAGCCCG T	48	285 1
1339317	H/П	H/П	9269 5	9271 4	TCTGCCCGTCCTCTCCCCT T	40	285 2
1339366	H/П	H/П	2467 6	2469 5	GATGCTCTCACCAGGAGCC T	45	285 3
1339387	H/П	H/П	3063 0	3064 9	GCTGCGGCCCTCACTCTCC G	51	285 4
1339400	H/П	H/П	9172 0	9173 9	CTCCGACCTTTACTCCAGG C	24	285 5
1339452	H/П	H/П	8296 3	8298 2	GACCCAAACTTCAAGCCAC C	61	285 6
1339485	H/П	H/П	5440 6	5442 5	CAGTTCTCCTTCTCAAAC C	21	285 7
1339495	H/П	H/П	8785 9	8787 8	CTGGGACCCATCTGGACCC C	32	285 8
1339510	H/П	H/П	8630 0	8631 9	TGCCAGGCACCCATAGGTC A	21	285 9
1339540	H/П	H/П	6840 1	6842 0	CTAGATGGTCCACCTTGAA T	75	286 0
1339555	H/П	H/П	6532 7	6534 6	TCAAGGGCTTTTACTGGTG C	22	286 1
1339562	H/П	H/П	2783 2	2785 1	GCATATATTCAATCAACTT A	38	286 2
1339627	H/П	H/П	3750	3752	GTTTCTGACCTCACTAGGC	30	286

		2	1	С		3
--	--	---	---	---	--	---

**Таблица 38.** Снижение РНК KCNT1 с помощью 4000 нМ 5-10-5 МОЕ гЭпмеров со смешанной основой, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для человеческого KCNT1

Номер соединения	SEQ ID NO: 1 Старт сайт	SEQ ID NO: 1 Стоп сайт	SEQ ID NO: 2 Старт сайт	SEQ ID NO: 2 Стоп сайт	Последовательность (от 5' к 3')	KCNT1 (% UTC)	SEQ ID NO:
1080855	3854	387 3	9423 3	9425 2	GTCACGCTAGTGCCACCG TG	20	283
1081057	Н/П	Н/П	6795 0	6796 9	TGGTCCACCCCAGACGAT CC	13	161
			6854 6	6856 5			
1337381	Н/П	Н/П	1774 7	1776 6	TTCATGGTCCTCATGGAT AC	24	2864
1337408	Н/П	Н/П	1820 1	1822 0	AGGATCTCCCAGGGCTGC CG	20	2865
1337413	4525	454 4	9490 4	9492 3	AAGGTAAGTGTAATAATGG TC	51	2866
1337438	Н/П	Н/П	3925 5	3927 4	AGCACGACACCAGCCC AA	51	2867
1337440	Н/П	Н/П	8835 3727	8854 3729	GAAAATGACCAACTCACT GG	81	2868
			9	8			
1337455	Н/П	Н/П	2723 7	2725 6	GGCCCTGTTCAAACACTA TA	54	2869
1337524	Н/П	Н/П	9092 2	9094 1	TCAGGAGGCCCTTCAAGC TC	42	2870
1337553	Н/П	Н/П	4708 0	4709 9	AACATCGCCATTCCCAGA GT	101	2871
1337564	3839	385	9421	9423	CCGTGTCCTCACACGCTC	15	2872

		8	8	7	CT		
1337634	H/П	H/П	8514 7	8516 6	GAGGCGGTACATCCACGG GC	50	2873
1337642	H/П	H/П	4567 6	4569 5	GCAGACGCATCCATTTCC TC	47	2874
1337651	4299	431 8	9467 8	9469 7	ACAGCAAACAGCCCAGGG TC	46	2875
1337652	H/П	H/П	5716 1	5718 0	AGGGCACTCACCTGGATC GC	92	2876
1337994	H/П	H/П	3172 1	3174 0	CCCAACTTCCACTTTGCA AA	69	2877
1337999	H/П	H/П	3235 9	3237 8	CGTGTGGTCCCCCTCGCC AC	52	2878
1338069	H/П	H/П	8286 3	8288 2	TCCCTGTCCACACAGGGT CA	80	2879
1338086	H/П	H/П	3384 1	3386 0	ATATGGCTCCTACTCCAC CT	47	2880
1338092	H/П	H/П	8629 1	8631 0	CCCATAGGTCAAAAAGGG CC	39	2881
1338100	H/П	H/П	2454 2	2456 1	CGAGGCATAAACACACTT AC	31	2882
1338179	H/П	H/П	6082 6	6084 5	ACCCTGCTTTCAGCTGGG CC	57	2883
1338182	H/П	H/П	3749 2	3751 1	TCACTAGGCCTCCATGCA CC	60	2884
1338208	H/П	H/П	2301 5	2303 4	CCCTAAACCACCACTGCC CC	85	2885
1338264	H/П	H/П	2641 1	2643 0	TCTCTGGCCACCACAAGG CT	66	2886
1338288	H/П	H/П	7869 0	7870 9	GCCACAGATTATAACCCA CA	66	2887
1338321	H/П	H/П	3657 4	3659 3	GACAAGAGAACATCTGTG CC	38	2888
1338335	H/П	H/П	3112 1	3114 0	CTCAGCGAACTTAATTAT AT	39	2889

1338336	Н/П	Н/П	5574 9	5576 8	CCCTCCCCACCTACTGCG GA	44	2890
1338400	Н/П	Н/П	5439 4	5441 3	TCAAACCTCTCCTAGTGGG TT	21	2891
1338403	Н/П	Н/П	9332 3	9334 2	CAGATCTTCATAGCAACC CA	35	2892
1338425	Н/П	Н/П	2054 8	2056 7	GGCACTTCCACCTTACCC AG	24	2893
1338434	Н/П	Н/П	1866 9	1868 8	GGCACACAACCCATGTGC CC	83	2894
1338438	Н/П	Н/П	4237 6	4239 5	CCCAAGTCCCATAAGATG CT	41	2895
1338471	Н/П	Н/П	3497 1	3499 0	TGCCGGAATCCTCACCCCT TA	40	2896
1338476	Н/П	Н/П	5189 4	5191 3	GCAGACAGCCGACCCAGC CT	50	2897
1338515	Н/П	Н/П	7572 8	7574 7	TGGGCTGTCATTACAGTG TG	36	2898
1338517	Н/П	Н/П	5053 4	5055 3	GGCTGTGACACCCAGTGG GT	45	2899
1338518	Н/П	Н/П	4494 8	4496 7	CCCAGAGGCACCAGCGGG TA	75	2900
1338576	Н/П	Н/П	7670 9	7672 8	ACATGCGCACAGAAATGA AC	80	2901
1338636	Н/П	Н/П	7416 3	7418 2	GGCAGAGTGCCTACTGCG CA	41	2902
1338657	Н/П	Н/П	6601 9	6603 8	CTCCACTGCCTTGCCACA CA	24	2903
1338694	Н/П	Н/П	6314 7	6316 6	GGTGAATCAAAGCCAAGC CG	14	2904
1338818	Н/П	Н/П	8202 4	8204 3	AGAAAGCCAATTCCAGCT CA	66	2905
1338824	Н/П	Н/П	7112 3	7114 2	GCGCCCTGCCCCAGACGC AC	16	2906
			7116	7118			

			3	2			
			7128	7130			
			3	2			
1338826	H/П	H/П	8962 3	8964 2	CCTCTGAGTCTCCTTCGG GC	38	2907
1338886	H/П	H/П	5922 2	5924 1	GGCTCACCCACCGTGATG AT	65	2908
1338967	H/П	H/П	1988 4	1990 3	CCAGACTCACCCAACCCT AC	52	2909
1338999	H/П	H/П	7754 6	7756 5	TGTGGCTCTCCCTTGCAG AA	49	2910
1339081	H/П	H/П	6209 4	6211 3	GACCCACCATCTCCCCAG AA	61	2911
1339102	H/П	H/П	4324 2	4326 1	TGCATCTCCCGATATAGC CC	32	2912
1339117	H/П	H/П	6519 1	6521 0	GTCAGCGGCATCACTGTC CC	61	2913
1339184	H/П	H/П	5645 0	5646 9	GCAGGTGCCTTCCTTTGC CG	9	2914
1339192	H/П	H/П	9171 8	9173 7	CCGACCTTTACTCCAGGC CT	12	2915
1339201	H/П	H/П	6829 9	6831 8	CAGCCACCCCAGATGGT CC	42	2916
1339229	H/П	H/П	2974 6	2976 5	GTGGGCCCCACCTCTGTC CG	41	2917
1339242	H/П	H/П	2143 0	2144 9	CATGCATCCCCGACATA CA	52	2918
1339270	H/П	H/П	8784 4	8786 3	ACCCAGCACATCCTGGC CT	41	2919
1339296	H/П	H/П	7925 3	7927 2	TCCCAGACCCTCACCAA AC	103	2920
1339314	H/П	H/П	4809 9	4811 8	GCACCACCACAAAAGGA GA	64	2921
1339328	H/П	H/П	3055 7	3057 6	GGGAGATGCCTCCCCTT CC	69	2922

1339386	Н/П	Н/П	6986 3	6988 2	CCCATGGTGCTTCCTAGG GC	16	2923
1339412	Н/П	Н/П	9247 9	9249 8	GCTTCAGGCCTTTCGCAC AC	17	2924
1339425	Н/П	Н/П	6890 1	6892 0	AGCAGCTGACTCTCCCGC CC	37	2925
1339459	Н/П	Н/П	3301 0	3302 9	AATTGCTAAACCACACTT TT	43	2926
1339473	Н/П	Н/П	4876 4	4878 3	ACCATCGCCCCACACTCC AC	69	2927
1339503	Н/П	Н/П	1922 4	1924 3	CCCTCTCATCCTATAGAC AC	54	2928
			1927 0	1928 9			
1339548	Н/П	Н/П	4030 2	4032 1	AGCTCCATTACCTCTGCT CT	29	2929
1339556	Н/П	Н/П	4920 3	4922 2	TGACCAGACCCCAGAATC TC	66	2930
1339559	Н/П	Н/П	2230 3	2232 2	AGACATCCCCACCGCAAC CC	69	2931
1339608	Н/П	Н/П	5330 3	5332 2	GCTCCAGCCTTTCCGTGG AC	9	2932
1339611	Н/П	Н/П	4086 2	4088 1	CGCTGTCTAATCAGCTCC CA	40	2933
1339623	Н/П	Н/П	2782 8	2784 7	ATATTCAATCAACTTAGG AC	61	2934
1339633	Н/П	Н/П	5843 1	5845 0	TGAAAGACCCTCTCTGGT CT	80	2935
1339634	Н/П	Н/П	8424 5	8426 4	GCATGTCACCCCACCAGC AG	61	2936
1339636	Н/П	Н/П	2367 5	2369 4	CCTGCCAGAACTTTTGGA CA	41	2937
1339638	Н/П	Н/П	7265 2	7267 1	GGGTCAGCCCACAAGCCT CA	48	2938
1339661	Н/П	Н/П	8713	8715	GAAGACTCCCCTGAGCCT	12	2939

			5	4	СТ		
--	--	--	---	---	----	--	--

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

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках SH-SY5Y. Культивируемые клетки SH-SY5Y при плотности 20 000 клеток на лунку обрабатывали модифицированным олигонуклеотидом в различных дозах методом электропорации, как указано в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 24 часа из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК KCNT1 с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Набор праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека (прямая последовательность GTCAACGTGCAGACCATGT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; обратная последовательность TCGCTCCCTCTTTTCTAGTTTG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12; последовательность зонда AGCTCACCCACCTTCCAACATG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13) использовали для измерения уровней РНК, представленных в таблицах 39-42, а набор праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека (прямая последовательность CAGGTGGAGTTCTACGTCAA, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность GAGAAGTTGAACAGCCGGAT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда TGATGAAGAACAGCTTGAGCCGCT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO 16) использовали для измерения уровней РНК, представленных в таблицах 43-60. В каждой таблице представлены результаты, полученные на отдельном аналитическом планшете. Уровни РНК KCNT1 были скорректированы относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента РНК KCNT1, по сравнению с необработанным контролем. Также представлена половина максимальной ингибирующей концентрации (IC50) каждого модифицированного олигонуклеотида. IC50 рассчитывали с использованием линейной регрессии на логарифмическом/линейном графике данных в Excel. В некоторых случаях, когда невозможно надежно рассчитать IC50, она обозначается как Н.Р. (Не рассчитано).

**Таблица 39.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

Соединение №	%UTC	IC50 (мкМ)
--------------	------	------------



	94 нМ	375 нМ	1500 нМ	6000 нМ	
1080715	88	79	46	25	1,4
1080740	76	54	46	14	0,6
1080846	98	106	32	17	1,3
1080847	84	63	36	23	0,8
1080852	76	62	33	17	0,6
1080858	101	83	57	25	1,8
1080859	79	51	30	19	0,5
1080865	117	85	50	24	1,7
1080888	65	53	26	15	0,3
1080889	72	46	23	16	0,3
1080894	80	74	36	16	0,8
1080895	85	74	39	15	0,9
1080978	85	67	49	26	1,2
1080996	91	85	72	17	2,0
1081080	96	92	43	21	1,4
1081092	66	56	54	15	0,6
1081093	104	55	20	12	0,7
1081135	83	57	28	13	0,6
1081148	97	73	42	32	1,5

**Таблица 40.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

Соединение №	%UTC				IC50 (мкМ)
	94 нМ	375 нМ	1500 нМ	6000 нМ	
1080722	106	109	48	36	2,6
1080723	90	54	28	13	0,6
1080741	98	111	61	35	3,5
1080753	135	108	62	26	2,6
1080818	76	53	41	19	0,6
1080854	100	74	44	16	1,1
1080878	71	53	31	15	0,4
1080890	86	77	44	25	1,3
1080896	83	88	49	22	1,4
1080902	112	92	46	18	1,5

1080992	75	84	72	42	.Н.Р.
1081040	88	88	40	14	1,1
1081052	76	68	32	20	0,7
1081057	72	61	24	16	0,5
1081076	76	77	55	26	1,5
1081100	81	75	31	12	0,7
1081136	94	72	46	16	1,1
1081147	79	74	34	13	0,8
1081148	105	89	56	25	2,0

**Таблица 41.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

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

**Таблица 42.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с

помощью набора праймеров-зондов RTS39508 для KCNT1 человека

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

**Таблица 43.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	110	52	35	36	1,0
1337226	65	49	35	23	0,3
1337327	58	38	19	23	0,1
1337329	62	47	25	15	0,2
1337332	75	36	24	7	0,3
1337575	84	65	30	13	0,6
1338042	99	56	28	6	0,6
1338312	90	62	22	11	0,5

1338475	78	37	31	9	0,3
1338533	44	48	37	16	< 0,1
1338584	109	58	29	24	0,8
1339151	97	88	47	26	1,4
1339156	93	70	19	24	0,7
1339160	89	87	39	26	1,1
1339168	91	83	47	33	1,5
1339194	89	59	28	16	0,6
1339451	95	77	41	21	1,0
1339481	77	47	16	8	0,3
1339491	85	60	48	14	0,7

**Таблица 44.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	312 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	82	49	22	19	0,4
1337259	76	67	41	12	0,6
1337266	88	63	34	14	0,6
1337483	67	56	36	26	0,4
1337702	78	65	36	22	0,6
1337728	69	63	29	16	0,4
1337794	84	32	12	3	0,2
1337803	81	46	23	7	0,3
1338185	66	60	34	22	0,4
1338229	64	44	20	13	0,2
1338679	103	90	52	36	2,0
1338911	87	68	35	17	0,7
1338969	78	50	32	10	0,4
1339055	92	58	29	16	0,6
1339128	95	88	56	26	1,6
1339372	86	50	23	9	0,4
1339479	83	56	27	22	0,5
1339525	65	46	14	14	0,2
1339573	91	72	35	29	1,0

**Таблица 45.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	312 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	110	49	22	23	0,7
1080862	73	42	23	17	0,3
1080878	84	68	36	22	0,7
1337279	98	81	52	20	1,2
1337488	83	82	35	15	0,8
1337603	98	73	24	15	0,7
1337640	102	77	48	25	1,2
1337648	59	32	25	14	0,1
1337681	73	69	43	10	0,6
1337837	77	81	35	14	0,7
1337916	91	72	46	17	0,9
1338005	94	70	30	21	0,8
1338107	97	71	35	21	0,9
1338237	84	65	33	18	0,6
1338313	79	52	32	12	0,4
1338333	81	62	33	16	0,6
1338427	100	85	31	19	0,9
1338577	111	52	31	25	0,8
1339030	105	75	32	23	1,0

**Таблица 46.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	85	48	22	14	0,4
1081085	73	31	13	7	0,2
1337229	112	91	64	28	2,1
1337304	72	38	15	6	0,2
1337393	125	72	20	11	0,8
1337500	96	49	28	16	0,5

1337618	57	35	10	9	0,1
1337714	106	63	39	14	0,8
1338087	83	71	32	11	0,6
1338188	84	75	50	30	1,3
1338537	77	46	36	20	0,4
1338574	75	56	43	15	0,5
1338660	88	70	24	6	0,5
1338686	87	57	26	8	0,5
1338800	60	35	10	4	0,1
1338887	107	86	54	27	1,6
1338990	97	72	39	27	1,0
1339227	76	42	22	7	0,3
1339431	101	40	18	12	0,4

**Таблица 47.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	73	46	19	21	0,3
1337542	51	40	17	7	0,1
1337683	75	42	14	5	0,2
1337722	78	49	27	11	0,4
1337814	52	37	26	12	0,1
1337976	105	57	25	18	0,7
1338215	76	48	29	13	0,4
1338315	71	46	26	7	0,3
1338356	78	50	23	11	0,4
1338442	64	49	18	12	0,2
1338453	69	73	24	8	0,4
1338784	76	54	24	17	0,4
1338789	90	64	25	10	0,5
1338823	87	70	37	29	0,9
1338830	101	76	42	28	1,2
1339073	78	38	18	15	0,3
1339312	73	50	22	17	0,3

1339437	60	41	26	19	0,2
1339529	61	53	20	14	0,2

**Таблица 48.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	106	58	64	39	2,1
1337285	79	70	39	32	0,9
1337334	98	80	59	40	2,5
1337447	103	99	65	32	2,5
1337827	91	86	49	20	1,2
1337899	77	57	18	15	0,4
1337919	92	83	64	35	2,5
1338010	79	57	35	37	0,7
1338094	93	85	68	26	1,9
1338199	93	65	48	18	0,9
1338226	113	94	73	33	2,8
1338504	76	54	28	9	0,4
1339039	99	107	62	38	3,1
1339072	87	77	53	33	1,6
1339318	78	50	50	20	0,6
1339436	88	82	48	37	1,7
1339456	106	88	51	31	1,7
1339609	123	113	59	38	2,8
1339639	93	72	45	29	1,2

**Таблица 49.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	102	51	33	15	0,6
1080889	65	48	28	8	0,3
1337223	93	49	23	6	0,4
1337278	91	92	59	33	2,2

1337320	78	40	21	3	0,3
1337449	140	63	29	26	1,1
1337501	83	47	19	8	0,3
1337724	89	69	41	15	0,8
1338119	90	86	64	25	1,8
1338307	105	97	45	18	1,3
1338473	94	50	31	11	0,5
1338485	80	60	24	15	0,5
1338564	113	96	45	14	1,2
1338719	71	42	21	7	0,2
1338862	95	62	25	11	0,6
1338924	80	49	19	17	0,4
1339021	84	52	19	13	0,4
1339258	94	59	11	6	0,4
1339432	79	35	15	11	0,2

**Таблица 50.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
855082	79	51	30	15	0,4
1080855	109	74	30	23	1,0
1337509	60	37	19	15	0,1
1337596	96	53	36	14	0,6
1337786	76	62	32	22	0,5
1338586	97	80	44	18	1,0
1338646	71	62	31	18	0,5
1338682	95	83	33	14	0,8
1338688	97	73	25	12	0,7
1338691	76	56	21	16	0,4
1338922	113	77	46	17	1,1
1338931	118	76	34	30	1,2
1338935	83	60	25	14	0,5
1338945	78	43	27	10	0,3
1338946	86	76	32	11	0,7



1338953	88	62	21	8	0,5
1339001	67	40	25	17	0,2
1339369	59	42	18	9	0,1
1339370	83	50	18	6	0,4

**Таблица 51.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	103	51	38	14	0,7
1337426	84	64	38	14	0,6
1337591	109	57	28	16	0,7
1337697	47	29	19	11	< 0,1
1337777	63	44	27	18	0,2
1337784	83	63	41	25	0,8
1337997	102	81	53	37	1,9
1338036	77	40	22	10	0,3
1338147	95	69	30	17	0,7
1338351	85	51	39	26	0,6
1338690	78	49	28	18	0,4
1338751	65	47	27	17	0,2
1338795	65	35	16	26	0,1
1338843	75	64	35	12	0,5
1338895	85	75	47	22	1,0
1338936	60	39	17	15	0,1
1339278	81	51	30	9	0,4
1339351	77	59	33	12	0,5
1339496	79	50	30	4	0,4

**Таблица 52.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	99	44	27	14	0,5
1337314	107	75	26	7	0,7

1337421	108	75	54	22	1,3
1337445	87	48	19	10	0,4
1337482	111	52	31	17	0,7
1337757	121	76	29	12	0,9
1337812	107	97	37	16	1,1
1337825	75	50	29	6	0,3
1338068	119	95	64	30	2,2
1338116	88	78	35	8	0,7
1338378	87	72	32	9	0,6
1338491	78	28	12	2	0,2
1338650	84	51	26	8	0,4
1338742	112	66	25	10	0,7
1339058	95	61	36	18	0,7
1339191	113	90	62	28	1,9
1339308	87	45	19	7	0,4
1339329	84	51	27	13	0,4
1339531	96	69	32	13	0,7

**Таблица 53.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	101	57	32	21	0,7
1080859	91	62	39	25	0,8
1337299	113	75	29	16	0,9
1337356	101	104	73	34	3,3
1337442	86	53	31	17	0,5
1337505	78	54	23	7	0,4
1338008	99	79	60	27	1,6
1338151	67	54	22	16	0,3
1338382	120	70	52	26	1,4
1338437	89	72	59	33	1,7
1338454	97	53	41	18	0,7
1338624	97	87	60	28	1,8
1338681	92	63	37	9	0,6

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

**Таблица 54.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	113	59	29	20	0,8
1337294	77	55	24	22	0,4
1337416	75	50	22	8	0,3
1337459	55	32	17	13	0,1
1337761	90	73	35	16	0,8
1337832	91	63	18	21	0,6
1338096	91	53	30	12	0,5
1338233	<b>76</b>	<b>57</b>	<b>23</b>	21	0,4
1338344	88	78	44	16	0,9
1338416	82	67	38	15	0,6
1338458	86	47	31	17	0,5
1338778	82	47	27	17	0,4
1338809	78	63	41	17	0,6
1338841	35	23	12	7	< 0,1
1338904	105	80	42	18	1,1
1339418	75	88	53	25	1,4
1339513	74	46	17	16	0,3
1339517	50	30	17	7	< 0,1
1339581	86	49	24	21	0,5

**Таблица 55.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	

1080855	84	49	35	14	0,5
1337235	70	44	30	22	0,3
1337374	103	81	44	23	1,2
1337379	83	63	46	25	0,9
1337566	54	46	19	11	0,1
1337841	77	66	44	19	0,7
1337870	73	47	23	6	0,3
1338013	62	33	14	6	0,1
1338170	77	66	32	18	0,6
1338184	104	98	52	26	1,7
1338337	89	88	73	37	3,6
1338484	84	77	50	24	1,1
1338891	67	45	25	14	0,2
1338991	82	73	47	24	1,0
1339152	83	44	27	20	0,4
1339254	68	55	27	15	0,3
1339315	71	52	23	11	0,3
1339401	88	42	36	16	0,5
1339493	72	62	33	10	0,4

**Таблица 56.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	117	37	14	10	0,5
1337282	80	64	28	14	0,5
1337399	47	54	29	10	0,1
1337637	88	52	34	14	0,5
1337940	64	36	20	13	0,2
1337972	96	49	21	7	0,5
1338045	85	56	42	14	0,6
1338190	78	54	23	6	0,4
1338630	78	50	12	4	0,3
1338994	73	64	24	12	0,4
1339000	67	37	17	4	0,2

1339041	63	39	11	7	0,2
1339092	85	56	24	5	0,4
1339188	145	99	43	12	1,3
1339247	81	58	17	10	0,4
1339255	83	51	17	8	0,4
1339409	72	40	21	9	0,2
1339532	66	65	17	3	0,3
1339612	50	25	19	7	< 0,1

**Таблица 57.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	77	42	29	19	0,3
1081135	93	38	35	11	0,5
1337627	69	39	25	11	0,2
1337706	77	102	39	20	1,1
1337715	72	74	48	27	1,0
1337783	98	71	41	18	0,9
1337867	80	70	43	22	0,8
1337970	86	41	6	9	0,3
1338319	69	47	33	17	0,3
1338510	103	82	56	24	1,5
1338524	90	73	43	27	1,0
1338652	72	64	36	10	0,5
1338693	74	65	36	21	0,6
1338850	96	76	30	24	0,9
1338925	100	98	60	14	1,5
1339068	94	86	49	25	1,4
1339195	88	52	22	12	0,4
1339335	69	42	18	11	0,2
1339643	72	47	25	16	0,3

**Таблица 58.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080740	120	67	34	13	0,9
1080818	104	76	31	14	0,8
1080855	66	58	25	29	0,4
1337252	90	75	52	20	1,1
1337265	72	62	33	28	0,6
1337460	99	90	64	49	4,7
1337518	96	62	56	15	0,9
1337657	76	56	21	23	0,4
1337792	112	91	44	51	2,7
1337887	73	53	33	12	0,4
1337982	101	90	36	16	1,0
1338366	94	112	51	23	1,7
1338394	117	104	85	46	> 5,0
1338692	83	59	27	19	0,5
1338740	90	64	45	23	0,9
1338894	81	67	51	23	0,9
1339012	116	73	28	20	0,9
1339236	105	43	21	8	0,5
1339572	105	71	35	43	1,4

**Таблица 59.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080852	117	69	40	55	2,3
1080855	109	69	45	31	1,3
1081145	84	63	48	19	0,8
1337306	99	80	44	26	1,2
1337504	82	52	41	13	0,5
1337897	115	84	53	29	1,6
1338224	95	64	34	20	0,7
1338246	95	95	63	38	2,9
1338588	69	58	36	23	0,5

1338965	95	97	43	19	1,2
1339078	81	56	50	28	0,9
1339164	78	40	21	12	0,3
1339184	79	53	22	22	0,4
1339400	89	69	33	23	0,8
1339485	113	70	31	14	0,8
1339510	121	79	51	28	1,5
1339555	139	87	37	23	1,3
1339608	92	38	17	12	0,4
1339620	115	72	52	22	1,3

**Таблица 60.** Дозозависимое процентное снижение РНК KCNT1 человека модифицированными олигонуклеотидами, измеренное с помощью набора праймеров-зондов RTS39496 для KCNT1 человека

Номер соединения	KCNT1 (% UTC)				IC50 мкМ
	78 нМ	313 нМ	1250 нМ	5000 нМ	
1080855	165	60	35	16	1,1
1081057	69	49	20	14	0,3
1337330	106	78	33	24	1,0
1337408	86	55	20	18	0,5
1337564	61	48	32	18	0,2
1337635	51	28	7	13	< 0,1
1337932	53	40	23	11	0,1
1338428	110	83	51	39	2,0
1338599	92	73	35	22	0,8
1338694	85	51	26	20	0,5
1338704	103	53	25	8	0,5
1338824	94	47	24	9	0,4
1339192	69	51	58	19	0,6
1339291	69	43	24	25	0,3
1339376	86	90	51	21	1,3
1339386	96	43	25	7	0,4
1339412	80	50	35	13	0,4
1339504	79	66	57	25	1,1
1339661	63	22	26	29	< 0,1

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1.

а) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов,

где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых оснований 5'-GCATCCATTТААТАGAAGTT-3' (SEQ ID NO: 1188), где модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент 5'-eeeeeddddddddeeeee-3', где

e представляет собой 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> рибозильный сахарный фрагмент; и

d представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент; и

где модифицированный олигонуклеотид имеет фрагмент межнуклеозидной связи 5'-soooooSSSSSSSSSSsooss-3', где

s представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь; и

o представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; и где каждый C представляет собой нуклеотидное основание 5-метилцитозина;

б) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов,

где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых оснований 5'-GGTCCACCCAGACGATCCA-3' (SEQ ID NO: 2423), где модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент 5'-eeeeeddddddddeeeee-3', где

e представляет собой 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> рибозильный сахарный фрагмент; и

d представляет собой фрагмент 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент; и

где модифицированный олигонуклеотид имеет фрагмент межнуклеозидной связи 5'-soooooSSSSSSSSSSsooss-3', где

s представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь; и

o представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; и



где каждый С представляет собой нуклеотидное основание 5-метилцитозина;

с) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов,

где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых оснований 5'-САСААТТСТСАААСТГСТСС-3' (SEQ ID NO: 1330), где модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент 5'-еееееддддддддддддеееее-3', где

е представляет собой 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> рибозильный сахарный фрагмент; и

d представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент; и

где модифицированный олигонуклеотид имеет фрагмент межнуклеозидной связи 5'-sooooosssssssssooss-3', где

s представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь;

и

о представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; и

где каждый С представляет собой нуклеотидное основание 5-метилцитозина;

d) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов,

где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых оснований 5'-ТСАССТГТТТТАСТГAGCCT-3' (SEQ ID NO: 1387), где модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент 5'-еееееддддддддддддеееее-3', где

е представляет собой 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> рибозильный сахарный фрагмент; и

d представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент; и

где модифицированный олигонуклеотид имеет фрагмент межнуклеозидной связи 5'-sooooosssssssssooss-3', где

s представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь;

и

о представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; и

где каждый С представляет собой нуклеотидное основание 5-метилцитозина; или

е) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов,

где модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность азотистых оснований 5'-GCTCCGCTTGAATСТАААСА-3' (SEQ ID NO: 1522), где модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент 5'-eeeeeddddddddeeeee-3', где

е представляет собой 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> рибозильный сахарный фрагмент; и

d представляет собой 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент; и

где модифицированный олигонуклеотид имеет фрагмент межнуклеозидной связи 5'-soooooossssssssooss-3', где

s представляет собой фосфотриоатную межнуклеозидную связь;

и

о представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь; и

где каждый С представляет собой нуклеотидное основание 5-метилцитозина.

2. Модифицированный олигонуклеотид по п.1, представляющий собой соль.

3. Модифицированный олигонуклеотид по п.2, который представляет собой натриевую соль, калиевую соль или их комбинацию.

4. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-3, содержащее конъюгатную группу.

5. Популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из пп. 1-3, где все фосфотриоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

6. Популяция олигомерных соединений по п.4, где все фосфотриоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 1-3, олигомерное соединение по п.4, популяцию модифицированных олигонуклеотидов по

п.5 или популяцию олигомерных соединений по п.6 и фармацевтически приемлемый разбавитель.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную спинномозговую жидкость или фосфатно-солевой буфер (PBS).

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из модифицированного олигонуклеотида и искусственной спинномозговой жидкости.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из модифицированного олигонуклеотида и PBS.

11. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из олигомерного соединения и искусственной спинномозговой жидкости.

12. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из олигомерного соединения и PBS.

13. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из популяции модифицированных олигонуклеотидов и искусственной спинномозговой жидкости.

14. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из популяции модифицированных олигонуклеотидов и PBS.

15. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из популяции олигомерных соединений и искусственной спинномозговой жидкости.

16. Фармацевтическая композиция по п.8, где фармацевтическая композиция состоит по существу из популяции олигомерных соединений и PBS.

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202391252**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
A61K 48/00, A61P 25/00, 25/08, C12N 15/00, 15/113

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)  
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2018/227247 A1 (THE FLOREY INSTITUTE OF NEUROSCIENCE AND MENTAL HEALTH) 20.12.2018, реферат, формула	1-16
A	CA 2659437 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 14.02.2008, реферат, формула, раздел "Results"	1-16
A	US 2005/0288242 A1 (SIRNA THERAPEUTICS, INC.) 29.12.2005, реферат, формула	1-16
A	MCTAGUE Amy et al. Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy. Neurology, 2018 Jan 2; 90(1): e55-e66. doi: 10.1212/WNL.0000000000004762. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29196579; PMCID: PMC5754647, разделы "Abstract", "Methods", "Results", "Discussion"	1-16

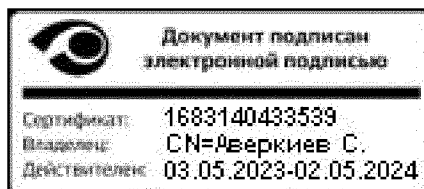
последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 06 декабря 2023 (06.12.2023)

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
**(дополнительный лист)**

Номер евразийской заявки:

**202391252**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

*C12N 15/113* (2010.01)  
*A61K 48/00* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)

СПК:

**C12N 15/113**  
**C12N 15/1138**  
**A61K 48/00**  
**A61P 25/00**  
**A61P 25/08**  
C12N 2310/315