



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129257** (13) **C2**
(51) МПК

C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/88 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
A61K 9/127 (2025.01)
A61K 31/7088 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2020 02601**
(22) Дата подання заявки: **28.09.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **06.03.2025**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/566,240**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **29.09.2017**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **12.10.2020, Бюл.№ 19**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **05.03.2025, Бюл.№ 10**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2018/053559, 28.09.2018**

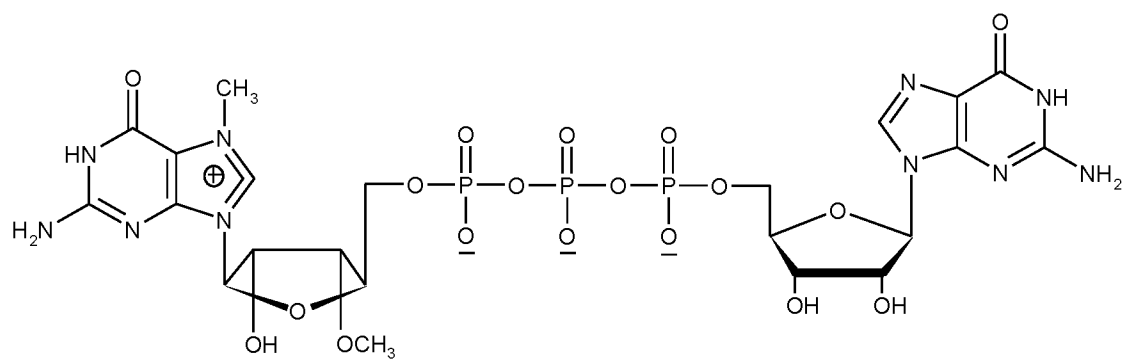
(72) Винахідник(и):
**Вуд Крісті М. (US),
Гарднер Ной Пол (US),
Шаг Ручі Рудрапрасад (US),
Скаллі Стівен С. (US),
Маджзоб Рамзі (US)**
(73) Володілець (володільці):
**ІНТЕЛЛІА ТЕРАПЬЮТИКС, ІНК.,
40 Erie Street, Cambridge, MA 02139, United
States of America (US)**
(74) Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 2017/127750 A1, 27.07.2017
WO 2017/049074 A1, 23.03.2017
WO 2015/006747 A2, 15.01.2015
WO 2015/095340 A1, 25.06.2015
JINGTAO ZHANG et al. Assessing the
heterogeneity level in lipid nanoparticles for
siRNA delivery: Size-based separation,
compositional heterogeneity, and impact on
bioperformance / Jingtao Zhang, Yi Pei,
Hangchun Zhang, Lei Wang, Leticia Arrington,
Ye Zhang, Angela Glass and Anthony M.
Leone // Molecular Pharmaceuticals. –
04.12.2012. - Vol. 10. - no. 1. - P. 397 – 405**

(54) КОМПОЗИЦІЇ

(57) Реферат:

Винахід стосується композиції на основі ліпідних наночастинок з покращеними властивостями для доставки біологічно активних агентів, сконструйованих клітин, а також способи доставки таких агентів.

UA 129257 C2



Дана заявка витребує пріоритети за попередньою заявкою на патент США № 62/566240, поданою 29 вересня 2017 р., зміст якої повністю включено в цей документ шляхом посилання.

У цьому документі запропоновані композиції ліпідних наночастинок (LNP) з покращеними властивостями для доставки біологічно активних агентів, зокрема РНК, мРНК і гідових РНК. Композиції LNP полегшують доставку агентів РНК через клітинні мембрани, і в конкретних варіантах здійснення вони вводять компоненти та композиції для редагування генів у живі клітини.

Біологічно активні агенти, які особливо важко доставити в клітини, включають білки, лікарські засоби на основі нуклеїнових кислот та їхні похідні. Особливий інтерес становлять композиції для доставки в клітини перспективних технологій редагування генів, наприклад, для доставки компонентів системи CRISPR/Cas9.

На даний час існує цілий ряд компонентів і систем для редагування генів в клітинах *in vivo*, що забезпечують величезний потенціал для лікування захворювань. Системи редагування генів CRISPR/Cas активні в клітині у вигляді рибонуклеопротеїнових комплексів. У клітині РНК-скерована нуклеаза зв'язується з послідовністю ДНК і скеровує її розщеплення. Ця сайт-специфічна активність нуклеази полегшує редагування генів за допомогою власних природних процесів клітини. Наприклад, клітина реагує на дволанцюгові розриви ДНК (DSB) схильним до помилок процесом репарації, відомим як негомологічне з'єднання кінців (NHEJ). Під час NHEJ нуклеотиди можуть бути додані або видалені клітиною з кінців ДНК, що призводить до зміни послідовності з розщепленої послідовності. В інших випадках клітини відновлюють DSB за допомогою механізмів спрямованої гомології репарації (HDR) або гомологічної рекомбінації (HR), в яких ендегенна або екзогенна матриця може бути використана для прямої репарації розриву. Деякі з цих технологій редагування використовують клітинні механізми для репарації одностанцюгових розривів (SSB) або DSB.

Існує необхідність в композиціях для доставки білкових компонентів і компонентів нуклеїнових кислот CRISPR/Cas в клітину, наприклад в клітину пацієнта. Зокрема, особливий інтерес становлять композиції для доставки мРНК, кодуєчої білковий компонент CRISPR, і для доставки гідових РНК CRISPR. Композиції з корисними властивостями для доставки *in vitro* та *in vivo*, які можуть стабілізувати та доставляти РНК-компоненти, також становлять особливий інтерес.

У цьому документі автори пропонують композиції на основі ліпідних наночастинок з корисними властивостями, зокрема, для доставки компонентів для редагування генів CRISPR/Cas.

В окремих випадках здійснення композиції LNP містять: РНК-компонент і ліпідний компонент, причому ліпідний компонент містить: (1) близько 50–60 % мол. аміноліпиду; (2) близько 8–10 % мол. нейтрального ліпиду; і (3) близько 2,5–4 % мол. ПЕГ-ліпиду, де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід, і де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 6. У додаткових варіантах здійснення композиції LNP містять (1) РНК-компонент; (2) близько 50–60 % мол. аміноліпиду; (3) близько 27–39,5 % мол. допоміжного ліпиду; (4) близько 8–10 % мол. нейтрального ліпиду; і (5) близько 2,5–4 % мол. ПЕГ-ліпиду, де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 5–7.

В інших варіантах здійснення композиції LNP містять РНК-компонент і ліпідний компонент, причому ліпідний компонент містить: (1) близько 50–60 % мол. аміноліпиду; (2) близько 5–15 % мол. нейтрального ліпиду; і (3) близько 2,5–4 % мол. ПЕГ-ліпиду, де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід, і де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 3–10. У додаткових варіантах здійснення композиції LNP містять ліпідний компонент, який містить (1) близько 40–60 % мол. аміноліпиду; (2) близько 5–15 % мол. нейтрального ліпиду; і (3) близько 2,5–4 % мол. ПЕГ-ліпиду, де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід, і де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 6. В іншому варіанті здійснення композиції LNP містять ліпідний компонент, який містить (1) близько 50–60 % мол. аміноліпиду; (2) близько 5–15 % мол. нейтрального ліпиду; і (3) близько 1,5–10 % мол. ПЕГ-ліпиду, де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід, і де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 6.

У деяких варіантах здійснення композиції LNP містять РНК-компонент і ліпідний компонент, причому ліпідний компонент містить: (1) близько 40–60 % мол. аміноліпиду; (2) близько 0–5 % мол. нейтрального ліпиду, наприклад, фосфоліпиду; і (3) близько 1,5–10 % мол. ПЕГ-ліпиду, де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід, і де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 3–10. У деяких варіантах здійснення композиції LNP містять РНК-компонент і ліпідний компонент, причому ліпідний компонент містить: (1) близько 40–60 % мол. аміноліпиду; (2) менше ніж близько 1 % мол. нейтрального ліпиду, наприклад, фосфоліпиду; і

(3) близько 1,5–10 % мол. ПЕГ-ліпиду, де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід, і де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 3-10. У певних варіантах здійснення композиція LNP по суті не містить нейтральний ліпід. У деяких варіантах здійснення композиції LNP містять РНК-компонент і ліпідний компонент, причому ліпідний компонент містить: (1) близько 40–60 % мол. аміноліпиду; і (2) близько 1,5–10 % мол. ПЕГ-ліпиду, де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід, де співвідношення N/P композиції LNP становить близько 3-10, і де композиції LNP не містить нейтральний ліпід, наприклад, фосфоліпід. У певних варіантах здійснення композиція LNP по суті не містить або не містить нейтральний фосфоліпід. У певних варіантах здійснення композиція LNP по суті не містить або не містить нейтральний ліпід, наприклад, фосфоліпід.

У певних варіантах здійснення РНК-компонент містить мРНК, як-от РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент (наприклад, Cas-нуклеазу або Cas-нуклеазу класу 2). У певних варіантах здійснення РНК-компонент містить гРНК.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фіг. 1 показаний відсоток редагування гена TTR, досягнутого в печінці миші після доставки компонентів, мРНК Cas9 і гРНК, для редагування генів CRISPR/Cas в композиціях LNP, як зазначено при одноразовому введенні 1 мг/кг маси тіла (Фіг. 1A) або 0,5 мг/кг маси тіла (Фіг. 1B).

На Фіг. 2 показані дані про розподіл частинок для композицій LNP, що містять мРНК Cas9 і гРНК.

На Фіг. 3 показані фізико-хімічні властивості композицій LNP шляхом порівняння $\log$ похідних молярних мас (Фіг. 3A) і значень середніх молекулярних мас (Фіг. 3B) для цих композицій.

На Фіг. 4 показані розрахунки полідисперсності (Фіг. 4A) і аналіз Бурхарда-Штокмайєра (Фіг. 4B), в якому аналізуються композиції LNP з Фіг. 3.

На Фіг. 5 представлені результати експерименту з оцінки впливу композицій LNP з підвищеними концентраціями ПЕГ-ліпідів на нокдаун TTR в сироватці, редагування генів в печінці та рівні цитокінів MCP-1 після введення одноразової дози у щурів. На Фіг. 5A показана діаграма рівнів TTR в сироватці; на Фіг. 5B показана діаграма відсотка редагування в зразках печінки; і на Фіг. 5C представлені рівні MCP-1 в пг/мл.

На Фіг. 6 показано, що композиції LNP зберігають здатність до редагування генів з різними ПЕГ-ліпідами (як виміряно за рівнями TTR в сироватці (Фіг. 6A і 6B) та відсотку редагування (Фіг. 6C)).

На Фіг. 7 показано, що аналоги Ліпиду А ефективно доставляють карго для редагування генів в композиціях LNP, як виміряно за % редагування в печінці після введення одноразової дози у миші.

На Фіг. 8 показана крива залежності відповіді від дози в відсотках редагування для різних композицій LNP в первинних гепатоцитах яванського макака.

На Фіг. 9A і Фіг. 9B показані результати аналізу TTR в сироватці та відсоток редагування, коли змінюється співвідношення гРНК до мРНК, і на Фіг. 9C і Фіг. 9D показані результати аналізу TTR в сироватці та відсоток редагування в печінці, коли кількість мРНК Cas9 підтримується постійною, а гРНК варіюється після одноразового введення у миші.

На Фіг. 10A та Фіг. 10B показані результати аналізу TTR в сироватці і редагування в печінці після введення композицій LNP з нейтральним ліпідом і без нього.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

Цей опис забезпечує варіанти здійснення композицій РНК на основі ліпідних наночастинок (LNP), які включають РНК-компоненти CRISPR/Cas (карго), для доставки в клітину, і способи їх застосування. Композиції LNP можуть проявляти покращені властивості порівняно з попередніми технологіями доставки. Композиція LNP може містити РНК-компонент і ліпідний компонент, як визначено в цьому документі. У певних варіантах здійснення РНК-компонент включає в себе Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеазу класу 2. У певних варіантах здійснення компонент карго або РНК-компонент включає в себе мРНК, кодуючу Cas-нуклеазу класу 2, та гдову РНК або нуклеїнову кислоту, кодуючу гдову РНК. Також запропоновані способи редагування генів і способи створення сконструйованих клітин.

Карго CRISPR/Cas

Карго CRISPR/Cas, який доставляється за допомогою композиції LNP, може містити молекулу мРНК, кодуючу білок, який становить інтерес. Наприклад, в карго включена мРНК для експресії білка, наприклад зеленого флуоресцентного білка (GFP), і РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента або Cas-нуклеази. Запропоновано композиції LNP, які містять мРНК Cas-нуклеази, наприклад мРНК Cas-нуклеази класу 2, яка забезпечує експресію білка Cas9 в клітині. Крім того, карго може містити одну або більше гдових РНК або нуклеїнових кислот, кодуючих

гiдовi РНК. Матрична нуклеїнова кислота, наприклад, для репарації або рекомбiнації, також може бути включена в композицію, або матрична нуклеїнова кислота може бути використана в описаних в цьому документі способах.

Термін «мРНК» стосується полінуклеотиду, який містить відкриту рамку зчитування, яка може транслюватися в поліпептид (тобто може служити субстратом для трансляції за допомогою рибосоми та аміноацильованої тРНК). мРНК може містити сахарофосфатний остов, який включає залишки рибози або їх аналоги, наприклад залишки 2'-метоксирибози. У деяких варіантах здійснення цукри сахарофосфатного остова мРНК складаються по суті із залишків рибози, залишків 2'-метоксирибози або їхні комбiнації. Як правило, мРНК не містять суттєвої кількості залишків тимідину (наприклад, 0 залишків або менше 30, 20, 10, 5, 4, 3 або 2 залишків тимідину; або вміст тимідину менше 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,2 % або 0,1 %). мРНК може містити модифіковані уридини в деяких або в усіх своїх положеннях уридину.

Нуклеазна система CRISPR/Cas

Один компонент з розкритих композицій являє собою мРНК, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, як-от Cas-нуклеаза.

Термін «РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент», який використовується в цьому документі, означає поліпептид або комплекс поліпептидів, які мають активність зв'язування РНК і ДНК, або ДНК-зв'язуючу субодиницю такого комплексу, причому ДНК-зв'язуюча активність специфічна для послідовності та залежить від послідовності РНК. Ілюстративні РНК-скеровані ДНК-зв'язуючі агенти включають Cas-клевази/нікази та їхні інактивовані форми (ДНК-зв'язуючі агенти dCas). Термін «Cas-нуклеаза», який використовується в цьому документі, охоплює Cas-клевази, Cas-нікази та ДНК-зв'язуючі агенти dCas. Cas-клевази/нікази та ДНК-зв'язуючі агенти dCas включають в себе комплекс Csm або Cmr системи CRISPR типу III, її субодиницю Cas10, Csm1 або Cmr2, комплекс Cascade системи CRISPR типу I, її субодиницю Cas3 і Cas-нуклеази класу 2. Термін «Cas-нуклеаза класу 2», який використовується в цьому документі, являє собою односторонній поліпептид з РНК-скерованою ДНК-зв'язуючою активністю. Cas-нуклеази класу 2 включають Cas-клевази/нікази класу 2 (наприклад, варіанти H840A, D10A або N863A), які додатково мають РНК-скеровану клевазну або ніказну активність відносно ДНК, і ДНК-зв'язуючі агенти dCas 2 класу, в яких активність клевази/нікази інактивується. Cas-нуклеази класу 2 включають, наприклад, Cas9, Cpf1, C2c1, C2c2, C2c3, HF Cas9 (наприклад, варіанти N497A, R661A, Q695A, Q926A), HypaCas9 (наприклад, варіанти N692A, M694A, Q695A, H698A), eSPCas9(1.0) (наприклад, варіанти K810A, K1003A, R1060A) і eSPCas9(1.1) (наприклад, варіанти K848A, K1003A, R1060A) та їхні модифікації. Білок Cpf1, [Zetsche et al., Cell, 163: 1-13 (2015)], гомологічний Cas9 та містить RuvC-подібний нуклеазний домен. Послідовності Cpf1 з Zetsche включені за допомогою посилання в усій своїй повноті. Див., наприклад, [Zetsche, таблиці S1 та S3. Див., наприклад, Makarova et al., Nat Rev Microbiol, 13(11): 722-36 (2015); Shmakov et al., Molecular Cell, 60:385-397 (2015)].

У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент являє собою нуклеазу класу 2. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент має клевазну активність, яка також може згадуватися як дволанцюгова ендонуклеазна активність. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент містить Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2 (яка може бути, наприклад, Cas-нуклеазою типу II, V або VI). Cas-нуклеази класу 2 включають в себе, наприклад, білки Cas9, Cpf1, C2c1, C2c2 і C2c3, та їхні модифікації. Приклади нуклеаз Cas9 включають в себе системи CRISPR типу II *S. pyogenes*, *S. aureus* та інших прокаріотів (див., наприклад, перелік в наступному параграфі) та їхні модифіковані (наприклад, сконструйовані або мутантні) варіанти. Див., наприклад, [U.S. 2016/0312198 A1; U.S. 2016/0312199 A1]. Інші приклади Cas-нуклеаз включають комплекс Csm або Cmr системи CRISPR типу III або її субодиницю Cas10, Csm1 або Cmr2; і комплекс Cascade системи CRISPR типу I або її субодиницю Cas3. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може походити з системи типу IIA, типу IIB або типу IIC. Для обговорення різних систем CRISPR і нуклеаз Cas, див., наприклад, [Makarova et al., Nat. Rev. Microbiol. 9:467-477 (2011); Makarova et al., Nat. Rev. Microbiol, 13: 722-36 (2015); Shmakov et al., Molecular Cell, 60:385-397 (2015)].

Необмежуючі ілюстративні види, з яких може бути отримана Cas-нуклеаза, включають *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria innocua*, *Lactobacillus gasseri*, *Francisella novicida*, *Wolinella succinogenes*, *Sutterella wadsworthensis*, *Gammaproteobacterium*, *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni*, *Pasteurella multocida*, *Fibrobacter succinogene*, *Rhodospirillum rubrum*, *Nocardiopsis dassonvillei*, *Streptomyces pristinaespiralis*, *Streptomyces viridochromogenes*, *Streptomyces viridochromogenes*, *Streptosporangium roseum*, *Streptosporangium roseum*, *Alicyclobacillus acidocaldarius*, *Bacillus*

pseudomycoides, *Bacillus selenitireducens*, *Exiguobacterium sibiricum*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus buchneri*, *Treponema denticola*, *Microscilla marina*, *Burkholderiales bacterium*, *Polaromonas naphthalenivorans*, *Polaromonas sp.*, *Crocospaera watsonii*, *Cyanothece sp.*, *Microcystis aeruginosa*, *Synechococcus sp.*, *Acetohalobium arabicum*,
 5 *Ammonifex degensii*, *Caldicelulosiruptor beccii*, *Candidatus Desulforudis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Fingoldia magna*, *Natronaerobius thermophilus*, *Pelotomaculum thermopropionicum*, *Acidithiobacillus caldus*, *Acidithiobacillus ferrooxidans*, *Allochromatium vinosum*, *Marinobacter sp.*, *Nitrosococcus halophilus*, *Nitrosococcus watsoni*, *Pseudoalteromonas haloplanktis*,
 10 *Ktedonobacter racemifer*, *Methanohalobium evestigatum*, *Anabaena variabilis*, *Nodularia spumigena*, *Nostoc sp.*, *Arthrospira maxima*, *Arthrospira platensis*, *Arthrospira sp.*, *Lyngbya sp.*, *Microcoleus chthonoplastes*, *Oscillatoria sp.*, *Petrotoga mobilis*, *Thermosiphon africanus*, *Streptococcus pasteurianus*, *Neisseria cinerea*, *Campylobacter lari*, *Parvibaculum lavamentivorans*, *Corynebacterium diphtheria*, *Acidaminococcus sp.*, *Lachnospiraceae sp. ND2006* та *Acaryochloris marina*.

15 У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cas9 з *Streptococcus pyogenes*. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cas9 з *Streptococcus thermophilus*. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cas9 з *Neisseria meningitidis*. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cas9 з *Staphylococcus aureus*. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою
 20 нуклеазу Cpf1 з *Francisella novicida*. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cpf1 з *Acidaminococcus sp.* У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cpf1 з *Lachnospiraceae sp. ND2006*. В інших варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cpf1 з *Francisella tularensis*, *Lachnospiraceae sp.*, *Butyrivibrio proteoclasticus*, *Peregrinibacteria bacterium*, *Parcubacteria bacterium*, *Smithella*, *Acidaminococcus*, *Candidatus*
 25 *Methanoplasma termitum*, *Eubacterium eligens*, *Moraxella bovoculi*, *Leptospira inadai*, *Porphyromonas crevioricanis*, *Prevotella disiens* або *Porphyromonas macacae*. У певних варіантах здійснення Cas-нуклеаза являє собою нуклеазу Cpf1 з *Acidaminococcus* або *Lachnospiraceae*.

Cas9 дикого типу має два нуклеазні домени RuvC та HNH. Домен RuvC розщеплює нецільовий ланцюг ДНК, а домен HNH розщеплює цільовий ланцюг ДНК. У деяких варіантах
 30 здійснення нуклеаза Cas9 містить більше одного домену RuvC та/або більше одного домену HNH. У деяких варіантах нуклеаза Cas9 являє собою Cas9 дикого типу. У деяких варіантах здійснення Cas9 здатна індукувати розрив дволанцюгового ланцюга в цільовій ДНК. У певних варіантах здійснення Cas-нуклеаза може розщеплювати длДНК, вона може розщеплювати один ланцюг длДНК або може не мати клявальної або нікавної активності відносно ДНК. Ілюстративна
 35 амінокислотна послідовність Cas9 представлена у вигляді SEQ ID NO: 3. Ілюстративна послідовність BP3 мПНК Cas9, яка містить старт- і стоп-кодони, представлена у вигляді SEQ ID NO: 4. Ілюстративна кодуєча послідовність мПНК Cas9, придатна для включення в злитий білок, представлена у вигляді SEQ ID NO: 10.

У деяких варіантах здійснення застосовуються химерні Cas-нуклеази, де один домен або
 40 область білка замінені частиною іншого білка. У деяких варіантах здійснення домен Cas-нуклеази може бути замінений доменом з іншої нуклеази, наприклад Fok1. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може являти собою модифіковану нуклеазу.

В інших варіантах здійснення Cas-нуклеаза може походити з системи CRISPR/Cas типу I. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може являти собою компонент комплексу Cascade
 45 системи CRISPR/Cas типу I. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може являти собою білок Cas3. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може походити з системи CRISPR/Cas типу III. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може мати активність розщеплення РНК.

У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент має односторонню
 50 нікавну активність, тобто може розрізати один ланцюг ДНК з утворенням розриву одного ланцюга, також відомого як «односторонній розрив». У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент містить Cas-ніказу. Ніказа являє собою фермент, який створює односторонній розрив в длДНК, тобто розрізає один ланцюг, але не інший ланцюг подвійної спіралі ДНК. У деяких варіантах здійснення Cas-ніказа являє собою варіант Cas-нуклеази (наприклад, Cas-нуклеази, описаної вище), в якому ендонуклеолітичний активний
 55 центр інактивований, наприклад, одним або більше змінами (наприклад, точковими мутаціями) в каталітичному домені. Див., наприклад, [патент США № 8889356] для обговорення Cas-ніказ та ілюстративних змін каталітичного домену. У деяких варіантах здійснення Cas-ніказа, як-от ніказа Cas9, має інактивований домен RuvC або HNH. Ілюстративна амінокислотна послідовність нікази Cas9 представлена у вигляді SEQ ID NO: 6. Ілюстративна послідовність
 60 BP3 мПНК нікази Cas9, яка містить старт- і стоп-кодони, представлена у вигляді SEQ ID NO: 7.

Ілюстративна кодуєча послідовність мРНК нікази Cas9, придатна для включення в злитий білок, представлена у вигляді SEQ ID NO: 11.

У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент модифікують так, що він містить тільки один функціональний домен нуклеази. Наприклад, білок-агент може бути модифікований таким чином, що один із доменів нуклеази мутує або повністю, або частково видаляється, щоб знизити його активність з розщеплення нуклеїнових кислот. У деяких варіантах здійснення використовують ніказу, що має домен RuvC зі зниженою активністю. У деяких варіантах здійснення використовують ніказу, що має неактивний домен RuvC. У деяких варіантах здійснення використовують ніказу, що має домен HNH зі зниженою активністю. У деяких варіантах здійснення використовують ніказу, що має неактивний домен HNH.

У деяких варіантах здійснення консервативну амінокислоту в домені білка-нуклеази Cas заміщають для зниження або зміни нуклеазної активності. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може містити амінокислотну заміну в RuvC або RuvC-подібному нуклеазному домені. Ілюстративні амінокислотні заміни в RuvC або RuvC-подібному нуклеазному домені включають D10A (на основі білка Cas9 *S. pyogenes*). Див., наприклад, [Zetsche et al. (2015) Cell Oct 22:163(3): 759-771]. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза може містити амінокислотну заміну в HNH або HNH-подібному нуклеазному домені. Ілюстративні амінокислотні заміни в HNH або HNH-подібному нуклеазному домені включають E762A, H840A, N863A, H983A і D986A (на основі білка Cas9 *S. pyogenes*). Див., наприклад, [Zetsche et al. (2015)]. Інші ілюстративні амінокислотні заміни включають D917A, E1006A і D1255A (на основі послідовності Cpf1 *Francisella novicida* U112 (FnCpf1) (UniProtKB — A0Q7Q2 (CPF1_FRATN))).

У деяких варіантах здійснення мРНК, кодуєча ніказу, запропонована в комбінації з парою гідових РНК, які є комплементарними змістовному та антисенсову ланцюгам цільової послідовності, відповідно. У даному варіанті здійснення гідові РНК скеровують ніказу на цільову послідовність і вводять DSB шляхом утворення одноланцюгових розривів на протилежних ланцюгах цільової послідовності (тобто, подвійний одноланцюговий розрив). У деяких варіантах здійснення використання подвійного одноланцюгового розриву може покращувати специфічність і зменшувати побічні ефекти. У деяких варіантах здійснення ніказу використовується разом з двома окремими гідовими РНК, націленими на протилежні ланцюги ДНК, для створення подвійного одноланцюгового розриву в цільовій ДНК. У деяких варіантах здійснення ніказу використовується разом з двома окремими гідовими РНК, вибраними так, щоб вони знаходилися в безпосередній близькості, для створення подвійного одноланцюгового розриву в цільовій ДНК.

У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент не має нуклеазної та ніказної активності. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент містить ДНК-зв'язуючий поліпептид dCas. Поліпептид dCas має ДНК-зв'язуючу активність, при цьому по суті не має каталітичної (нуклеазної/ніказної) активності. У деяких варіантах здійснення поліпептид dCas являє собою поліпептид dCas9. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, який не має нуклеазної або ніказної активності, або ДНК-зв'язуючий поліпептид dCas являє собою варіант Cas-нуклеази (наприклад, описаної вище Cas-нуклеази), в якому її ендонуклеолітичні активні центри інактивовані, наприклад шляхом одного або більше змін (наприклад, точкових мутацій) в її каталітичних доменах. Див., наприклад, [U.S. 2014/0186958 A1; U.S. 2015/0166980 A1]. Ілюстративна амінокислотна послідовність dCas9 представлена у вигляді SEQ ID NO: 8. Ілюстративна послідовність BP3 мРНК Cas9, яка містить старт- і стоп-кодони, представлена у вигляді SEQ ID NO: 9. Ілюстративна кодуєча послідовність мРНК Cas9, придатна для включення в злитий білок, представлена у вигляді SEQ ID NO: 12.

У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент містить один або більше гетерологічних функціональних доменів (наприклад, являє собою або містить злитий поліпептид).

У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може полегшувати транспорт РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента в ядро клітини. Наприклад, гетерологічний функціональний домен може являти собою сигнал ядерної локалізації (NLS). У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з 1-10 NLS. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з 1-5 NLS. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з одним NLS. Якщо використовується один NLS, то NLS може бути зв'язаний на N-кінці або C-кінці послідовності РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента. Він також може бути вставлений в послідовність РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента. В інших варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з більше ніж одним NLS. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з 2, 3, 4 або 5

NLS. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з двома NLS. У певних обставинах два NLS можуть бути однаковими (наприклад, два NLS SV40) або різними. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент зливають з двома послідовностями NLS SV40, зв'язаними на С-кінці. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з двома NLS, один з яких зв'язаний на N-кінці, а інший — на С-кінці. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий з 3 NLS. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути злитий без NLS. У деяких варіантах здійснення NLS може являти собою одинарну послідовність, як-от, наприклад, SV40 NLS, PKKKRKV або PKKKRRV. У деяких варіантах NLS може являти собою подвійну послідовність, як-от NLS нуклеоплазміну, KRPAATKKAGQAKKKK. У конкретному варіанті здійснення один NLS PKKKRKV може бути зв'язаний на С-кінці РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента. У сайт злиття необов'язково включені один або більше лінкерів.

У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може бути здатний модифікувати внутрішньоклітинний час напівжиття РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента. У деяких варіантах здійснення період напівжиття РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента може бути збільшений. У деяких варіантах здійснення період напівжиття РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента може бути зменшений. У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може бути здатний підвищувати стабільність РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента. У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може бути здатний знижувати стабільність РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента. У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може діяти як сигнальний пептид для деградації білка. У деяких варіантах здійснення розкладання білка може бути опосередковано протеолітичними ферментами, як-от, наприклад, протеасоми, лізосомальні протеази або кальпаїн-протеази. У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може містити PEST-послідовність. У деяких варіантах здійснення РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент може бути модифікований шляхом додавання убіквітину або поліубіквітинового ланцюга. У деяких варіантах здійснення убіквітин може являти собою убіквітин-подібний білок (UBL). Необмежуючі приклади убіквітин-подібних білків включають малий убіквітин-подібний модифікатор (SUMO), убіквітиновий перехресно-реактивний білок (UCRP, також відомий як стимульований інтерфероном ген-15 (ISG15)), зв'язаний з убіквітином модифікатор-1 (URM1), білок 8, який пригнічує експресію набору генів у попередниках нервових клітин у процесі розвитку (NEDD8, також званий Rub1 в *S. cerevisiae*), білок, асоційований з антигеном F лейкоцитів людини (FAT10), білок автофагії-8 (ATG8) та -12 (ATG12), убіквітин-подібний білок Fau (FUB1), закріплений на мембрані UBL (MUB), убіквітин-згорнутий модифікатор-1 (UFM1) та убіквітин-подібний білок-5 (UBL5).

У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може являти собою маркерний домен. Необмежуючі приклади маркерних доменів включають в себе флюоресцентні білки, мітки для очищення, епітопні мітки та послідовності репортерних генів. У деяких варіантах здійснення маркерний домен може являти собою флюоресцентний білок. Необмежуючі приклади придатних флюоресцентних білків включають зелені флюоресцентні білки (наприклад, GFP, GFP-2, tagGFP, turboGFP, sfGFP, EGFP, Emerald, Azami Green, мономерний Azami Green, CopGFP, AceGFP, ZsGreen1), жовті флюоресцентні білки (наприклад, YFP, EYFP, Citrine, Venus, YPet, PhiYFP, ZsYellow1), сині флюоресцентні білки (наприклад, EBFP, EBFP2, Azurite, mKalamal, GFPuv, Sapphire, T-sapphire), блакитні флюоресцентні білки (наприклад, ECFP, Cerulean, CyPet, AmCyan1, Midoriishi-Cyan), червоні флюоресцентні білки (наприклад, mKate, mKate2, mPlum, мономер DsRed, mCherry, mRFP1, DsRed-Express, DsRed2, DsRed-Monomer, HcRed-Tandem, HcRed1, AsRed2, eqFP611, mStrawberry, Jred) та помаранчеві флюоресцентні білки (mOrange, mKO, Kusabira-Orange, мономерний Kusabira-Orange, mTangerine, tdTomato) або будь-який інший придатний флюоресцентний білок. В інших варіантах здійснення маркерний домен може являти собою мітку для очищення та/або епітопну мітку. Необмежуючі ілюстративні мітки включають глутатіон-S-трансферазу (GST), хітин-зв'язуючий білок (CBP), мальтозозв'язуючий білок (MBP), тіоредоксин (TRX), полі(NANP), мітку для тандемного афінного очищення (TAP), мус, AcV5, AU1, AU5, E, ECS, E2, FLAG, HA, nus, Softag 1, Softag 3, Strep, SBP, Glu-Glu, HSV, KT3, S, S1, T7, V5, VSV-G, 6xHis, 8xHis, білок-носії біотин-карбоксилу (BCCP), полі-His та кальмодулін. Необмежуючі ілюстративні репортерні гени включають глутатіон-S-трансферазу (GST), пероксидазу хріна (HRP), хлорамфенікол-ацетилтрансферазу (CAT), бета-галактозидазу, бета-глюкуронідазу, люциферазу або флюоресцентні білки.

У додаткових варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може націлювати

РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент на конкретну органелу, тип клітини, тканину або орган. У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може націлювати РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент на мітохондрії.

У додаткових варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен може являти собою ефекторний домен. Якщо РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент спрямований на його цільову послідовність, наприклад, якщо Cas-нуклеаза спрямована на цільову послідовність за допомогою гРНК, ефекторний домен може модифікувати або впливати на цільову послідовність. У деяких варіантах здійснення ефекторний домен може бути вибраний зі зв'язуючого нуклеїнові кислоти домену, домену нуклеази (наприклад, домену відмінної від Cas нуклеази), домену епігенетичної модифікації, активуючого транскрипцію домену або домену транскрипційного репресора. У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен являє собою нуклеазу, як-от нуклеаза FokI. Див., наприклад, [патент США №. 9023649]. У деяких варіантах здійснення гетерологічний функціональний домен являє собою транскрипційний активатор або репресор. Див., [наприклад, Qi et al., "Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression," Cell 152:1173-83 (2013); Perez-Pinera et al., "RNA-guided gene activation by CRISPR-Cas9-based transcription factors," Nat. Methods 10:973-6 (2013); Mali et al., "CAS9 transcriptional activators for target specificity screening and paired nickases for cooperative genome engineering," Nat. Biotechnol. 31:833-8 (2013); Gilbert et al., "CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes," Cell 154:442-51 (2013)]. Як такий, РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент по суті стає фактором транскрипції, який може бути спрямований на зв'язування бажаної цільової послідовності з використанням гідової РНК. У певних варіантах здійснення домен модифікації ДНК являє собою домен метилування, як-от домен деметилування або метилтрансферази. У певних варіантах здійснення ефекторний домен являє собою домен модифікації ДНК, як-от домен, редагуючий основи. У конкретних варіантах здійснення домен модифікації ДНК являє собою домен, редагуючий нуклеїнові кислоти, який вводить специфічну модифікацію в ДНК, як-от дезаміназний домен. Див., наприклад, [WO 2015/089406; U.S. 2016/0304846]. Домени, редагуючі нуклеїнову кислоту, дезаміназні домени та варіанти Cas9, описані в [WO 2015/089406 і US 2016/0304846], включені в даний документ за допомогою посилання.

Нуклеаза може містити щонайменше один домен, який взаємодіє з гідовою РНК (гРНК). Крім того, нуклеаза може бути спрямована на цільову послідовність за допомогою гРНК. У системах Cas-нуклеаз класу 2 гРНК взаємодіє з нуклеазою, а також з цільовою послідовністю, так що вона скеровує зв'язування з цільовою послідовністю. У деяких варіантах здійснення гРНК забезпечує специфічність для цільового розщеплення, та нуклеаза може бути універсальною і в парі з різними гРНК розщеплювати різні цільові послідовності. Cas-нуклеаза класу 2 може з'єднуватися із каркасною структурою гРНК типів, ортологів та ілюстративних видів, перерахованих вище.

Гідова РНК(гРНК)

У деяких варіантах здійснення цього опису карго для композиції LNP містить щонайменше одну гРНК. гРНК може спрямувати Cas-нуклеазу або Cas-нуклеазу класу 2 до цільової послідовності на молекулі цільової нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах здійснення гРНК зв'язується і забезпечує специфічність розщеплення за допомогою Cas-нуклеази класу 2. У деяких варіантах здійснення гРНК і Cas-нуклеаза можуть утворювати рибонуклепротеїд (РНП), наприклад, комплекс CRISPR/Cas, як-от комплекс CRISPR/Cas9, який може бути доставлений композицією LNP. У деяких варіантах здійснення комплекс CRISPR/Cas може являти собою комплекс CRISPR/Cas9 типу II. У деяких варіантах здійснення комплекс CRISPR/Cas може являти собою комплекс CRISPR/Cas типу V, як-от комплекс Cpf1/ гідова РНК. Cas-нуклеази та споріднені гРНК можуть бути спарені. Каркасні структури гРНК, які зв'язуються з кожною Cas-нуклеазою класу 2, варіюються залежно від конкретної системи CRISPR/Cas.

Терміни «гідова РНК», «гРНК» і просто «гід» використовуються в даному документі взаємозамінно для позначення або crРНК (також відомої як CRISPR РНК), або комбінації crРНК та trРНК (також відомої як tracrРНК). crРНК та trРНК можуть бути зв'язані у вигляді одиночної молекули РНК (одиночна гідова РНК, ogРНК) або у вигляді двох окремих молекул РНК (подвійна гідова РНК, pgРНК). Термін «гідова РНК» або «гРНК» стосується кожного типу. trРНК може бути послідовністю, що зустрічається в природі, або послідовністю trРНК з модифікаціями або варіаціями в порівнянні з послідовностями, що зустрічаються в природі.

Термін «гідова послідовність», який використовується в цьому документі, стосується послідовності в гідовій РНК, яка є комплементарною цільовій послідовності та функціонує для спрямування гідової РНК до цільової послідовності для зв'язування або модифікації (наприклад, розщеплення) РНК-скерованим ДНК-зв'язуючим агентом. «Гідова послідовність»

може також згадуватися як «націлююча послідовність» або «спейсерна послідовність». Гідова послідовність може мати довжину 20 пар основ, наприклад, у випадку *Streptococcus pyogenes* (тобто *Spy Cas9*) та споріднених гомологів/ортологів *Cas9*. Більш короткі або більш довгі послідовності також можуть бути використані в якості гідів, наприклад довжиною 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24 або 25 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність, наприклад, знаходиться в гені або в хромосомі і є комплементарною гідовій послідовності. У деяких варіантах ступінь комплементарності або ідентичності між гідовою послідовністю та цільовою послідовністю, яка їй відповідає, може становити близько 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення гідова послідовність і цільова область можуть бути на 100 % комплементарними або ідентичними. В інших варіантах здійснення гідова послідовність і цільова область можуть містити щонайменше одну розбіжність. Наприклад, гідова послідовність і цільова послідовність можуть містити 1, 2, 3 або 4 розбіжності, причому загальна довжина цільової послідовності становить щонайменше 17, 18, 19, 20 або більше пар основ. У деяких варіантах здійснення гідова послідовність і цільова область можуть містити 1–4 розбіжності, коли гідова послідовність містить щонайменше 17, 18, 19, 20 або більше нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення гідова послідовність і цільова область можуть містити 1, 2, 3 або 4 розбіжності, коли гідова послідовність містить 20 нуклеотидів.

Цільові послідовності для білків *Cas* включають як позитивні, так і негативні ланцюги геномної ДНК (тобто задану послідовність і зворотний комплемент послідовності), оскільки субстрат нуклеїнової кислоти для білка *Cas* являє собою дволанцюгову нуклеїнову кислоту. Відповідно, коли говорять, що гідова послідовність є «комплементарною цільовою послідовністю», слід розуміти, що гідова послідовність може скеровувати гідову РНК для зв'язування зі зворотним комплементом цільової послідовності. Таким чином, в деяких варіантах здійснення, де гідова послідовність зв'язує зворотний комплемент цільової послідовності, цільова послідовність ідентична деяким нуклеотидам цільової послідовності (наприклад, цільової послідовності, яка не містить РАМ), за винятком заміни U на T в гідовій послідовності.

Довжина цільової послідовності може залежати від системи CRISPR/Cas і використовуваних компонентів. Наприклад, різні *Cas*-нуклеази класу 2 з різних видів бактерій мають різні оптимальні довжини націлюючих послідовностей. Відповідно, націлююча послідовність може містити 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50 або більше 50 нуклеотидів в довжину. У деяких варіантах здійснення довжина націлюючої послідовності становить 0, 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів довше або коротше, ніж гідова послідовність із системи CRISPR/Cas, яка зустрічається в природі. У певних варіантах здійснення каркас *Cas*-нуклеази і гРНК походитиме з однієї й тієї самої системи CRISPR/Cas. У деяких варіантах здійснення націлююча послідовність може містити або складатися з 18-24 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення націлююча послідовність може містити або складатися з 19-21 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення націлююча послідовність може містити або складатися з 20 нуклеотидів.

У деяких варіантах здійснення огРНК являє собою «огРНК *Cas9*», здатну опосередкувати РНК-скероване розщеплення ДНК за допомогою білка *Cas9*. У деяких варіантах здійснення огРНК являє собою «огРНК *Crp1*», здатну опосередкувати РНК-скероване розщеплення ДНК за допомогою білка *Crp1*. У певних варіантах здійснення гРНК містить *cr*РНК і *tracr*РНК, достатні для утворення активного комплексу з білком *Cas9* і опосередкування РНК-скерованого розщеплення ДНК. У певних варіантах здійснення гРНК містить *cr*РНК, достатню для утворення активного комплексу з білком *Crp1* і опосередкування РНК-скерованого розщеплення ДНК. Див. [Zetsche 2015].

Певні варіанти здійснення винаходу також забезпечують нуклеїнові кислоти, наприклад касети експресії, які кодують описану в цьому документі гРНК. «Нуклеїнова кислота гідової РНК» використовується в даному документі для позначення гідової РНК (наприклад, огРНК або пгРНК) і касети експресії гідів РНК, яка являє собою нуклеїнову кислоту, яка кодує одну або більше гідових РНК.

У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота може являти собою молекулу ДНК. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, яка кодує *cr*РНК. У деяких варіантах здійснення нуклеотидна послідовність, яка кодує *cr*РНК, містить націлюючу послідовність, фланковувану всією або частиною повторюваної послідовності з системи CRISPR/Cas, яка зустрічається в природі. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, яка кодує *tracr*РНК. У деяких варіантах здійснення *cr*РНК і *tracr*РНК можуть кодуватися двома окремими нуклеїновими кислотами. В

інших варіантах здійснення crPНК і tracrPНК можуть кодуватися однією нуклеїновою кислотою. У деяких варіантах здійснення crPНК і tracrPНК можуть кодуватися протилежними ланцюгами однієї нуклеїнової кислоти. В інших варіантах здійснення crPНК і tracrPНК можуть кодуватися одним і тим самим ланцюгом однієї нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК кодує ogPНК. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК кодує ogPНК Cas9-нуклеази. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК кодує ogPНК нуклеази Cpf1.

Нуклеотидна послідовність, яка кодує гдову PНК, може бути функціонально зв'язана з щонайменше однією транскрипційною або регуляторною контрольною послідовністю, як-от промотор, 3'-НТО або 5'-НТО. В одному прикладі промотор може являти собою промотор tPНК, наприклад, tPНК^{Lys3} або tPНК-химеру. Див. [Mefferd et al., RNA. 2015 21:1683-9; Scherer et al., Nucleic Acids Res. 2007 35: 2620–2628]. У деяких варіантах здійснення промотор може розпізнаватися PНК-полімеразою III (Pol III). Необмежуючі приклади промоторів Pol III також включають промотори U6 і H1. У деяких варіантах здійснення нуклеотидна послідовність, яка кодує гдову PНК, може бути функціонально зв'язана з промотором U6 миші або людини. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК являє собою модифіковану нуклеїнову кислоту. У певних варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК містить модифікований нуклеозид або нуклеотид. У деяких варіантах нуклеїнова кислота гPНК містить 5'-кінцеву модифікацію, наприклад модифікований нуклеозид або нуклеотид для стабілізації та запобігання інтеграції нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК містить дволанцюгову ДНК, що має 5'-кінцеву модифікацію на кожному ланцюзі. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК містить в якості 5'-кінцевої модифікації інвертований дидезокси-Т або інвертований нуклеозид з видаленою азотистою основою або нуклеотид. У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота гPНК містить мітку, як-от біотин, дестіобіотен-TEG, дигоксигенін і флюоресцентні маркери, включаючи, наприклад, FAM, ROX, TAMRA і AlexaFluor.

У деяких варіантах здійснення з системою CRISPR/Cas-нуклеаз може бути використано більше однієї нуклеїнової кислоти гPНК, як-от гPНК. Кожна нуклеїнова кислота гPНК може містити різні націлюючі послідовності, так що система CRISPR/Cas розщеплює більше однієї цільової послідовності. У деяких варіантах здійснення одна або більше гPНК можуть мати однакові або різні властивості, як-от активність або стабільність в комплексі CRISPR/Cas. Якщо використовується більше однієї гPНК, кожна гPНК може кодуватися однією або різними нуклеїновими кислотами гPНК. Промотори, які використовуються для управління експресією більше ніж однією гPНК, можуть бути однаковими або різними.

Модифіковані PНК

У певних варіантах здійснення композиції LNP містять модифіковані PНК.

Модифіковані нуклеозиди або нуклеотиди можуть бути присутніми в PНК, наприклад гPНК або мPНК. гPНК або мPНК, яка містить, наприклад, один або більше модифікованих нуклеозидів або нуклеотидів, називається «модифікованою» PНК для опису присутності одного або більше компонентів або конфігурацій, які не зустрічаються в природі та/або зустрічаються в природі, та які використовуються замість або на додаток до канонічних залишків А, G, C і U. У деяких варіантах здійснення модифікована PНК синтезується з неканонічним нуклеозидом або нуклеотидом, який називається в цьому документі «модифікованим».

Модифіковані нуклеозиди та нуклеотиди можуть включати один або більше з такого: (i) зміна, наприклад заміна одного або обох не зв'язуючих киснів фосфату та/або одного або більше зв'язуючих киснів фосфату в фосфодіестерному зв'язку остова (ілюстративна модифікація остова); (ii) зміна, наприклад заміна компоненту рибозного цукру, наприклад 2'-гідроксилу на рибозному цукрі (ілюстративна модифікація цукру); (iii) повна заміна фосфатного фрагменту «дефосфо» лінкерами (ілюстративна модифікація остова); (iv) модифікація або заміна нуклеїнової основи, яка зустрічається в природі, зокрема неканонічною нуклеїновою основою (ілюстративна модифікація основи); (v) заміна або модифікація рибозофосфатного остову (ілюстративна модифікація остова); (vi) модифікація 3'-кінця або 5'-кінця олігонуклеотиду, наприклад видалення, модифікація або заміна кінцевої фосфатної групи або кон'югація фрагмента, кепа або лінкера (такі модифікації 3'- або 5'-кепа можуть включати в себе модифікацію цукру та/або остову); та (vii) модифікація або заміна цукру (ілюстративна модифікація цукру). Деякі варіанти здійснення містять модифікацію 5'-кінця мPНК, гPНК або нуклеїнової кислоти. Деякі варіанти здійснення містять модифікацію 3'-кінця мPНК, гPНК або нуклеїнової кислоти. Модифікована PНК може містити модифікації 5'-кінця та 3'-кінця. Модифікована PНК може містити один або більше модифікованих залишків в нетермінальних положеннях. У певних варіантах здійснення гPНК містить щонайменше один модифікований

залишок. У певних варіантах здійснення мРНК містить щонайменше один модифікований залишок.

Як використовується в цьому документі, вважається, що перша послідовність «містить послідовність з щонайменше X % ідентичністю» з другою послідовністю, якщо вирівнювання першої послідовності з другою послідовністю демонструє, що X % або більше з положень у другій послідовності повністю відповідають першій послідовності. Наприклад, послідовність AAGA містить послідовність з 100 % -ою ідентичністю послідовності AAG, оскільки вирівнювання надасть 100 % -вої ідентичності в тому сенсі, що є збіги для всіх трьох положень другої послідовності. Відмінності між РНК і ДНК (зазвичай обмін уридину на тимідин або навпаки) і присутність нуклеозидних аналогів, як-от модифіковані уридини, не сприяють відмінностям в ідентичності або комплементарності серед полінуклеотидів, оскільки відповідні нуклеотиди (як-от тимідин, уридин або модифікований уридин) мають один і той самий комплемент (наприклад, аденозин для всіх з тимідину, уридину або модифікованого уридину; іншим прикладом є цитозин і 5-метилцитозин, обидва з яких містять в якості комплементарної основи гуанозин або модифікований гуанозин). Так, наприклад, послідовність 5'-AXG, де X являє собою будь-який модифікований уридин, як-от псевдоуридин, N1-метилпсевдоуридин або 5-метоксидуридин, вважається на 100 % ідентичним AUG, оскільки обидва вони повністю комплементарні одній і тій самій послідовності (5'-CAU). Прикладами алгоритмів вирівнювання є алгоритми Сміта-Вотермана та Нідлман-Вунша, які добре відомі в даній області техніки. Фахівцю в даній області техніки буде зрозуміло, який алгоритм вибрати і які налаштування параметрів підходять для даної пари послідовностей, які мають бути вирівняні; для послідовностей загалом однакової довжини та очікуваної ідентичності >50 % для амінокислот або >75 % для нуклеотидів, як правило, підходить алгоритм Нідлман-Вунша зі стандартними налаштуваннями інтерфейсу алгоритму Нідлман-Вунша, який надається EBI на веб-сервері www.ebi.ac.uk.

мРНК

У деяких варіантах здійснення композиція або склад, розкриті в цьому документі, містять мРНК, яка містить відкриту рамку читування (BP3), що кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, як-от Cas-нуклеаза або Cas-нуклеаза класу 2, як описано в цьому документі. У деяких варіантах здійснення надається, використовується або вводиться мРНК, яка містить BP3, що кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, як-от Cas-нуклеаза або Cas-нуклеаза класу 2. У деяких варіантах здійснення BP3, яка кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, являє собою «модифіковану BP3 РНК-скерованого ДНК-зв'язуючого агента» або просто «модифіковану BP3», які використовуються для короткого позначення того, що BP3 модифікована одним або більше з таких способів: (1) модифікована BP3 має вміст уридину в діапазоні від мінімального вмісту уридину до 150 % від мінімального вмісту уридину; (2) модифікована BP3 має вміст уридинового динуклеотиду в діапазоні від мінімального вмісту уридинового динуклеотиду до 150 % від мінімального вмісту уридинового динуклеотиду; (3) модифікована BP3 щонайменше на 90 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66; (4) модифікована BP3 складається з набору кодонів, з яких щонайменше 75 % кодонів є кодоном(ами) з мінімальним вмістом уридинів для цієї амінокислоти, наприклад кодоном(ами) з найменшою кількістю уридинів (зазвичай 0 або 1, за винятком кодону для фенілаланіну, причому цей кодон з мінімальним вмістом уридинів має 2 уридини); або (5) модифікована BP3 містить щонайменше один модифікований уридин. У деяких варіантах здійснення модифікована BP3 модифікується щонайменше двома, трьома або чотирма з вищезгаданих способів. У деяких варіантах здійснення модифікована BP3 містить щонайменше один модифікований уридин і модифікована щонайменше одним, двома, трьома або всіма способами з (1)–(4), описаними вище.

«Модифікований уридин» використовується в цьому документі для позначення нуклеозиду, відмінного від тимідину, з тими самими акцепторами водневих зв'язків, що і уридин, і однією або більше структурними відмінностями від уридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою заміщений уридин, тобто уридин, в якому один або більше непротонних замісників (наприклад, алкокси, як-от метокси) займає місце протона. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою псевдоуридин. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою заміщений псевдоуридин, тобто псевдоуридин, в якому один або більше непротонних замісників (наприклад, алкіл, як-от метил) займає місце протона. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою будь-який із заміщеного уридину, псевдоуридину або заміщеного псевдоуридину.

У контексті цього документа «положення уридину» стосується положення в полінуклеотиді, яке займає уридин або модифікований уридин. Так, наприклад, полінуклеотид, в якому «100 %

- положень уридину являють собою модифіковані уридины», містить модифікований уридин в кожному положенні, яке було б уридином у звичайній РНК (де всі основи є стандартними основами А, U, С або G) тієї самої послідовності. Якщо не вказано інше, U в полінуклеотидній послідовності з таблиці послідовностей або переліку послідовностей, включених до цього опису
- 5 або супроводжуючих його, може являти собою уридин або модифікований уридин.

Таблиця 1

Кодони з мінімальним вмістом уридину

	Амінокислота	Кодон з мінімальним вмістом уридину
A	Аланін	GCA або GCC, або GCG
G	Гліцин	GGA або GGC, або GGG
V	Валін	GUC або GUA, або GUG
D	Аспарагінова кислота	GAC
E	Глутамінова кислота	GAA або GAG
I	Ізолейцин	AUC або AUA, або AUG
T	Треонін	ACA або ACC, або ACG
N	Аспарагін	AAC
K	Лізін	AAG або AAA
S	Серин	AGC
R	Аргінін	AGA або AGG
L	Лейцин	CUG або CUA, або CUC
P	Пролін	CCG або CCA, або CCC
H	Гістидин	CAC або CAA, або CAG
Q	Глутамін	CAG або CAA
F	Фенілаланін	UUC
Y	Тирозин	UAC
C	Цистеїн	UGC
W	Триптофан	UGG
M	Метіонін	AUG

- У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікована ВРЗ може складатися з набору кодонів, з яких щонайменше 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % або 100 % кодонів є кодонами, перерахованими в таблиці кодонів з мінімальним вмістом уридину. У будь-якому з
- 10 вищезазначених варіантів здійснення модифікована ВРЗ може містити послідовність з щонайменше 90 %, 95 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичністю з будь-якою з SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

- У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікована ВРЗ може містити послідовність з щонайменше 90 %, 95 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичністю з будь-якою з SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.
- 15

- У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікована ВРЗ може мати вміст уридину в діапазоні від її мінімального вмісту уридину до 150 %, 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % або 101 % від мінімального вмісту уридину.
- 20

- У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікована ВРЗ може мати вміст уридинового динуклеотиду в діапазоні від її мінімального вмісту уридинового динуклеотиду до 150 %, 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % або 101 % від мінімального вмісту уридинового динуклеотиду.
- 25

- У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікована ВРЗ може містити модифікований уридин щонайменше в одному, безлічі або в усіх положеннях уридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою уридин, модифікований в положенні 5, наприклад, галогеном, метилом або етилом. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою псевдоуридин, модифікований в положенні 1, наприклад, галогеном, метилом або етилом. Модифікований уридин може являти собою, наприклад, псевдоуридин, N1-метил-псевдоуридин, 5-метоксиуридин, 5-йодоуридин або їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою 5-метоксиуридин. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою псевдоуридин. У деяких варіантах здійснення
- 30

модифікований уридин являє собою N1-метил-псевдоуридин. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію псевдоуридину та N1-метилпсевдоуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію псевдоуридину та 5-метоксиуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію N1-метилпсевдоуридину та 5-метоксиуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію 5-йодоуридину та N1-метилпсевдоуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію псевдоуридину та 5-йодоуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію 5-йодоуридину та 5-метоксиуридину.

У деяких варіантах щонайменше 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % або 100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою модифіковані уридини. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою модифіковані уридини, наприклад, 5-метоксиуридин, 5-йодоуридин, N1-метилпсевдоуридин, псевдоуридин або їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою 5-метоксиуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою псевдоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою N1-метилпсевдоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою 5-йодоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою 5-метоксиуридин, а решта являють собою N1-метилпсевдоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в мРНК згідно з описом являють собою 5-йодоуридин, а решта являють собою N1-метилпсевдоуридин.

У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікована ВРЗ може мати знижений вміст уридинового динуклеотиду, як-от мінімально можливий вміст уридинового динуклеотиду (UU), наприклад ВРЗ, в якій (а) використовується кодон з мінімальним вмістом уридину (як обговорювалося вище) в кожному положенні та (б) кодує ту саму амінокислотну послідовність, що й дана ВРЗ. Вміст уридинового динуклеотиду (UU) може бути виражений в абсолютних одиницях у вигляді суми динуклеотидів UU в ВРЗ або на основі частоти у вигляді відсоткової частки положень, які займають уридини в уридинових динуклеотидах (наприклад, AUUAU матиме вміст уридинового динуклеотиду 40 %, тому що 2 з 5 положень займають уридини уридинового динуклеотиду). Модифіковані залишки уридину вважаються еквівалентними уридинам з метою оцінки мінімального вмісту уридинових динуклеотидів.

У деяких варіантах здійснення мРНК містить щонайменше одну нетрансльовану послідовність (НТО) з експресованою мРНК ссавця, як-от конститутивно експресована мРНК. мРНК вважається конститутивно експресованою у ссавця, якщо вона безперервно транскрибується щонайменше в одній тканині здорового дорослого ссавця. У деяких варіантах здійснення мРНК містить 5'-НТО, 3'-НТО або 5' та 3'-НТО з експресованою РНК ссавця, як-от конститутивно експресована мРНК ссавця. мРНК актину являє собою приклад конститутивно експресованої мРНК.

У деяких варіантах здійснення мРНК містить щонайменше одну НТО з 17-гідроксистероїд-бета-дегідрогенази 4 (HSD17B4 або HSD), наприклад, 5'-НТО з HSD. У деяких варіантах здійснення мРНК містить щонайменше одну НТО з мРНК глобіну, наприклад мРНК альфа-глобіну людини (HBA), мРНК бета-глобіну людини (HBB) або мРНК бета-глобіну *Xenopus laevis* (XBG). У деяких варіантах здійснення мРНК містить 5'-НТО, 3'-НТО або 5' та 3'-НТО з мРНК глобіну, як-от HBA, HBB або XBG. У деяких варіантах здійснення мРНК містить 5'-НТО з бичачого гормону росту, цитомегаловірусу (CMV), мишачого Hba-a1, HSD, гену альбуміну, HBA, HBB або XBG. У деяких варіантах здійснення мРНК містить 3'-НТО з бичачого гормону росту, цитомегаловірусу, мишачого Hba-a1, HSD, гену альбуміну, HBA, HBB або XBG. У деяких варіантах здійснення мРНК містить 5'- та 3'-НТО з бичачого гормону росту, цитомегаловірусу, мишачого Hba-a1, HSD, гену альбуміну, HBA, HBB, XBG, білка теплового шоку 90 (Hsp90), гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH), бета-актину, альфа-тубуліну, пухлинного білку (p53) або рецептора епідермального фактора росту (EGFR).

У деяких варіантах здійснення мРНК містить 5'- та 3'-НТО, які походять з одного і того самого джерела, наприклад, конститутивно експресованої мРНК, наприклад, актину, альбуміну або глобіну, як-от НВА, НВВ або ХВГ.

У деяких варіантах здійснення мРНК не містить 5'-НТО, наприклад, немає жодних додаткових нуклеотидів між 5'-кепом і старт-кодоном. У деяких варіантах здійснення мРНК містить послідовність Козак (описану нижче) між 5'-кепом і старт-кодоном, але не має жодного додаткового 5'-НТО. У деяких варіантах здійснення мРНК не містить 3'-НТО, наприклад, немає жодних додаткових нуклеотидів між стоп-кодоном і полі(А)-хвостом.

У деяких варіантах здійснення мРНК містить послідовність Козак. Послідовність Козак може впливати на ініціацію трансляції та загальний вихід поліпептиду, трансльованого з мРНК. Послідовність Козак містить кодон метіоніну, який може функціонувати в якості старт-кодону. Мінімальна послідовність Козак являє собою NNNRUGN, де щонайменше одне з такого є істинним: перший N являє собою А або G, а другий N являє собою G. У контексті нуклеотидної послідовності R означає пурин (А або G). У деяких варіантах здійснення послідовність Козак являє собою RNNRUGN, NNNRUGG, RNNRUGG, RNNAUGN, NNNAUGG або RNNAUGG. У деяких варіантах здійснення послідовність Козак має вигляд gccRUGg з нульовою розбіжністю або максимально з однією або двома розбіжностями з положеннями в нижньому регістрі. У деяких варіантах здійснення послідовність Козак має вигляд gccAUGg з нульовою розбіжністю або максимально з однією або двома розбіжностями з положеннями в нижньому регістрі. У деяких варіантах здійснення послідовність Козак має вигляд gccRccAUGG з нульовою розбіжністю або максимально з однією, двома або трьома розбіжностями з положеннями в нижньому регістрі. У деяких варіантах здійснення послідовність Козак має вигляд gccAccAUG з нульовою розбіжністю або максимально з однією, двома, трьома або чотирма розбіжностями з положеннями в нижньому регістрі. У деяких варіантах здійснення послідовність Козак являє собою GCCACCAUG. У деяких варіантах здійснення послідовність Козак має вигляд gccgccRccAUGG з нульовою розбіжністю або максимально з однією, двома, трьома або чотирма розбіжностями з положеннями в нижньому регістрі.

У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 43, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 43 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 44, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 44 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 56, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 56 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 57, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 57 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 58, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 58 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 59, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 59 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 60, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 60 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ

будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

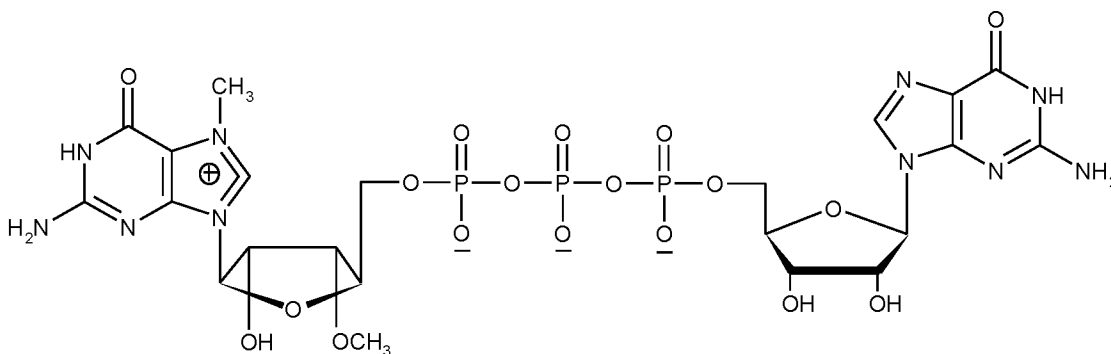
У деяких варіантах здійснення мРНК, що містить ВРЗ, кодує РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент, містить послідовність, яка щонайменше на 90 % ідентична з SEQ ID NO: 61, причому необов'язково ВРЗ SEQ ID NO: 61 (тобто SEQ ID NO: 4) заміщена альтернативною ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

У деяких варіантах здійснення мРНК містить альтернативну ВРЗ будь-якої з SEQ ID NO: 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66.

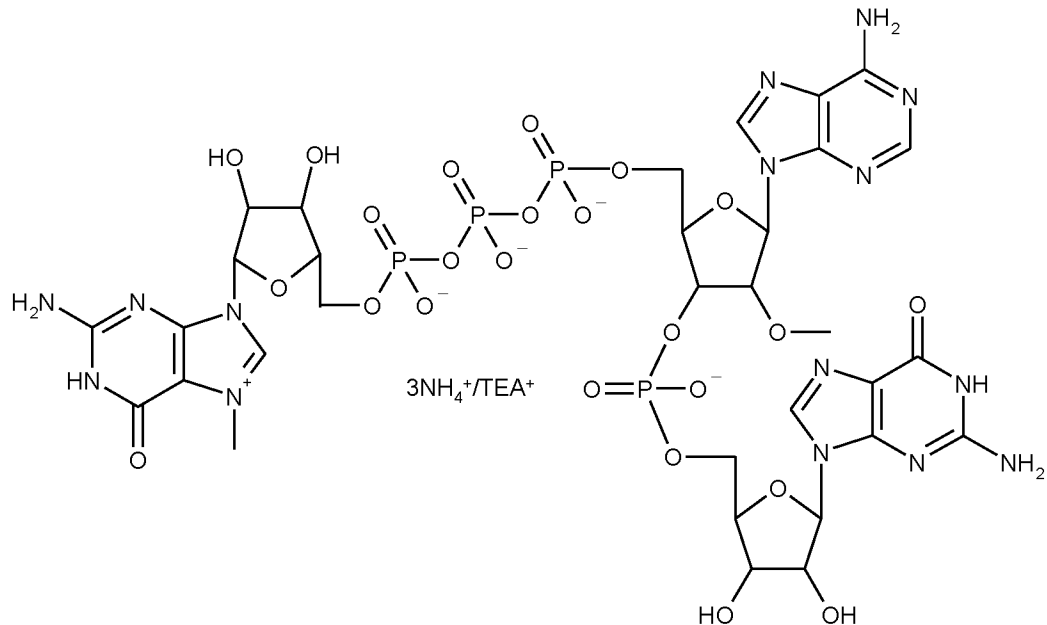
У деяких варіантах здійснення ступінь ідентичності з необов'язково заміщеними послідовностями SEQ ID NO: 43, 44 або 56–61 становить 95 %. У деяких варіантах здійснення ступінь ідентичності з необов'язково заміщеними послідовностями SEQ ID NO: 43, 44 або 56–61 становить 98 %. У деяких варіантах здійснення ступінь ідентичності з необов'язково заміщеними послідовностями SEQ ID NO: 43, 44 або 56–61 становить 99 %. У деяких варіантах здійснення ступінь ідентичності з необов'язково заміщеними послідовностями SEQ ID NO: 43, 44 або 56–61 становить 100 %.

У деяких варіантах здійснення мРНК, описана в даному документі, містить 5'-кеп, як-от кеп 0, кеп 1 або кеп 2. Як правило, 5'-кеп являє собою 7-метилгуаніновий рибонуклеотид (який може бути додатково модифікований, як обговорюється нижче, наприклад, відносно ARCA), зв'язаний через 5'-трифосфат з положенням 5' першого нуклеотиду 5'-3' ланцюга мРНК, тобто першого кеп-проксимального нуклеотиду. У кепі 0 рибози першого та другого кеп-проксимальних нуклеотидів мРНК містять 2'-гідроксил. У кепі 1 рибози першого та другого транскрибованих нуклеотидів мРНК містять 2'-метокси та 2'-гідроксил, відповідно. У кепі 2 рибози першого та другого кеп-проксимальних нуклеотидів мРНК містять 2'-метокси. Див., наприклад, [Katibah et al. (2014) *Proc Natl Acad Sci USA* 111(33):12025-30; Abbas et al. (2017) *Proc Natl Acad Sci USA* 114(11): E2106-E2115]. Більшість ендегенних мРНК вищих еукаріот, включаючи мРНК ссавців, як-от мРНК людини, містять кеп 1 або кеп 2. Кеп 0 та інші кеп-структури, відмінні від кеп 1 і кеп 2, можуть бути імуногенними для ссавців, як-от люди, через розпізнавання як «чужі» компонентами вродженої імунної системи, як-от IFIT-1 та IFIT-5, що може призводити до підвищених рівнів цитокінів, включаючи інтерферон I типу. Компоненти вродженої імунної системи, як IFIT-1 та IFIT-5, можуть також конкурувати з eIF4E за зв'язування мРНК з кепом, відмінним від кеп 1 або кеп 2, потенційно інгібуючи трансляцію мРНК.

Кеп може бути включений під час транскрипції. Наприклад, ARCA (аналог кеп-структури з правильною орієнтацією; Thermo Fisher Scientific, кат. № AM8045) являє собою аналог кеп 0, що містить 7'-метилгуанін 3'-метокси-5'-трифосфат, зв'язаний з положенням 5' гуанінового рибонуклеотиду, який може бути включений *in vitro* в транскрипт під час ініціації. ARCA призводить до кеп-структури кеп 0, в якій положення 2' першого кеп-проксимального нуклеотиду являє собою гідроксил. Див., наприклад, [Stepinski et al., (2001) "Synthesis and properties of mRNAs containing the novel 'anti-reverse' cap analogs 7-methyl(3'-O-methyl)GpppG and 7-methyl(3'-deoxy)GpppG," *RNA* 7: 1486-1495]. Структура ARCA наведена нижче.



CleanCap™ AG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG; TriLink Biotechnologies, кат. № N-7113) або CleanCap™ GG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG; TriLink Biotechnologies, кат. № N-7133) можуть використовуватися для забезпечення структури кеп 1 під час транскрипції. 3'-О-метильовані версії CleanCap™ AG та CleanCap™ GG також доступні від TriLink Biotechnologies як кат. № N-7413 і N-7433, відповідно. Структура CleanCap™ AG наведена нижче.



Альтернативно, кеп може бути доданий до РНК після транскрипції. Наприклад, кепуючий фермент вірусу вісповакцини є комерційно доступним [New England Biolabs, кат. № M2080S] та має активності РНК-трифосфатази та гуанілілтрансферази, які забезпечуються його субодиницею D1, і гуанінметилтрансферази, яка забезпечується його субодиницею D12. Тому він може додавати 7-метилгуанін до РНК, так що утворюється кеп 0, в присутності S-аденозилметіонін та GTP. Див., наприклад, [Guo, P. and Moss, B. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 4023-4027; Mao, X. and Shuman, S. (1994) J. Biol. Chem. 269, 24472-24479].

У деяких варіантах здійснення мРНК додатково містить поліаденіловий (полі(A)) хвіст. У деяких варіантах здійснення полі(A)-хвіст містить щонайменше 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 або 100 аденінів, необов'язково до 300 аденінів. У деяких варіантах здійснення полі(A)-хвіст містить 95, 96, 97, 98, 99 або 100 аденінових нуклеотидів. У деяких випадках полі(A)-хвіст «переривається» одним або більше неаденіновими нуклеотидними «якорями» в одному або більше місцях усередині полі(A)-хвоста. Полі(A)-хвости можуть містити щонайменше 8 послідовних аденінових нуклеотидів, але також можуть містити один або більше неаденінових нуклеотидів. Термін «неаденінові нуклеотиди», який використовується в цьому документі, стосується будь-яких природних або таких, що не зустрічаються в природі, нуклеотидів, які не містять аденін. Гуанінові, тимінові та цитозинові нуклеотиди є прикладами неаденінових нуклеотидів. Таким чином, полі(A)-хвости в мРНК, описаній в цьому документі, можуть містити послідовні аденінові нуклеотиди, розташовані на 3'-кінці відносно нуклеотидів, які кодують РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент або послідовність, яка становить інтерес. У деяких випадках полі-A-хвости на мРНК містять непослідовні аденіннуклеотиди, розташовані на 3'-кінці відносно нуклеотидів, які кодують РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент або послідовність, яка становить інтерес, причому неаденінові нуклеотиди переривають аденінові нуклеотиди з регулярними або нерегулярно розташованими інтервалами.

У деяких варіантах здійснення мРНК додатково містить поліаденіловий (полі(A)) хвіст. У деяких варіантах здійснення полі(A)-хвіст містить щонайменше 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 або 100 аденінів, необов'язково до 300 аденінів. У деяких варіантах здійснення полі(A)-хвіст містить 95, 96, 97, 98, 99 або 100 аденінових нуклеотидів. У деяких випадках полі(A)-хвіст «переривається» одним або більше неаденіновими нуклеотидними «якорями» в одному або більше місцях усередині полі(A)-хвоста. Полі(A)-хвости можуть містити щонайменше 8 послідовних аденінових нуклеотидів, але також можуть містити один або більше неаденінових нуклеотидів. Термін «неаденінові нуклеотиди», який використовується в цьому документі, стосується будь-яких природних або таких, що не зустрічаються в природі, нуклеотидів, які не містять аденін. Гуанінові, тимінові та цитозинові нуклеотиди є прикладами неаденінових нуклеотидів. Таким чином, полі(A)-хвости в мРНК, описаній в цьому документі, можуть містити послідовні аденінові нуклеотиди, розташовані на 3'-кінці відносно нуклеотидів, які кодують РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент або послідовність, яка становить інтерес. У деяких випадках полі-A-хвости на мРНК містять непослідовні аденіннуклеотиди, розташовані на 3'-кінці відносно нуклеотидів, які кодують РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент або послідовність, яка

становить інтерес, причому неаденінові нуклеотиди переривають аденінові нуклеотиди з регулярними або нерегулярно розташованими інтервалами.

У деяких варіантах здійснення один або більше неаденінових нуклеотидів розташовані так, щоб переривати послідовні аденінові нуклеотиди, так що полі(А)-зв'язуючий білок може зв'язуватися з цілим рядом послідовних аденінових нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення один або більше неаденінових нуклеотидів знаходяться після щонайменше 8, 9, 10, 11 або 12 послідовних аденінових нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення один або більше неаденінових нуклеотидів знаходяться після щонайменше 8–50 послідовних аденінових нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення один або більше неаденінових нуклеотидів знаходяться після щонайменше 8–100 послідовних аденінових нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення неаденіновий нуклеотид знаходиться після одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести або семи аденінових нуклеотидів і супроводжується щонайменше 8 послідовними аденіновими нуклеотидами.

Полі(А)-хвіст може містити одну послідовність послідовних аденінових нуклеотидів, за якими йдуть один або більше неаденінових нуклеотидів, за якими, необов'язково, йдуть додаткові аденінові нуклеотиди.

У деяких варіантах здійснення полі(А)-хвіст має або містить один неаденіновий нуклеотид або одну послідовну вставку з 2–10 неаденінових нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення неаденіновий(і) нуклеотид(и) знаходяться після щонайменше 8, 9, 10, 11 або 12 послідовних аденінових нуклеотидів. У деяких випадках один або більше неаденінових нуклеотидів розташовані після щонайменше 8–50 послідовних аденінових нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення один або більше неаденінових нуклеотидів розташовані після щонайменше 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 або 50 послідовних аденінових нуклеотидів.

У деяких варіантах здійснення неаденіновий нуклеотид являє собою гуанін, цитозин або тимін. У деяких варіантах здійснення неаденіновий нуклеотид являє собою гуаніновий нуклеотид. У деяких варіантах здійснення неаденіновий нуклеотид являє собою цитозиновий нуклеотид. У деяких варіантах здійснення неаденіновий нуклеотид являє собою тиміновий нуклеотид. У деяких випадках, коли присутні більше одного неаденінового нуклеотиду, неаденіновий нуклеотид може бути вибраний з: а) гуанінових і тимінових нуклеотидів; б) гуанінових і цитозинових нуклеотидів; с) тимінових і цитозинових нуклеотидів; або d) гуанінових, тимінових і цитозинових нуклеотидів. Ілюстративний полі(А)-хвіст, що містить неаденінові нуклеотиди, представлений як SEQ ID NO: 62.

У деяких варіантах здійснення мРНК очищають. У деяких варіантах здійснення мРНК очищають з використанням способу осадження (наприклад, осадження LiCl, осадження спиртом або еквівалентного способу, наприклад, як описано в цьому документі). У деяких варіантах здійснення мРНК очищають з використанням способу на основі хроматографії, як-от спосіб на основі ВЕРХ, або еквівалентний спосіб (наприклад, як описано в цьому документі). У деяких варіантах здійснення мРНК очищають з використанням як способу осадження (наприклад, осадження LiCl), так і способу на основі ВЕРХ.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна гРНК запропонована в комбінації з мРНК, описаної в цьому документі. У деяких варіантах здійснення гРНК запропонована у вигляді молекули, окремої від мРНК. У деяких варіантах здійснення гРНК запропонована як частина, як-от частина НТО мРНК, описаної в цьому документі.

Хімічно модифікована гРНК

У деяких варіантах здійснення гРНК є хімічно модифікованою. гРНК, яка містить один або більше модифікованих нуклеозидів або нуклеотидів, називається «модифікованою» гРНК або «хімічно модифікованою» гРНК для опису присутності одного або більше компонентів або конфігурацій, які не зустрічаються в природі та/або зустрічаються в природі, та які використовуються замість або на додаток до канонічних залишків А, G, C і U. У деяких варіантах здійснення модифікована гРНК синтезується з неканонічним нуклеозидом або нуклеотидом, який називається в цьому документі «модифікованим». Модифіковані нуклеозиди та нуклеотиди можуть включати один або більше з такого: (i) зміна, наприклад заміна одного або обох не зв'язуючих киснів фосфату та/або одного або більше зв'язуючих киснів фосфату в фосфодіестерному зв'язку остова (ілюстративна модифікація остова); (ii) зміна, наприклад заміна компоненту рибозного цукру, наприклад 2'-гідроксилу на рибозному цукрі (ілюстративна модифікація цукру); (iii) повна заміна фосфатного фрагменту «дефосфо» лінкерами (ілюстративна модифікація остова); (iv) модифікація або заміна нуклеїнової основи, яка зустрічається в природі, зокрема неканонічною нуклеїновою основою (ілюстративна модифікація основи); (v) заміна або модифікація рибозофосфатного остову (ілюстративна

модифікація остова); (vi) модифікація 3'-кінця або 5'-кінця олігонуклеотиду, наприклад видалення, модифікація або заміна кінцевої фосфатної групи або кон'югація фрагмента, кепи або лінкера (такі модифікації 3'- або 5'-кепи можуть включати в себе модифікацію цукру та/або остову); та (vii) модифікація або заміна цукру (ілюстративна модифікація цукру).

У деяких варіантах здійснення гРНК містить модифікований уридин в деяких або в усіх положеннях уридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою уридин, модифікований в положенні 5, наприклад, галогеном або C1-C6 алкокси. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою псевдоуридин, модифікований в положенні 1, наприклад, C1-C6 алкілом. Модифікований уридин може являти собою, наприклад, псевдоуридин, N1-метил-псевдоуридин, 5-метоксиуридин, 5-йодоуридин або їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою 5-метоксиуридин. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою 5-йодоуридин. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою N1-метил-псевдоуридин. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію псевдоуридину та N1-метилпсевдоуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію псевдоуридину та 5-метоксиуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію N1-метилпсевдоуридину та 5-метоксиуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію 5-йодоуридину та N1-метилпсевдоуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію псевдоуридину та 5-йодоуридину. У деяких варіантах здійснення модифікований уридин являє собою комбінацію 5-йодоуридину та 5-метоксиуридину.

У деяких варіантах щонайменше 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % або 100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою модифіковані уридини. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою модифіковані уридини, наприклад, 5-метоксиуридин, 5-йодоуридин, N1-метилпсевдоуридин, псевдоуридин або їхню комбінацію. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою 5-метоксиуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою псевдоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою N1-метилпсевдоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою 5-йодоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою 5-метоксиуридин, а решта являють собою N1-метилпсевдоуридин. У деяких варіантах здійснення 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 % або 90-100 % положень уридину в гРНК згідно з описом являють собою 5-йодоуридин, а решта являють собою N1-метилпсевдоуридин.

Хімічні модифікації, як-от перераховані вище, можуть бути об'єднані для отримання модифікованих гРНК, що містять нуклеозиди і нуклеотиди (всі разом іменовані «залишки»), які можуть мати дві, три, чотири або більше модифікацій. Наприклад, модифікований залишок може мати модифікований цукор і модифіковану нуклеїнову основу. У деяких варіантах здійснення кожна основа гРНК модифікована, наприклад всі основи мають модифіковану фосфатну групу, як-от фосфоротіоатна група. У певних варіантах здійснення всі або по суті всі фосфатні групи молекули гРНК замінені фосфоротіоатними групами. У деяких варіантах здійснення модифіковані гРНК містять щонайменше один модифікований залишок на 5'-кінці РНК або поблизу нього. У деяких варіантах здійснення модифіковані гРНК містять щонайменше один модифікований залишок на 3'-кінці РНК або поблизу нього.

У деяких варіантах здійснення гРНК містить один, два, три або більше модифікованих залишків. У деяких варіантах здійснення щонайменше 5 % (наприклад, щонайменше 5 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або 100 %) положень у модифікованій гРНК являють собою модифіковані нуклеозиди або нуклеотиди.

Немодифіковані нуклеїнові кислоти можуть бути піддані деградації, наприклад, внутрішньоклітинними нуклеазами або нуклеазами, виявленими в сироватці. Наприклад, нуклеази можуть гідролізувати фосфодіетерні зв'язки нуклеїнових кислот. Відповідно, в одному аспекті гРНК, описані в цьому документі, можуть містити один або більше модифікованих нуклеозидів або нуклеотидів, наприклад, для надання стабільності до внутрішньоклітинних або сироваткових нуклеаз. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі модифіковані молекули гРНК можуть викликати знижену вроджену імунну відповідь при введенні в популяцію клітин як *in vivo*, так і *ex vivo*. Термін «вроджена імунна відповідь» включає клітинну відповідь на екзогенні нуклеїнові кислоти, включаючи одноланцюгові нуклеїнові кислоти, який включає індукцію експресії та вивільнення цитокінів, особливо інтерферонів, і загибель клітин.

У деяких варіантах здійснення модифікації остова фосфатна група модифікованого залишку може бути модифікована шляхом заміни одного або більше атомів кисню іншим замісником. Крім того, модифікований залишок, наприклад модифікований залишок, присутній в модифікованій нуклеїновій кислоті, може включати повну заміну немодифікованої фосфатної групи модифікованою фосфатною групою, як описано в цьому документі. У деяких варіантах здійснення модифікація фосфатного остова може включати в себе зміни, які призводять або до незарядженого лінкеру, або до зарядженого лінкеру з несиметричним розподілом заряду.

Приклади модифікованих фосфатних груп включають фосфоротіоат, фосфороселенати, боранофосфати, боранофосфатні естери, гідрофосфонати, фосфороамідати, алкіл- або арилфосфонати та фосфотриестери. Атом фосфору в немодифікованій фосфатній групі є ахіральним. Однак заміна одного з немісткових атомів кисню на один із зазначених вище атомів або груп атомів може зробити атом фосфору хіральним. Стереогенний атом фосфору може мати або конфігурацію R (в цьому документі Rp), або конфігурацію S (в цьому документі Sp). Остов також можна модифікувати шляхом заміни місткового кисню (тобто кисню, який зв'язує фосфат з нуклеозидом) на азот (місткові фосфороамідати), сірку (місткові фосфоротіоати) і вуглець (місткові метиленфосфонати). Заміна може відбуватися або в лінкерному кисні, або в обох лінкерних киснях.

У деяких модифікаціях остова фосфатна група може бути замінена сполучними групами, які не містять фосфор. У деяких варіантах здійснення заряджена фосфатна група може бути замінена нейтральним фрагментом. Приклади фрагментів, які можуть замінити фосфатну групу, можуть включати, без обмеження, наприклад, метилфосфонат, гідроксиамін, силоксан, карбонат, карбоксиметил, карбонат, амід, тіоетер, етиленоксидний лінкер, сульфонат, сульфонамід, тіоформацеталь, формацеталь, оксим, метиленіміно, метиленметиленіміно, метиленгідрозо, метилендиметилгідрозо та метиленоксиметиленіміно.

Матрична нуклеїнова кислота

Композиції та способи, описані в цьому документі, можуть включати матричну нуклеїнову кислоту. Матриця може бути використана для зміни або вставки послідовності нуклеїнової кислоти в цільовий сайт для Cas-нуклеази або біля нього. У деяких варіантах здійснення способи включають введення матриці в клітину. У деяких варіантах здійснення може бути запропонована одна матриця. В інших варіантах здійснення можуть бути запропоновані дві або більше матриць, так що редагування може відбуватися на двох або більше цільових сайтах. Наприклад, можуть бути запропоновані різні матриці для редагування одного гена в клітині або двох різних генів в клітині.

У деяких варіантах здійснення матриця може використовуватися в гомологічній рекомбінації. У деяких варіантах здійснення гомологічна рекомбінація може призводити до інтеграції послідовності матриці або частини послідовності матриці в молекулу цільової нуклеїнової кислоти. В інших варіантах здійснення матриця може бути використана в спрямованій гомологією репарації, яка включає впровадження ланцюга ДНК в сайті розщеплення в нуклеїновій кислоті. У деяких варіантах здійснення спрямована гомологією репарація може призводити до включення послідовності матриці в відредаговану молекулу цільової нуклеїнової кислоти. У ще інших варіантах здійснення матриця може використовуватися при редагуванні генів, опосередкованому негомологічним з'єднанням кінців. У деяких варіантах здійснення послідовність матриці не має подібності до послідовності нуклеїнової кислоти біля сайту розщеплення. У деяких варіантах здійснення включені матриця або частина послідовності матриці. У деяких варіантах здійснення матриця містить фланкуючі послідовності інвертованих кінцевих повторів (ITR).

У деяких варіантах здійснення матриця може містити перше плече гомології та друге плече гомології (також звані першою та другою нуклеотидною послідовністю), які комплементарні послідовностям, розташованим в прямому та зворотному напрямку від сайту розщеплення, відповідно. Коли матриця містить два плеча гомології, кожне плече може мати однакову

довжину або різні довжини, і послідовність між плечима гомології може бути практично аналогічною або ідентичною цільовій послідовності між плечима гомології, або вона може бути абсолютно неспорідненою. У деяких варіантах здійснення ступінь комплементарності або відсоток ідентичності між першою нуклеотидною послідовністю на матриці та послідовністю в
 5 прямому напрямку від сайту розщеплення і між другою нуклеотидною послідовністю на матриці та послідовністю в зворотному напрямку від сайту розщеплення може забезпечувати гомологічну рекомбінацію, як-от, наприклад, гомологічна рекомбінація високої точності між матрицею та молекулою цільової нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах здійснення ступінь комплементарності може становити близько 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90
 10 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення ступінь комплементарності може становити близько 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення ступінь комплементарності може становити щонайменше 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення ступінь комплементарності може становити 100 %. У деяких варіантах здійснення відсоток ідентичності може становити близько 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення відсоток ідентичності може становити близько 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення відсоток ідентичності може становити щонайменше 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення відсоток ідентичності може становити 100 %.

У деяких варіантах здійснення послідовність матриці може відповідати, містити або
 20 складатися з ендегенної послідовності цільової клітини. Вона також може або альтернативно відповідати, містити або складатися з екзогенної послідовності цільової клітини. Термін «ендегенна послідовність», який використовується в цьому документі, стосується послідовності, яка є нативною для клітини. Термін «екзогенна послідовність» стосується послідовності, яка не є нативною для клітини, або послідовності, чиє нативне розташування в геномі клітини знаходиться в іншому місці. У деяких варіантах здійснення ендегенна послідовність може
 25 являти собою геномну послідовність клітини. У деяких варіантах здійснення ендегенна послідовність може являти собою хромосомну або позахромосомну послідовність. У деяких варіантах здійснення ендегенна послідовність може являти собою плазмідну послідовність клітини. У деяких варіантах здійснення послідовність матриці може бути по суті ідентичною частині ендегенної послідовності в клітині в сайті розщеплення або близько, але містити щонайменше одну нуклеотидну зміну. У деяких варіантах здійснення редагування розщепленої молекули цільової нуклеїнової кислоти за допомогою матриці може призводити до мутації, яка
 30 включає вставку, делецію або заміну одного або більше нуклеотидів молекули цільової нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах здійснення мутація може призводити до однієї або більше амінокислотних змін в білку, який експресується геном, що містить цільову послідовність. У деяких варіантах здійснення мутація може призводити до однієї або більше нуклеотидних змін в РНК, яка експресується цільовим геном. У деяких варіантах здійснення мутація може змінювати рівень експресії цільового гена. У деяких варіантах здійснення мутація
 35 може призводити до підвищеної або зниженої експресії цільового гена. У деяких варіантах здійснення мутація може призводити до нокауту гена. У деяких варіантах здійснення мутація може призводити до нокауту гена. У деяких варіантах здійснення мутація може призводити до відновлення функції гена. У деяких варіантах здійснення редагування розщепленої молекули цільової нуклеїнової кислоти за допомогою матриці може призводити до зміни послідовності екзону, послідовності інтрону, регуляторної послідовності, транскрипційної контрольної
 40 послідовності, трансляційної контрольної послідовності, сайту сплайсингу або некодуючої послідовності молекули цільової нуклеїнової кислоти, як-от ДНК.

В інших варіантах здійснення послідовність матриці може містити екзогенну послідовність. У деяких варіантах здійснення екзогенна послідовність може містити кодуючу білок або РНК послідовність, функціонально зв'язану з екзогенною промоторною послідовністю, так що при
 50 інтеграції екзогенної послідовності в молекулу цільової нуклеїнової кислоти клітина здатна експресувати білок або РНК, кодовану інтегрованою послідовністю. В інших варіантах здійснення після інтеграції екзогенної послідовності в молекулу цільової нуклеїнової кислоти експресія інтегрованої послідовності може регулюватися ендегенною промоторною послідовністю. У деяких варіантах здійснення екзогенна послідовність може забезпечувати послідовність кДНК, кодуючу білок або частину білка. У ще інших варіантах здійснення екзогенна послідовність може містити або складатися з послідовності екзону, послідовності інтрону, регуляторної послідовності, транскрипційної контрольної послідовності, трансляційної контрольної послідовності, сайту сплайсингу або некодуючої послідовності. У деяких варіантах здійснення інтеграція екзогенної послідовності може призводити до відновлення функції гена. У
 60 деяких варіантах здійснення інтеграція екзогенної послідовності може призводити до нокіну

гена. У деяких варіантах здійснення інтеграція екзогенної послідовності може призводити до нокауту гена.

Матриця може бути будь-якої придатної довжини. У деяких варіантах здійснення матриця може містити 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000 або більше нуклеотидів у довжину. Матриця може являти собою одноланцюгову нуклеїнову кислоту. Матриця може являти собою дволанцюгову або частково дволанцюгову нуклеїнову кислоту. У певних варіантах здійснення довжина одноланцюгової матриці становить 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175 або 200 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення матриця може містити нуклеотидну послідовність, комплементарну частині молекули цільової нуклеїнової кислоти, що містить цільову послідовність (тобто «плече гомології»). У деяких варіантах здійснення матриця може містити плече гомології, комплементарне послідовності, розташований в прямому та зворотному напрямку від сайту розщеплення на молекулі цільової нуклеїнової кислоти.

У деяких варіантах здійснення матриця містить олДНК або длДНК, які містять фланкуючі послідовності інвертованих кінцевих повторів (ITR). У деяких варіантах здійснення матриця запропонована у вигляді вектора, плазміди, мінікільця, нанокільця або продукту ПЛР.

Очищення нуклеїнових кислот

У деяких варіантах здійснення нуклеїнову кислоту очищають. У деяких варіантах здійснення нуклеїнову кислоту очищають з використанням способу осадження (наприклад, осадження LiCl, осадження спиртом або еквівалентного способу, наприклад, як описано в цьому документі). У деяких варіантах здійснення нуклеїнову кислоту очищають з використанням способу на основі хроматографії, як-от спосіб на основі ВЕРХ, або еквівалентний спосіб (наприклад, як описано в цьому документі). У деяких варіантах здійснення нуклеїнову кислоту очищають з використанням як способу осадження (наприклад, осадження LiCl), так і способу на основі ВЕРХ.

Цільові послідовності

У деяких варіантах здійснення система CRISPR/Cas згідно з цим описом може бути спрямована на цільову послідовність в молекулі цільової нуклеїнової кислоти та розщеплює її. Наприклад, цільова послідовність може розпізнаватися та розщеплюватися Cas-нуклеазою. У певних варіантах здійснення цільова послідовність для Cas-нуклеази розташована поруч зі спорідненою послідовністю РАР нуклеази. У деяких варіантах здійснення Cas-нуклеаза 2 класу може бути спрямована за допомогою гРНК на цільову послідовність молекули цільової нуклеїнової кислоти, де гРНК гібридується з цільовою послідовністю, та білок Cas класу 2 розщеплює її. У деяких варіантах здійснення гідову РНК гібридизують, і Cas-нуклеаза класу 2 розщеплює цільову послідовність, яка прилягає до її спорідненого РАР або містить його. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може бути комплементарною націлюючій послідовності гідової РНК. У деяких варіантах здійснення ступінь комплементарності між націлюючою послідовністю гідової РНК і частиною відповідної цільової послідовності, яка гібридується з гідовою РНК, може становити близько 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення відсоток ідентичності між націлюючою послідовністю гідової РНК і частиною відповідної цільової послідовності, яка гібридується з гідовою РНК, може становити близько 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення область гомології мішені є суміжною зі спорідненою послідовністю РАР. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може містити послідовність на 100 % комплементарну націлюючій послідовності гідової РНК. В інших варіантах здійснення цільова послідовність може містити щонайменше одну невідповідність, делецію або вставку в порівнянні з націлюючою послідовністю гідової РНК.

Довжина цільової послідовності може залежати від нуклеазної системи, яка використовується. Наприклад, націлююча послідовність гідової РНК для системи CRISPR/Cas може містити 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50 або більше 50 нуклеотидів в довжину, і цільова послідовність має відповідну довжину, необов'язково суміжну з послідовністю РАР. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може містити 15-24 нуклеотиди в довжину. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може містити 17-21 нуклеотид у довжину. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може містити 20 нуклеотидів у довжину. Коли використовуються нікази, цільова послідовність може містити пару цільових послідовностей, які розпізнаються парою ніказ, які розщеплюють протилежні ланцюги молекули ДНК. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може містити пару цільових послідовностей, які розпізнаються парою ніказ, які розщеплюють одні й ті самі ланцюги молекули ДНК. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може містити частину цільових послідовностей, які розпізнаються однією

або більше Cas-нуклеазами.

Молекула цільової нуклеїнової кислоти може являти собою будь-яку молекулу ДНК або РНК, яка є ендогенною або екзогенною для клітини. У деяких варіантах здійснення молекула цільової нуклеїнової кислоти може являти собою епісомальну ДНК, плазмиду, геномну ДНК, вірусний

5

геном, мітохондріальну ДНК або хромосомну ДНК з клітини або в клітині. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність молекули цільової нуклеїнової кислоти може являти собою геномну послідовність з клітини або в клітині, включаючи клітини людини.

У додаткових варіантах здійснення цільова послідовність може являти собою вірусну послідовність. В інших варіантах здійснення цільова послідовність може являти собою

10

послідовність патогена. У ще інших варіантах здійснення цільова послідовність може являти собою синтезовану послідовність. У додаткових варіантах здійснення цільова послідовність може являти собою хромосомну послідовність. У певних варіантах здійснення цільова послідовність може містити транслокаційну вставку, наприклад транслокацію, пов'язану з раком.

15

У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може знаходитися на еукаріотичній хромосомі, як-от людська хромосома. У певних варіантах здійснення цільова послідовність являє собою специфічну для печінки послідовність, в якій вона експресується в клітинах печінки.

У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може бути розташована в кодуєчій послідовності гену, інтронній послідовності гену, регуляторній послідовності, транскрипційній

20

контрольній послідовності гену, трансляційній контрольній послідовності гену, сайті сплайсингу або некодуєчій послідовності між генами. У деяких варіантах здійснення ген може являти собою ген, який кодує білок. В інших варіантах здійснення ген може являти собою ген, який не кодує РНК. У деяких варіантах здійснення цільова послідовність може містити весь ген, асоційований із захворюванням, або його частину. У деяких варіантах здійснення цільова

25

послідовність може бути розташована в негенному функціональному сайті в геномі, наприклад в сайті, який контролює аспекти організації хроматину, як-от сайт каркаса або локусні регуляторні області.

У варіантах здійснення, що включають Cas-нуклеазу, як-от нуклеаза класу 2, цільова послідовність може бути суміжною з мотивом, прилеглим до протоспейсеру (PAM). У деяких

30

варіантах здійснення PAM може знаходитися поруч або в межах 1, 2, 3 або 4 нуклеотидів 3'-кінця послідовності. Довжина і послідовність PAM можуть залежати від білка Cas, який використовується. Наприклад, PAM може бути вибраний з консенсусної або конкретної послідовності PAM для конкретного білка Cas9 або ортолога Cas9, включаючи наведені на Фіг. 1 з Ran et al., Nature, 520: 186-191 (2015) і на Фіг. S5 з Zetsche 2015, відповідний опис кожної з

35

яких включений в цей документ за допомогою посилання. У деяких варіантах здійснення PAM може мати довжину 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 нуклеотидів. Необмежуючі ілюстративні послідовності PAM включають NGG, NGGNG, NG, NAAAAAN, NAAAAAW, NNNNACA, GNNNCNNA, TTN та NNNNGATT (де N визначений як будь-який нуклеотид, а W визначений або як A, або як T). У деяких варіантах здійснення послідовність PAM може являти собою NGG. У

40

деяких варіантах здійснення послідовність PAM може являти собою NGGNG. У деяких варіантах здійснення послідовність PAM може являти собою TTN. У деяких варіантах здійснення послідовність PAM може являти собою NAAAAAW.

Ліпідна композиція

У цьому документі описані різні варіанти композицій LNP для РНК, включаючи карго

45

CRISPR/Cas. Такі композиції LNP містять «аміноліпід» разом із допоміжним ліпідом, нейтральним ліпідом і ПЕГ-ліпідом. У деяких варіантах здійснення такі композиції LNP містять «аміноліпід» разом із допоміжним ліпідом і ПЕГ-ліпідом. У деяких варіантах здійснення композиції LNP містять менше 1 відсотка нейтрального фосfolіпиду. У деяких варіантах здійснення композиції LNP містять менше 0,5 відсотка нейтрального фосfolіпиду. Під «ліпідною

50

наночастинкою» мається на увазі частинка, яка містить безліч (тобто більше однієї) молекул ліпідів, фізично зв'язаних одна з одною міжмолекулярними силами.

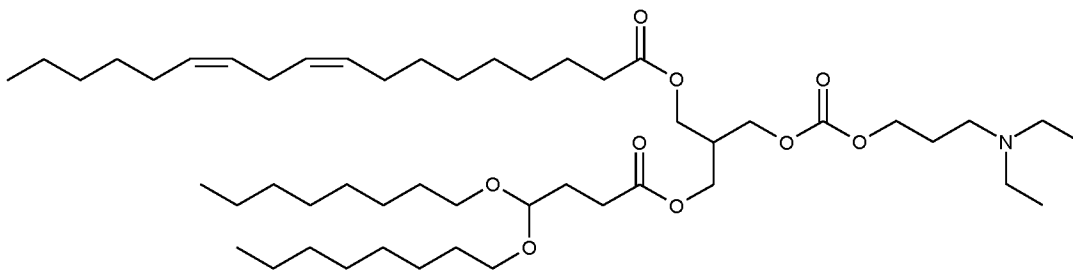
Аміноліпіди

Композиції LNP для доставки біологічно активних агентів містять «аміноліпід», який визначається як Ліпід А або його еквіваленти, включаючи ацеталеві аналоги Ліпиду А.

55

У деяких варіантах здійснення аміноліпід являє собою Ліпід А, який являє собою (9Z, 12Z)-3-((4,4-біс(октилокси)бутаноїл)окси)-2-(((3-(діетиламіно)пропокси)карбоніл)окси)метил)пропілооктадека-9,12-дієноат, який також називається 3-((4,4-біс(октилокси)бутаноїл)окси)-2-(((3-(діетиламіно)пропокси)карбоніл)окси)метил)пропіл (9Z, 12Z)-октадека-9,12-дієноат. Ліпід А може бути зображений як:

60



Ліпід А може бути синтезований відповідно до [WO2015/095340] (наприклад, с. 84-86). У певних варіантах здійснення аміноліпід являє собою еквівалент Ліпиду А.

У певних варіантах здійснення аміноліпід являє собою аналог Ліпиду А. У певних варіантах здійснення аналог Ліпиду А являє собою ацеталевий аналог Ліпиду А. У конкретних композиціях LNP ацеталевий аналог являє собою C4-C12 ацеталевий аналог. У деяких варіантах здійснення ацеталевий аналог являє собою C5-C12 ацеталевий аналог. У додаткових варіантах здійснення ацеталевий аналог являє собою C5-C10 ацеталевий аналог. В інших варіантах здійснення ацеталевий аналог вибирають з C4, C5, C6, C7, C9, C10, C11 та C12 ацеталевого аналогу.

Аміноліпіди, придатні для застосування в LNP, описаних в цьому документі, є такими, що біорозкладаються *in vivo*, і придатними для доставки біологічно активного агента, як-от РНК, в клітину. Аміноліпіди мають низьку токсичність (наприклад, переносяться на тваринних моделях без шкідливого впливу в кількості, яка перевищує або дорівнює 10 мг/кг РНК-карго). У певних варіантах здійснення LNP, що містять аміноліпід, включають такі, для яких щонайменше 75 % аміноліпіду виводиться з плазми протягом 8, 10, 12, 24 або 48 годин або 3, 4, 5, 6, 7 або 10 діб. У певних варіантах здійснення LNP, що містять аміноліпід, включають такі, для яких щонайменше 50 % мРНК або гРНК виводиться з плазми протягом 8, 10, 12, 24 або 48 годин або 3, 4, 5, 6, 7 або 10 діб. У певних варіантах здійснення LNP, що містять аміноліпід, включають такі, для яких щонайменше 50 % LNP виводиться з плазми протягом 8, 10, 12, 24 або 48 годин або 3, 4, 5, 6, 7 або 10 діб, наприклад, шляхом вимірювання ліпіда (наприклад, аміноліпіда), РНК (наприклад, мРНК) або іншого компонента. У певних варіантах здійснення вимірюється інкапсульований в ліпід і вільний від ліпіду компонент з LNP у вигляді РНК або нуклеїнової кислоти.

Кліренс ліпідів може бути вимірний, як описано в літературі. Див., [Maier, M.A., et al. Biodegradable Lipids Enabling Rapidly Eliminated Lipid Nanoparticles for Systemic Delivery of RNAi Therapeutics. Mol. Ther. 2013, 21(8), 1570-78 (Maier)]. Наприклад, в Maier системи LNP-кіРНК, що містять кіРНК, націлену на люциферази, вводили самцям мишей C57Bl/6 у віці від шести до восьми тижнів в дозі 0,3 мг/кг шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції через латеральну хвостову вену. Зразки крові, печінки та селезінки відбирали за 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96 і 168 годин після введення дози. Мишей перфузували фізіологічним розчином перед відбором тканини, і зразки крові обробляли для отримання плазми. Всі зразки обробляли та аналізували методом РХ/МС. Крім того, в Maier описують процедуру оцінки токсичності після введення композицій LNP-кіРНК. Наприклад, кіРНК, націлену на люциферази, вводили в дозах 0, 1, 3, 5 і 10 мг/кг (5 тварин на групу) шляхом одноразового внутрішньовенного болюсного введення в об'ємі дози 5 мл/кг самцям щурів лінії Спрег-Доулі. За 24 години з яремної вени у решти тварин отримували близько 1 мл крові та виділяли сироватку. За 72 години після введення дози всіх тварин умертвляли для розтину. Були проведені оцінки клінічних проявів, маси тіла, хімічного складу сироватки, маси органів і гістопатології. Хоча в Maier описують методи оцінки композицій кіРНК-LNP, ці методи можуть застосовуватися для оцінки кліренсу, фармакокінетики і токсичності введення композицій LNP згідно з винаходом.

Аміноліпіди можуть призводити до збільшення швидкості кліренсу. У деяких варіантах здійснення швидкість кліренсу являє собою швидкість кліренсу ліпідів, наприклад швидкість, з якою ліпід виводиться з крові, сироватки або плазми. У деяких варіантах здійснення швидкість кліренсу являє собою швидкість кліренсу РНК, наприклад швидкість, з якою мРНК або гРНК виводиться з крові, сироватки або плазми. У деяких варіантах здійснення швидкість кліренсу являє собою швидкість, з якою LNP виводиться з крові, сироватки або плазми. У деяких варіантах здійснення швидкість кліренсу являє собою швидкість, з якою LNP виводиться з тканини, як-от тканини печінки або тканини селезінки. У певних варіантах здійснення висока швидкість кліренсу призводить до профілю безпеки без істотних побічних ефектів. Аміноліпіди можуть зменшувати накопичення LNP в системі кровообігу та в тканинах. У деяких варіантах здійснення зменшення накопичення LNP в системі кровообігу та в тканинах призводить до

профілю безпеки без істотних побічних ефектів.

Аміноліпіди згідно з цим описом є такими, що іонізуються (наприклад, можуть утворювати сіль), залежно від рН середовища, в якому вони знаходяться. Наприклад, в слабкокислому середовищі аміноліпіди можуть протонуватися і, таким чином, нести позитивний заряд. І навпаки, в слабоосновному середовищі, як-от, наприклад, кров, де рН становить приблизно 7,35, аміноліпіди можуть не протонуватися і, отже, не нести заряд. У деяких варіантах здійснення аміноліпіди згідно з цим описом можуть бути протоновані при рН щонайменше близько 9. У деяких варіантах здійснення аміноліпіди згідно з цим описом можуть бути протоновані при рН щонайменше близько 9. У деяких варіантах здійснення аміноліпіди згідно з цим описом можуть бути протоновані при рН щонайменше близько 10.

рН, при якому аміноліпід переважно протонований, пов'язаний з його власним рКа. У деяких варіантах здійснення аміноліпіди згідно з цим винаходом можуть, кожний незалежно, мати рКа в діапазоні від близько 5,1 до близько 7,4. У деяких варіантах здійснення аміноліпіди згідно з цим винаходом можуть, кожний незалежно, мати рКа в діапазоні від близько 5,5 до близько 6,6. У деяких варіантах здійснення аміноліпіди згідно з цим винаходом можуть, кожний незалежно, мати рКа в діапазоні від близько 5,6 до близько 6,4. У деяких варіантах здійснення аміноліпіди згідно з цим винаходом можуть, кожний незалежно, мати рКа в діапазоні від близько 5,8 до близько 6,2. Наприклад, аміноліпіди згідно з цим винаходом можуть, кожний незалежно, мати рКа в діапазоні від близько 5,8 до близько 6,5. Значення рКа аміноліпіда може бути важливим фактором при складанні LNP, оскільки було виявлено, що катіонні ліпіди з рКа в діапазоні від близько 5,1 до близько 7,4 ефективні для доставки вантажу *in vivo*, наприклад, в печінку. Крім того, було виявлено, що катіонні ліпіди з рКа в діапазоні від близько 5,3 до близько 6,4 ефективні для доставки *in vivo*, наприклад, в пухлини. Див., наприклад, [WO 2014/136086].

Додаткові ліпіди

«Нейтральні ліпіди», придатні для застосування в ліпідній композиції згідно з описом, включають, наприклад, різні нейтральні, незаряджені або цвітер-іонні ліпіди. Приклади нейтральних фосфоліпідів, придатних для використання в цьому описі, включають, але не обмежуються ними, 5-гептадецилбензол-1,3-діол (резорцин), дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ), дистеароїлфосфатидилхолін (ДСФХ), фосфохолін (ДОФХ), диміристоїлфосфатидилхолін (ДМФХ), фосфатидилхолін (ПЛФХ), 1,2-дистеароїл-sn-гліцero-3-фосфохолін (ДАФХ), фосфатидилетаноламін (ФЭ), яєчний фосфатидилхолін (яФХ), дилаурилоїлфосфатидилхолін (ДЛФХ), диміристоїлфосфатидилхолін (ДМФХ), 1-міристоїл-2-пальмітоїлфосфатидилхолін (МПФХ), 1-пальмітоїл-2-міристоїлфосфатидилхолін (ПМФХ), 1-пальмітоїл-2-стеароїлфосфатидилхолін (ПСФХ), 1,2-діарахідоїл-sn-гліцero-3-фосфохолін (ДБФХ), 1-стеароїл-2-пальмітоїл фосфатидилхолін (СПФХ), 1,2-діейкозеноїл-sn-гліцero-3-фосфохолін (ДЕФХ), пальмітоїлолеоїл фосфатидилхолін (ПОФХ), лізофосфатидилхолін, діолеоїл фосфатидилетаноламін (ДОФЕ), дилінолеоїлфосфатидилхолін, дистеароїлфосфатидилетаноламін (ДСФЕ), диміристоїл фосфатидилетаноламін (ДМФЕ), дипальмітоїлфосфатидилетаноламін (ДПФЕ), пальмітоїлолеїлфосфатидилетаноламін (ПОФЕ), лізофосфатидилетаноламін та їхні комбінації. В одному варіанті здійснення нейтральний фосфоліпід може бути вибраний з групи, яка складається з дистеароїлфосфатидилхоліну (ДСФХ) та диміристоїлфосфатидилетаноламіну (ДМФЕ). В іншому варіанті здійснення нейтральний фосфоліпід може являти собою дистеароїлфосфатидилхолін (ДСФХ). В іншому варіанті здійснення нейтральний фосфоліпід може являти собою дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ).

«Допоміжні ліпіди» включають стероли, стерини та алкілрезорцини. Допоміжні ліпіди, придатні для застосування в цьому описі, включають, але не обмежуються ними, холестерин, 5-гептадецилрезорцин і гемісукцинат холестерину. В одному варіанті здійснення допоміжний ліпід може являти собою холестерин. В одному варіанті здійснення допоміжний ліпід може являти собою гемісукцинат холестерину.

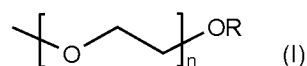
ПЕГ-ліпіди являють собою ліпіди-невидимки, які змінюють тривалість часу, протягом якого наночастинки можуть існувати *in vivo* (наприклад, в крові). ПЕГ-ліпіди можуть сприяти процесу виготовлення композиції, наприклад, шляхом зниження агрегації частинок і контролю розміру частинок. ПЕГ-ліпіди, які використовуються в цьому документі, можуть модулювати фармакокінетичні властивості LNP. Як правило, ПЕГ-ліпід містить ліпідний фрагмент і полімерний фрагмент на основі ПЕГ.

У деяких варіантах здійснення ліпідний фрагмент може бути отриманий з діацилгліцерину або діацилглікамиду, включаючи ті, що містять діалкілгліцеринову або діалкілглікамідну групу, яка має довжину алкільного ланцюга, що незалежно містить від близько C4 до близько C40 насичених або ненасичених атомів вуглецю, причому ланцюг може містити одну або більше

функціональних груп, як-от, наприклад, амід або естер. У деяких варіантах здійснення довжина алкільного ланцюга становить від близько C10 до C20. Діалкілгліцерінова або діалкілглікамідна група може додатково містити одну або більше заміщених алкільних груп. Довжина ланцюга може бути симетричною або асиметричною.

5 Якщо не вказано інше, термін «ПЕГ», який використовується в цьому документі, означає будь-який поліетиленгліколь або інший поліалкіленетерний полімер. В одному варіанті здійснення фрагмент ПЕГ являє собою необов'язково заміщений лінійний або розгалужений полімер етиленгліколю або етиленоксиду. У певних варіантах здійснення фрагмент ПЕГ являє собою альтернативно фрагмент ПЕГ може бути заміщений, наприклад, однією або більше алкільними, алкокси, ацильними, гідрокси або арильними групами. В одному варіанті здійснення фрагмент ПЕГ включає сополімер ПЕГ, як-от ПЕГ-поліуретан або ПЕГ-поліпропілен [див., наприклад, J. Milton Harris, Poly(ethylene glycol) chemistry: biotechnical and biomedical applications (1992)]; альтернативно, фрагмент ПЕГ не включає сополімери ПЕГ, наприклад, він може бути монополімером ПЕГ. В одному варіанті здійснення ПЕГ має молекулярну масу від близько 130 до близько 50000, в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 30000, в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 20000, в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 15000, в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 10000, в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 6000, в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 5000, в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 4000 в підваріанті здійснення від близько 150 до близько 3000, в підваріанті здійснення від близько 300 до близько 3000, в підваріанті здійснення від близько 1000 до близько 3000 та в підваріанті здійснення від близько 1500 до близько 2500.

У певних варіантах здійснення ПЕГ (наприклад, кон'югований з ліпідним фрагментом або ліпідом, як-от ліпід-невидимка) являє собою «ПЕГ-2К», також званий «ПЕГ 2000», який має середню молекулярну масу близько 2000 дальтон. ПЕГ-2К представлений в цьому документі наступною формулою (I), де n дорівнює 45, що означає, що середньочислова ступінь



полімеризації складає близько 45 субодиноць . Проте можуть бути використані інші варіанти здійснення ПЕГ, відомі в даній області техніки, включаючи, наприклад, такі, де середньочислова ступінь полімеризації становить близько 23 субодиноць (n=23) та/або 68 субодиноць (n = 68). У деяких варіантах здійснення n може варіюватися від близько 30 до близько 60. У деяких варіантах здійснення n може варіюватися від близько 35 до близько 55. У деяких варіантах здійснення n може варіюватися від близько 40 до близько 50. У деяких варіантах здійснення n може варіюватися від близько 42 до близько 48. У деяких варіантах здійснення n може становити 45. У деяких варіантах здійснення R може бути вибраний з H, заміщеного алкілу та незаміщеного алкілу. У деяких варіантах здійснення R може являти собою незаміщений алкіл. У деяких варіантах здійснення R може являти собою метил.

У будь-якому із варіантів здійснення, описаних у цьому документі, ПЕГ-ліпід може бути вибраний з ПЕГ-дилауроїлгліцерину, ПЕГ-диміристоїлгліцерину (ПЕГ-ДМГ) [кат. № GM-020 від NOF, м. Токіо, Японія], ПЕГ-дипальмітоїлгліцерин, ПЕГ-дистеароїлгліцерин (ПЕГ-ДСФЕ) [кат. № DSPE-020CN, NOF, м. Токіо, Японія], ПЕГ-дилаурилглікамід, ПЕГ-диміристилглікамід, ПЕГ-дипальмітоїлглікамід та ПЕГ-дистеароїлглікамід, ПЕГ-холестерин (1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамідо-3', 6'-діоксооктаніл] карбамоїл-[омега]-метил-полі(етиленгліколь), ПЕГ-ДМБ (3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполі(етиленгліколевий)етер), 1,2-диміристоїл-sn-гліцеро-3-фосфоетаноламін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-2000] (ПЕГ2к-ДМГ) [кат. № 880150P від Avanti Polar Lipids, м. Алабастер, штат Алабама, США], 1,2-дистеароїл-sn-гліцеро-3-фосфоетаноламін-N- [метокси(поліетиленгліколь)-2000] (ПЕГ2к-ДСФЕ) [кат. № 880120C від Avanti Polar Lipids, м. Алабастер, штат Алабама, США], 1,2-дистеароїл-sn-гліцерин, метоксиполіетиленгліколь (ПЕГ2к-ДСГ; GS-020, NOF, м. Токіо, Японія), полі(етиленгліколь)-2000-диметакрилат (ПЕГк-ДМА) та 1,2-дистеарилоксипропіл-3-амін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-2000] (ПЕГ2к-ДСА). В одному варіанті здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-ДМГ. У деяких варіантах здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-ДСГ. В одному варіанті здійснення цього винаходу ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-ДСФЕ. В одному варіанті здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-ДМА. В одному варіанті здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-С-ДСФЕ. В одному варіанті здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою сполуку S027, описану в WO2016/010840 в параграфах з [00240] по [00244]. В одному варіанті здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-ДСА. В одному варіанті здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-С11. У деяких варіантах здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-С14. У деяких варіантах здійснення ПЕГ-ліпід може являти

собою ПЕГ2к-С16. У деяких варіантах здійснення ПЕГ-ліпід може являти собою ПЕГ2к-С18.

Композиції LNP

Варіанти здійснення забезпечують ліпідні композиції, описані згідно з відповідними молярними співвідношеннями компонентів ліпідів у композиції. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 30 % мол. до близько 60 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 40 % мол. до близько 60 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 45 % мол. до близько 60 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 50 % мол. до близько 60 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 55 % мол. до близько 60 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 50 % мол. до близько 55 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 50 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. аміноліпиду може становити від близько 55 % мол. У деяких варіантах здійснення % мол. аміноліпиду в партії LNP буде становити $\pm 30\%$, $\pm 25\%$, $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ або $\pm 2,5\%$ від цільового % мол. У деяких варіантах здійснення % мол. аміноліпиду в партії LNP буде становити $\pm 4\%$ мол., $\pm 3\%$ мол., $\pm 2\%$ мол., $\pm 1,5\%$ мол., $\pm 1\%$ мол., $\pm 0,5\%$ мол. або $\pm 0,25\%$ мол. від цільового % мол. Всі числа % мол. наведені у вигляді частки ліпідного компонента в композиціях LNP. У деяких варіантах здійснення варіабельність між партіями LNP % мол. аміноліпиду становитиме менше 15 %, менше 10 % або менше 5 %.

В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити від близько 5 % мол. до близько 15 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити від близько 7 % мол. до близько 12 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити від близько 0 % мол. до близько 5 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити від близько 0 % мол. до близько 10 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити від близько 5 % мол. до близько 10 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити від близько 8 % мол. до близько 10 % мол.

В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити близько 5 % мол., близько 6 % мол., близько 7 % мол., близько 8 % мол., близько 9 % мол., близько 10 % мол., близько 11 % мол., близько 12 % мол., близько 13 % мол., близько 14 % мол. або близько 15 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити близько 9 % мол.

В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити від близько 1 % мол. до близько 5 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду може становити від близько 0,1 % мол. до близько 1 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити близько 0,1 % мол., близько 0,2 % мол., близько 0,5 % мол., близько 1 % мол., близько 1,5 % мол., близько 2 % мол., близько 2,5 % мол., близько 3 % мол., близько 3,5 % мол., близько 4 % мол., близько 4,5 % мол. або близько 5 % мол.

В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити менше ніж близько 1 % мол. В одному варіанті % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити менше ніж 0,5 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду, може становити близько 0 % мол., близько 0,1 % мол., близько 0,2 % мол., близько 0,3 % мол., близько 0,4 % мол., близько 0,5 % мол., близько 0,6 % мол., близько 0,7 % мол., близько 0,8 % мол., близько 0,9 % мол. або близько 1 % мол. У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, не містять нейтральний ліпід (тобто 0 % мол. нейтрального ліпиду). У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, по суті не містять нейтральний ліпід (тобто близько 0 % мол. нейтрального ліпиду). У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, не містять нейтральний фосфоліпід (тобто 0 % мол. нейтрального фосфоліпиду). У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, по суті не містять нейтральний фосфоліпід (тобто близько 0 % мол. нейтрального фосфоліпиду).

У деяких варіантах здійснення % мол. нейтрального ліпиду в партії LNP становитиме $\pm 30\%$, $\pm 25\%$, $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ або $\pm 2,5\%$ від цільового % мол. нейтрального ліпиду. У деяких варіантах здійснення варіабельність між партіями LNP становитиме менше 15 %, менше 10 % або менше 5 %.

В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду може становити від близько 20 % мол. до близько 60 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду може становити від близько 25 % мол. до близько 55 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду може становити від близько 25 % мол. до близько 50 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду може становити від близько 25 % мол. до близько 40 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду може становити від близько 30 % мол. до близько 50 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду може становити від близько 30 % мол. до близько 40 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду регулюють на основі концентрацій аміноліпиду, нейтрального ліпиду та ПЕГ-ліпиду, щоб довести ліпідний компонент до 100 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду регулюють на основі концентрацій аміноліпиду та ПЕГ-ліпиду, щоб довести ліпідний компонент до 100 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. допоміжного ліпиду регулюють на основі концентрацій аміноліпиду та ПЕГ, щоб довести ліпідний компонент до 99 % мол. У деяких варіантах здійснення % мол. допоміжного ліпиду в партії LNP становитиме $\pm 30\%$, $\pm 25\%$, $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ або $\pm 2,5\%$ від цільового % мол. У деяких варіантах здійснення варіабельність між партіями LNP становитиме менше 15 %, менше 10 % або менше 5 %.

В одному варіанті здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду може становити від близько 1 % мол. до близько 10 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду може становити від близько 2 % мол. до близько 10 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду може становити від близько 2 % мол. до близько 8 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду може становити від близько 2 % мол. до близько 4 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду може становити від близько 2,5 % мол. до близько 4 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду може становити близько 3 % мол. В одному варіанті здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду може становити близько 2,5 % мол. У деяких варіантах здійснення % мол. ПЕГ-ліпиду в партії LNP становитиме $\pm 30\%$, $\pm 25\%$, $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ або $\pm 2,5\%$ від цільового % мол. ПЕГ-ліпиду. У деяких варіантах здійснення варіабельність між партіями LNP становитиме менше 15 %, менше 10 % або менше 5 %.

У деяких варіантах здійснення карго містить мРНК, кодуючу РНК-скерований ДНК-зв'язуючий агент (наприклад, Cas-нуклеазу, Cas-нуклеазу класу 2 або Cas9), і гРНК або нуклеїнову кислоту, кодуючу гРНК, або комбінацію мРНК і гРНК. В одному варіанті здійснення композиція LNP може містити Ліпід А або його еквіваленти. У деяких аспектах аміноліпід являє собою Ліпід А. У деяких аспектах аміноліпід являє собою еквівалент Ліпиду А, наприклад аналог Ліпиду А. У деяких аспектах аміноліпід являє собою ацеталевий аналог Ліпиду А. У різних варіантах здійснення композиція LNP містить аміноліпід, нейтральний ліпід, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід. У певних варіантах здійснення допоміжний ліпід являє собою холестерин. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДСФХ. У конкретних варіантах здійснення ПЕГ-ліпід являє собою ПЕГ2к-ДМГ. У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити Ліпід А, допоміжний ліпід, нейтральний ліпід і ПЕГ-ліпід. У деяких варіантах здійснення композиція LNP містить аміноліпід, ДСФХ, холестерин і ПЕГ-ліпід. У деяких варіантах здійснення композиція LNP містить ПЕГ-ліпід, що містить ДМГ. У певних варіантах здійснення аміноліпід вибраний з Ліпиду А та еквівалента Ліпиду А, включаючи ацеталевий аналог Ліпиду А. У додаткових варіантах здійснення композиція LNP містить Ліпід А, холестерин, ДСФХ і ПЕГ2к-ДМГ.

У різних варіантах здійснення композиція LNP містить аміноліпід, допоміжний ліпід, нейтральний ліпід і ПЕГ-ліпід. У різних варіантах здійснення композиція LNP містить аміноліпід, допоміжний ліпід, нейтральний фосфоліпід і ПЕГ-ліпід. У різних варіантах здійснення композиція LNP містить ліпідний компонент, який складається з аміноліпиду, допоміжного ліпиду, нейтрального ліпиду і ПЕГ-ліпиду. У різних варіантах здійснення композиція LNP містить аміноліпід, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід. У певних варіантах здійснення композиція LNP не містить нейтральний ліпід, як-от нейтральний фосфоліпід. У різних варіантах здійснення композиція LNP містить ліпідний компонент, який складається з аміноліпиду, допоміжного ліпиду і ПЕГ-ліпиду. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід вибирають з одного або більше з ДСФХ, ДПФХ, ДАФХ, ДМФХ, ДОФХ, ДОФЕ і ДСФЕ. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДСФХ. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДПФХ. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДАФХ. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДМФХ. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДОФХ. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДОФЕ. У певних варіантах здійснення нейтральний ліпід являє собою ДСФЕ. У певних варіантах здійснення допоміжний ліпід являє собою холестерин. У конкретних варіантах здійснення ПЕГ-

ліпід являє собою ПЕГ2к-ДМГ. У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити Ліпід А, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід. У різних варіантах здійснення композиція LNP може містити ліпідний компонент, який складається з Ліпиду А, допоміжного ліпиду і ПЕГ-ліпиду. У деяких варіантах здійснення композиція LNP містить аміноліпід, холестерин і ПЕГ-ліпід. У деяких варіантах здійснення композиція LNP містить ліпідний компонент, який складається з аміноліпиду, холестерину і ПЕГ-ліпиду. У деяких варіантах здійснення композиція LNP містить ПЕГ-ліпід, що містить ДМГ. У певних варіантах здійснення аміноліпід вибраний з Ліпиду А і еквівалента Ліпиду А, включаючи ацеталевий аналог Ліпиду А. У певних варіантах здійснення аміноліпід являє собою C5-C12 або C4-C12 ацеталевий аналог Ліпиду А. У додаткових варіантах здійснення композиція LNP містить Ліпід А, холестерин і ПЕГ2к-ДМГ.

Варіанти здійснення цього винаходу також забезпечують ліпідні композиції, описані згідно з молярними співвідношеннями між позитивно зарядженими аміногрупами аміноліпиду (N) і негативно зарядженими фосфатними групами (P) нуклеїнової кислоти, яка має бути інкапсульована. Це може бути математично представлено рівнянням N/P. У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити ліпідний компонент, який містить аміноліпід, допоміжний ліпід, нейтральний ліпід і ПЕГ-ліпід; і компонент нуклеїнової кислоти, причому співвідношення N/P становить від близько 3 до 10. У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити ліпідний компонент, який містить аміноліпід, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід; і компонент нуклеїнової кислоти, причому співвідношення N/P становить від близько 3 до 10. У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити ліпідний компонент, який містить аміноліпід, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід; і РНК-компонент, причому співвідношення N/P становить від близько 3 до 10. У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити ліпідний компонент, який містить аміноліпід, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід; і РНК-компонент, причому співвідношення N/P становить від близько 3 до 10. В одному варіанті здійснення співвідношення N/P може становити від близько 5 до 7. В одному варіанті здійснення співвідношення N/P може становити від близько 3 до 7. В одному варіанті здійснення співвідношення N/P може становити від близько 4,5 до 8. В одному варіанті здійснення співвідношення N/P може становити близько 6. В одному варіанті здійснення співвідношення N/P може становити 6 ± 1 . В одному варіанті здійснення співвідношення N/P може становити $6 \pm 0,5$. У деяких варіантах здійснення співвідношення N/P становитиме $\pm 30\%$, $\pm 25\%$, $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ або $\pm 2,5\%$ від цільового співвідношення N/P. У деяких варіантах здійснення варіабельність між партіями LNP становитиме менше 15%, менше 10% або менше 5%.

У деяких варіантах здійснення компонент нуклеїнової кислоти, наприклад РНК-компонент, може містити мРНК, як-от мРНК, кодує Cas-нуклеазу. РНК-компонент включає РНК, необов'язково з додатковою нуклеїновою кислотою та/або білком, наприклад, РНП-карго. В одному варіанті здійснення РНК містить мРНК Cas9. У деяких композиціях, що містять мРНК, кодує Cas-нуклеазу, LNP додатково містить нуклеїнову кислоту гРНК, як-от гРНК. У деяких варіантах здійснення РНК-компонент містить мРНК Cas-нуклеази та гРНК. У деяких варіантах здійснення РНК-компонент містить мРНК Cas-нуклеази 2 класу та гРНК.

У певних варіантах здійснення композиція LNP може містити мРНК, кодує Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, аміноліпід, допоміжний ліпід, нейтральний ліпід і ПЕГ-ліпід. У певних варіантах здійснення композиція LNP може містити мРНК, кодує Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, аміноліпід, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід. У деяких композиціях LNP, що містять мРНК, кодує Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, допоміжний ліпід являє собою холестерин. В інших композиціях, що містять мРНК, кодує Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, нейтральний ліпід являє собою ДСФХ. У додаткових варіантах здійснення, що містять мРНК, кодує Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза 2 класу, ПЕГ-ліпід являє собою ПЕГ2к-ДМГ або ПЕГ2к-С11. У конкретних композиціях, що містять мРНК, кодує Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, аміноліпід вибраний з Ліпиду А і його еквівалентів, як-от ацеталевий аналог Ліпиду А.

У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити гРНК. У певних варіантах здійснення композиція LNP може містити аміноліпід, гРНК, допоміжний ліпід, нейтральний ліпід і ПЕГ-ліпід. У певних варіантах здійснення композиція LNP може містити аміноліпід, гРНК, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід. У деяких композиціях LNP, що містять гРНК, допоміжний ліпід являє собою холестерин. У деяких композиціях, що містять гРНК, нейтральний ліпід являє собою ДСФХ. У додаткових варіантах здійснення, що містять гРНК, ПЕГ-ліпід являє собою ПЕГ2к-ДМГ або ПЕГ2к-С11. У певних варіантах здійснення аміноліпід вибраний з Ліпиду А і його еквівалентів, як-от ацеталевий аналог Ліпиду А.

В одному варіанті здійснення композиція LNP може містити огРНК. В одному варіанті

здійснення композиція LNP може містити оgPHK Cas9. В одному варіанті здійснення композиція LNP може містити оgPHK Crpf1. У деяких композиціях, що містять оgPHK, LNP містить аміноліпід, допоміжний ліпід, нейтральний ліпід і ПЕГ-ліпід. У деяких композиціях, що містять оgPHK, LNP містить аміноліпід, допоміжний ліпід і ПЕГ-ліпід. У певних композиціях, що містять оgPHK, допоміжний ліпід являє собою холестерин. В інших композиціях, що містять оgPHK, нейтральний ліпід являє собою ДСФХ. У додаткових варіантах здійснення, що містять оgPHK, ПЕГ-ліпід являє собою ПЕГ2к-ДМГ або ПЕГ2к-С11. У певних варіантах здійснення аміноліпід вибраний з Ліпиду А і його еквівалентів, як-от ацеталеві аналоги Ліпиду А.

У деяких варіантах здійснення композиція LNP містить мPHK, кодуючу Cas-нуклеазу, і гPHK, яка може являти собою оgPHK. В одному варіанті здійснення композиція LNP може містити аміноліпід, мPHK, кодуючу Cas-нуклеазу, гPHK, допоміжний ліпід, нейтральний ліпід і ПЕГ-ліпід. В одному варіанті здійснення композиція LNP може містити ліпідний компонент, який складається з аміноліпиду, допоміжного ліпиду, нейтрального ліпиду і ПЕГ-ліпиду; і компонент нуклеїнової кислоти, який складається з мPHK, кодуючої Cas-нуклеазу, і гPHK. В одному варіанті здійснення композиція LNP може містити ліпідний компонент, який складається з аміноліпиду, допоміжного ліпиду і ПЕГ-ліпиду; і компонент нуклеїнової кислоти, який складається з мPHK, кодуючої Cas-нуклеазу, і гPHK. У деяких композиціях, що містять мPHK, кодуючу Cas-нуклеазу, і гPHK, допоміжний ліпід являє собою холестерин. У деяких композиціях, що містять мPHK, кодуючу Cas-нуклеазу, і гPHK, нейтральний ліпід являє собою ДСФХ. Деякі композиції, що містять мPHK, кодуючу Cas-нуклеазу, і гPHK, містять менше ніж близько 1 % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду. Деякі композиції, що містять мPHK, кодуючу Cas-нуклеазу, і гPHK, містять менше ніж близько 0,5 % мол. нейтрального ліпиду, наприклад нейтрального фосфоліпиду. У деяких композиціях LNP не містить нейтральний ліпід, наприклад, нейтральний фосфоліпід. У додаткових варіантах здійснення, що містять мPHK, кодуючу Cas-нуклеазу, і гPHK, ПЕГ-ліпід являє собою ПЕГ2к-ДМГ або ПЕГ2к-С11. У певних варіантах здійснення аміноліпід вибраний з Ліпиду А і його еквівалентів, як-от ацеталеві аналоги Ліпиду А.

У певних варіантах здійснення композиції LNP містять мPHK Cas-нуклеази, як-от мPHK Cas класу 2, і щонайменше одну гPHK. У певних варіантах здійснення композиція LNP має співвідношення гPHK до мPHK Cas-нуклеази, як-от мPHK Cas-нуклеази класу 2, від близько 25:1 до близько 1:25. У певних варіантах здійснення композиція LNP має співвідношення гPHK до мPHK Cas-нуклеази, як-от мPHK Cas-нуклеази класу 2, від близько 10:1 до близько 1:10. У певних варіантах здійснення композиція LNP має співвідношення гPHK до мPHK Cas-нуклеази, як-от мPHK Cas-нуклеази класу 2, від близько 8:1 до близько 1:8. Вимірювані в цьому документі співвідношення є масовими. У деяких варіантах здійснення композиція LNP має співвідношення гPHK до мPHK Cas-нуклеази, як-от мPHK Cas-нуклеази класу 2, від близько 5:1 до близько 1:5. У деяких варіантах здійснення діапазон співвідношень складає від близько 3:1 до 1:3, від близько 2:1 до 1:2, від близько 5:1 до 1:2, від близько 5:1 до 1:1, від близько 3:1 до 1:2, від близько 3:1 до 1:1, близько 3:1, від близько 2:1 до 1:1. У деяких варіантах здійснення співвідношення гPHK до мPHK становить від 3:1 до 2:1. У деяких варіантах здійснення співвідношення гPHK до мPHK Cas-нуклеази, як-от Cas-нуклеаза класу 2, складає близько 1:1. Співвідношення може становити близько 25:1, 10:1, 5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5, 1:10 або 1:25.

Композиції LNP, описані в даному документі, можуть містити матричну нуклеїнову кислоту. Матричну нуклеїнову кислоту можна комбінувати в композиції з мPHK, кодуючої Cas-нуклеази, як-от мPHK Cas-нуклеази класу 2. У деяких варіантах здійснення матрична нуклеїнова кислота може бути спільно складена з гідової РНК. У деяких варіантах здійснення матрична нуклеїнова кислота може бути комбінована в композиції як з мPHK, кодуючої Cas-нуклеази, так і з гідовою РНК. У деяких варіантах здійснення матрична нуклеїнова кислота може бути складена окремо від мPHK, кодуючої Cas-нуклеази, або гідової РНК. Матрична нуклеїнова кислота може бути доставлена разом або окремо від композицій LNP. У деяких варіантах здійснення матрична нуклеїнова кислота може бути одноланцюговою або дволанцюговою, залежно від бажаного механізму репарації. Матриця може мати області гомології з цільовою ДНК або з послідовностями, суміжними з цільовою ДНК.

У деяких варіантах здійснення LNP отримують шляхом змішування водного розчину РНК з розчином ліпиду на основі органічного розчинника, наприклад 100 % етанолу. Придатні розчини або розчинники включають або можуть містити: воду, PBS, Трис-буфер, NaCl, цитратний буфер, етанол, хлороформ, діетиловий етер, циклогексан, тетрагідрофуран, метанол, ізопропанол. Може бути використаний фармацевтично прийнятний буфер, наприклад, для введення LNP in vivo. У певних варіантах здійснення буфер використовується для підтримки рН композиції, що містить LNP, при рН 6,5 або вище. У певних варіантах здійснення буфер використовується для підтримки рН композиції, що містить LNP, при рН 7,0 або вище. У певних варіантах здійснення

композиція має рН в діапазоні від близько 7,2 до близько 7,7. У додаткових варіантах здійснення композиція має рН в діапазоні від близько 7,3 до близько 7,7 або в діапазоні від близько 7,4 до близько 7,6. В інших варіантах здійснення композиція має рН близько 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6 або 7,7. Значення рН композиції може бути виміряно за допомогою мікродетектора рН. У певних варіантах здійснення кріопротектор включений в композицію. Необмежуючі приклади кріопротекторів включають сахарозу, трегалозу, гліцерин, ДМСО і етиленгліколь. Ілюстративні композиції можуть містити до 10 % кріопротектору, як-от, наприклад, сахароза. У певних варіантах здійснення композиція LNP може містити близько 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 % кріопротектору. У певних варіантах здійснення композиція LNP може містити близько 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 % сахарози. У деяких варіантах здійснення композиція LNP може містити буфер. У деяких варіантах здійснення буфер може містити фосфатний буфер (PBS), Трис-буфер, цитратний буфер або їхні суміші. У деяких ілюстративних варіантах здійснення буфер містить NaCl. У певних варіантах здійснення NaCl не використовується. Ілюстративні кількості NaCl можуть варіюватися від близько 20 mM до близько 45 mM. Ілюстративні кількості NaCl можуть варіюватися від близько 40 mM до близько 50 mM. У деяких варіантах здійснення кількість NaCl становить близько 45 mM. У деяких варіантах здійснення буфер являє собою Трис-буфер. Ілюстративні кількості Трис можуть варіюватися від близько 20 mM до близько 60 mM. Ілюстративні кількості Трис можуть варіюватися від близько 40 mM до близько 60 mM. У деяких варіантах здійснення кількість Трис становить близько 50 mM. У деяких варіантах здійснення буфер містить NaCl і Трис. Деякі ілюстративні варіанти здійснення композицій LNP містять 5 % сахарози і 45 mM NaCl в Трис-буфері. В інших ілюстративних варіантах здійснення композиції містять сахарозу в кількості близько 5 % мас./об., близько 45 mM NaCl і близько 50 mM Трис при рН 7,5. Кількість солі, буфера та кріопротектора може варіюватися так, щоб підтримувати осмоляльність всієї композиції. Наприклад, кінцева осмоляльність може підтримуватися на рівні менше 450 мОсм/л. В інших варіантах здійснення осмоляльність становить від 350 до 250 мОсм/л. Деякі варіанти здійснення мають кінцеву осмоляльність 300 +/- 20 мОсм/л.

У деяких варіантах здійснення використовують мікрорідинне змішування, Т-змішування або перехресне змішування. У певних аспектах можуть варіюватися швидкості потоку, розмір поєднання, геометрія поєднання, форма поєднання, діаметр трубки, розчини та/або концентрації РНК і ліпідів. LNP або композиції LNP можна концентрувати або очищати, наприклад, за допомогою діалізу, тангенціальної потокової фільтрації або хроматографії. LNP можуть зберігатися, наприклад, у вигляді суспензії, емульсії або ліофілізованого порошку. У деяких варіантах здійснення композицію LNP зберігають при 2-8 °C, в певних аспектах композиції LNP зберігають при кімнатній температурі. У додаткових варіантах здійснення композицію LNP зберігають в замороженому вигляді, наприклад при -20 °C або -80 °C. В інших варіантах здійснення композицію LNP зберігають при температурі в діапазоні від близько 0 °C до близько -80 °C. Заморожені композиції LNP можна розморожувати перед використанням, наприклад на льоду, при кімнатній температурі або при 25 °C.

LNP можуть являти собою, наприклад, мінімікросферичні частинки (включаючи одношарові та багатшарові везикули, наприклад «ліпосоми» — ліпідні бішари з ламелярною фазою, які в деяких варіантах здійснення є по суті сферичними і в більш конкретних варіантах здійснення можуть містити водне ядро, яке, наприклад, містить значну частину молекул РНК), дисперсну фазу в емульсії, міцели або дисперсну фазу в суспензії.

Більш того, композиції LNP є такими, що біорозкладаються, оскільки вони не накопичуються до цитотоксичних рівнів *in vivo* в терапевтично ефективній дозі. У деяких варіантах здійснення композиції LNP не викликають вроджену імунну відповідь, яка призводить до суттєвих побічних ефектів на рівні терапевтичної дози. У деяких варіантах здійснення композиції LNP, запропоновані в цьому документі, не викликають токсичності на рівні терапевтичної дози.

У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько 0,005 до близько 0,75. У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько 0,01 до близько 0,5. У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько нуля до близько 0,4. У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько нуля до близько 0,35. У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько нуля до близько 0,35. У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько нуля до близько 0,3. У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько нуля до близько 0,25. У деяких варіантах здійснення значення *pdi* може знаходитися в діапазоні від близько нуля до близько 0,2. У деяких варіантах здійснення *pdi* може становити менше ніж близько 0,08, 0,1, 0,15, 0,2 або 0,4.

Описані в цьому документі LNP мають розмір (наприклад, Z-середній діаметр) від близько 1 до близько 250 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 10 до близько 200 нм. У додаткових варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 20 до близько 150 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 50 до близько 150 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 50 до близько 100 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 50 до близько 120 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 60 до близько 100 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 75 до близько 150 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 75 до близько 120 нм. У деяких варіантах здійснення LNP мають розмір від близько 75 до близько 100 нм. Якщо не вказано інше, всі розміри, зазначені в цьому документі, являють собою середні розміри (діаметри) повністю сформованих наночастинок, виміряні шляхом динамічного розсіювання світла на приладі Malvern Zetasizer. Зразок наночастинок розводять в фосфатно-сольовому буфері (PBS), так що інтенсивність складає приблизно 200–400 кілоімпульсів на секунду. Дані подані у вигляді середньозваженого показника інтенсивності (Z-середній діаметр).

У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою ефективністю інкапсуляції в діапазоні від близько 50 % до близько 100 %. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою ефективністю інкапсуляції в діапазоні від близько 50 % до близько 70 %. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою ефективністю інкапсуляції в діапазоні від близько 70 % до близько 90 %. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою ефективністю інкапсуляції в діапазоні від близько 90 % до близько 100 %. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою ефективністю інкапсуляції в діапазоні від близько 75 % до близько 95 %.

У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою молекулярною масою в діапазоні від близько $1,00\text{E}+05$ г/моль до близько $1,00\text{E}+10$ г/моль. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою молекулярною масою в діапазоні від близько $5,00\text{E}+05$ г/моль до близько $7,00\text{E}+07$ г/моль. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою молекулярною масою в діапазоні від близько $1,00\text{E}+06$ г/моль до близько $1,00\text{E}+10$ г/моль. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою молекулярною масою в діапазоні від близько $1,00\text{E}+07$ г/моль до близько $1,00\text{E}+09$ г/моль. У деяких варіантах здійснення LNP утворюються із середньою молекулярною масою в діапазоні від близько $5,00\text{E}+06$ г/моль до близько $5,00\text{E}+09$ г/моль.

У деяких варіантах здійснення полідисперсність (M_w/M_n ; співвідношення середньомасової молярної маси (M_w) до середньочислової молярної маси (M_n)) може становити від близько 1,000 до близько 2,000. У деяких варіантах здійснення M_w/M_n може знаходитися в діапазоні від близько 1,00 до близько 1,500. У деяких варіантах здійснення M_w/M_n може знаходитися в діапазоні від близько 1,020 до близько 1,400. У деяких варіантах здійснення M_w/M_n може знаходитися в діапазоні від близько 1,010 до близько 1,100. У деяких варіантах здійснення M_w/M_n може знаходитися в діапазоні від близько 1,100 до близько 1,350.

Способи конструювання клітин; сконструйовані клітини

Композиції LNP, описані в цьому документі, можуть бути використані в способах конструювання клітин за допомогою редагування генів як *in vivo*, так і *in vitro*. У деяких варіантах здійснення способи включають приведення в контакт клітини з композицією LNP, описаною в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення способи включають приведення в контакт клітини з суб'єктом, як-от ссавець, як-от людина. У деяких варіантах здійснення клітина знаходиться в органі, як-от печінка, як-от печінка ссавця, як-от печінка людини. У деяких варіантах здійснення клітина являє собою клітину печінки, як-от клітина печінки ссавця, як-от клітина печінки людини. У деяких варіантах здійснення клітина являє собою гепатоцит, як-от гепатоцит ссавця, як-от гепатоцит людини. У деяких варіантах здійснення клітина печінки являє собою стовбурову клітину. У деяких варіантах здійснення клітина печінки людини може являти собою синусоїдальну ендотеліальну клітину печінки (LSEC). У деяких варіантах здійснення клітина печінки людини може являти собою клітину Купфера. У деяких варіантах здійснення клітина печінки людини може являти собою зірчасту клітину печінки. У деяких варіантах здійснення клітина печінки людини може являти собою пухлинну клітину. У деяких варіантах здійснення клітина печінки людини може являти собою стовбурову клітину печінки. У додаткових варіантах здійснення клітина містить АроЕ-зв'язуючі рецептори. У деяких варіантах здійснення клітина печінки, як-от гепатоцит, знаходиться *in situ*. У деяких варіантах здійснення клітину печінки, як-от гепатоцит, виділяють, наприклад, в культурі, як-от в первинна культура. Також запропоновані способи, що відповідають застосуванням, розкритим в цьому документі, які включають

введення композицій LNP, описаних в цьому документі, суб'єкту або приведення в контакт клітини, подібної описаним вище, з композиціями LNP, описаними в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення запропоновані сконструйовані клітини, наприклад сконструйована клітина, отримана з будь-якого типу клітин в попередньому абзаці. Такі сконструйовані клітини отримують згідно зі способами, описаними в цьому документі. У деяких варіантах здійснення сконструйована клітина знаходиться всередині тканини або органу, наприклад печінки у суб'єкта.

У деяких способах і клітинах, описаних в цьому документі, клітина містить модифікацію, наприклад інсерцію або делецію (індел), або заміну нуклеотидів у цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить вставку 1, 2, 3, 4 або 5 або більше нуклеотидів у цільову послідовність. У деяких варіантах здійснення модифікація містить вставку 1 або 2 нуклеотиди в цільову послідовність. В інших варіантах здійснення модифікація містить делецію 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 або 25 або більше нуклеотидів у цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить делецію 1 або 2 або більше нуклеотидів у цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить індел, який призводить до мутації із зсувом рамки читування в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить заміну 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 або 25 або більше нуклеотидів в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить заміну 1 або 2 або більше нуклеотидів в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить одну або більше зі вставки, делеції або заміни нуклеотидів, що виникають в результаті включення матричної нуклеїнової кислоти, наприклад будь-якої з матричних нуклеїнових кислот, описаних в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення запропонована популяція клітин, яка містить сконструйовані клітини, наприклад популяція клітин, яка містить клітини, сконструйовані згідно зі способами, описаними у цьому документі. У деяких варіантах здійснення популяція містить сконструйовані клітини, культивовані *in vitro*. У деяких варіантах здійснення популяція знаходиться всередині тканини або органу, наприклад печінки у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення щонайменше 5 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 % або щонайменше 95 % або більше клітин у популяції сконструйовані. У певних варіантах здійснення спосіб, описаний в цьому документі, надає щонайменше 5 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 % або щонайменше 95 % ефективності редагування (або «відсоток редагування»), яка визначається виявленням інделів. В інших варіантах здійснення спосіб, описаний в цьому документі, надає щонайменше 5 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 % або щонайменше 95 % ефективності модифікації ДНК, яка визначається виявленням зміни в послідовності, чи то вставка, делеція, заміна або інше. У деяких варіантах здійснення спосіб, описаний в цьому документі, призводить до рівня ефективності редагування або рівня ефективності модифікації ДНК від близько 5 % до близько 100 %, від близько 10 % до близько 50 %, від близько 20 до близько 100 %, від близько 20 до близько 80 %, від близько 40 до близько 100 % або від близько 40 до близько 80 % у клітинній популяції.

У деяких способах і клітинах, описаних в цьому документі, клітини в популяції містять модифікацію, наприклад індел або заміну в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить вставку 1, 2, 3, 4 або 5 або більше нуклеотидів у цільову послідовність. У деяких варіантах здійснення модифікація містить вставку 1 або 2 нуклеотиди в цільову послідовність. В інших варіантах здійснення модифікація містить делецію 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 або 25 або більше нуклеотидів у цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить делецію 1 або 2 або більше нуклеотидів у цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація призводить до мутації зі зсувом рамки читування в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить індел, який призводить до мутації із зсувом рамки читування в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 91 %, щонайменше 92 %, щонайменше 93 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або щонайменше 100 % ефективності редагування (або «відсоток редагування»), яка визначається виявленням інделів.

щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % або більше сконструйованих клітин у популяції містять мутацію зі зсувом рамки зчитування. У деяких варіантах здійснення модифікація містить заміну 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 або 25 або більше нуклеотидів в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить

5 заміну 1 або 2 або більше нуклеотидів в цільовій послідовності. У деяких варіантах здійснення модифікація містить одну або більше зі вставки, делеції або заміни нуклеотидів, що виникають в результаті включення матричної нуклеїнової кислоти, наприклад будь-якої з матричних нуклеїнових кислот, описаних в цьому документі.

Способи редагування генів

10 Композиції LNP, описані в цьому документі, можуть бути використані для редагування генів *in vivo* і *in vitro*. В одному варіанті здійснення одну або більше композицій LNP, описаних в цьому документі, можна вводити суб'єкту, який цього потребує. В одному варіанті здійснення одна або більше композицій LNP, описаних в цьому документі, можуть бути приведені в контакт з клітиною. В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість композиції, описаної в

15 цьому документі, може бути приведена в контакт з клітиною суб'єкта, який потребує цього. В одному варіанті здійснення генетично сконструйована клітина може бути отримана шляхом приведення в контакт клітини з композицією LNP, описаною в цьому документі. У різних варіантах здійснення способи включають введення матричної нуклеїнової кислоти в клітину або суб'єкту, як викладено вище.

20 У деяких варіантах здійснення способи включають введення композиції LNP в клітину, пов'язану із захворюванням печінки. У деяких варіантах здійснення способи включають лікування захворювання печінки. У певних варіантах здійснення способи включають приведення в контакт клітини печінки з композицією LNP. У певних варіантах здійснення способи включають приведення в контакт гепатоцитів з композицією LNP. У деяких варіантах здійснення способи

25 включають приведення в контакт клітини, що зв'язує AроЕ, з композицією LNP.

В одному варіанті здійснення композицію LNP, що містить мРНК, кодуєчу Cas-нуклеазу класу 2, і гРНК, можна вводити в клітину, як-от клітина, що зв'язує AроЕ. У додаткових варіантах здійснення матричну нуклеїнову кислоту також вводять в клітину. У деяких випадках композицію LNP, що містить Cas-нуклеазу класу 2 і огРНК, можна вводити в клітину, як-от клітина, що

30 зв'язує AроЕ. В одному варіанті здійснення можна вводити в клітину композицію LNP, що містить мРНК, кодуєчу Cas-нуклеазу класу 2, гРНК і матрицю. У деяких випадках композицію LNP, що містить Cas-нуклеазу і огРНК, можна вводити в клітину печінки. У деяких випадках клітина печінки знаходиться в суб'єкті.

У певних варіантах здійснення суб'єкт може отримувати одноразову дозу композиції LNP. В інших прикладах суб'єкт може отримувати багаторазові дози композиції LNP. У деяких варіантах здійснення композицію LNP вводять 2–5 разів. Коли вводиться більше однієї дози, дози можна вводити з інтервалом у близько 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21 або 28 діб; з інтервалом у близько 2, 3, 4, 5 або 6 місяців; або з інтервалом у близько 1, 2, 3, 4 або 5 років. У деяких варіантах здійснення редагування покращується після повторного введення композиції LNP.

40 В одному варіанті здійснення композицію LNP, що містить мРНК, кодуєчу Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, можна вводити в клітину окремо від введення композиції, що містить гРНК. В одному варіанті здійснення композицію LNP, що містить мРНК, кодуєчу Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, і гРНК, можна вводити в клітину окремо від введення матричної нуклеїнової кислоти в клітину. В одному варіанті здійснення композицію LNP, що містить мРНК, кодуєчу Cas-нуклеазу, як-от Cas-нуклеаза класу 2, можна вводити в клітину з подальшим послідовним введенням композиції LNP, що містить гРНК, а потім введенням матриці в клітину.

45 У варіантах здійснення, в яких композицію LNP, що містить мРНК, кодуєчу Cas-нуклеазу, вводять перед композицією LNP, що містить гРНК, введення можуть бути розділені на близько 4, 6, 8, 12 або 24 години; або 2, 3, 4, 5, 6 або 7 діб.

50 В одному варіанті здійснення композиції LNP можна використовувати для редагування гена, що призводить до нокауту гена. В одному варіанті здійснення композиції LNP можна використовувати для редагування гена, що призводить до нокдауну гена в популяції клітин. В іншому варіанті здійснення композиції LNP можна використовувати для редагування гена, що призводить до корекції гена. У додатковому варіанті здійснення композиції LNP можна

55 використовувати для редагування клітини, що призводить до вставки гена.

В одному варіанті здійснення введення композицій LNP може призводити до редагування генів, що призводить до стійкої відповіді. Наприклад, введення може призводити до тривалості відповіді на добу, місяць, рік або більше. Термін «тривалість відповіді», який використовується в цьому документі, означає, що після того, як клітини були відредаговані з використанням

60 описаної в цьому документі композиції LNP, модифікація, яку отримують в результаті, все ще

присутня протягом певного періоду часу після введення композиції LNP. Модифікація може бути виявлена шляхом вимірювання рівнів цільового білка. Модифікація може бути виявлена шляхом виявлення цільової ДНК. У деяких варіантах тривалість відповіді може становити щонайменше 1 тиждень. В інших варіантах тривалість відповіді може становити щонайменше 2 тижні. В одному варіанті здійснення тривалість відповіді може становити щонайменше 1 місяць. У деяких варіантах тривалість відповіді може становити щонайменше 2 місяці. В одному варіанті здійснення тривалість відповіді може становити щонайменше 4 місяці. В одному варіанті здійснення тривалість відповіді може становити щонайменше 6 місяців. У певних варіантах здійснення тривалість відповіді може становити щонайменше 26 тижнів. У деяких варіантах здійснення тривалість відповіді може становити щонайменше 1 рік. У деяких варіантах тривалість відповіді може становити щонайменше 5 років. У деяких варіантах тривалість відповіді може становити щонайменше 10 років. У деяких варіантах здійснення стійка відповідь виявляється за щонайменше 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 18, 21 або 24 місяці, або шляхом вимірювання рівнів цільового білка або шляхом виявлення цільової ДНК. У деяких варіантах здійснення стійка відповідь виявляється за щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 або 20 років, або шляхом вимірювання рівнів цільового білка або шляхом виявлення цільової ДНК.

Композиції LNP можна вводити парентерально. Композиції LNP можна вводити безпосередньо в кровотік, в тканину, в м'яз або у внутрішній орган. Введення може бути системним, наприклад, для ін'єкції або інфузії. Застосування може бути місцевим. Придатні шляхи для введення включають внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, інтратекальний, інтравентрикулярний, інтрауретральний, інтрастернальний, внутрішньочерепний, субретинальний, інтравітреальний, у передню камеру, внутрішньом'язовий, інтрасиновіальний, інтрадермальний і підшкірний. Придатні пристрої для введення включають голчасті (включаючи мікроголки) ін'єктори, безголкові ін'єктори, осмотичні насоси та інфузійні пристрої.

Композиції LNP зазвичай, але не обов'язково, вводять у вигляді композиції в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятним наповнювачем. Термін «допоміжна речовина» включає в себе будь-який інгредієнт, відмінний від сполуки(к) згідно з цим описом, іншого(их) ліпідного(их) компонента(ів) і біологічно активного агента. Допоміжна речовина може надавати композиціям функціональної (наприклад, регуляція швидкості вивільнення лікарського засобу) та/або нефункціональної (наприклад, технологічна допоміжна речовина або розчинник) характеристики. Вибір допоміжної речовини буде в значній мірі залежати від таких факторів, як конкретний спосіб введення, вплив допоміжної речовини на розчинність і стабільність, а також природа дозованої форми.

Парентеральні композиції зазвичай являють собою водні або масляні розчини або суспензії. Коли композиція є водною, допоміжні речовини, як-от цукри (включаючи, але не обмежуючись ними, глюкозу, маніт, сорбіт тощо), солі, вуглеводи та буферні агенти (переважно для рН від 3 до 9), але для деяких застосувань вони можуть бути більш придатним чином складені зі стерильним неводним розчином або у вигляді висушеної форми для застосування в комбінації з відповідним носієм, як-от стерильна апірогенна вода (WFI).

Хоча винахід описаний у зв'язку з проілюстрованими варіантами здійснення, зрозуміло, що вони не призначені для обмеження винаходу цими варіантами здійснення. Навпаки, винахід призначений для охоплення всіх альтернатив, модифікацій і еквівалентів, включаючи еквіваленти конкретних ознак, які можуть бути включені в винахід, як визначено в доданій формулі винаходу.

Як вищенаведений загальний опис, так і докладний опис, а також такі приклади є тільки ілюстративними та пояснювальними і не обмежують цей опис. Заголовки розділів, які використовуються в цьому документі, призначені тільки для організаційних цілей і не мають розглядатися як будь-яким чином обмежуючі бажаний об'єкт винаходу. У разі якщо будь-яка література, включена за допомогою посилання, суперечить будь-якому терміну, визначеному в цьому описі, наведений в цьому описі термін є превалюючим. Всі діапазони, вказані в заявці, охоплюють кінцеві точки, якщо не вказано інше.

Слід зазначити, що використання в цьому документі форм однини включає посилання на множину, якщо в контексті явно не вказано інше. Таким чином, наприклад, посилання на «композицію» включає в себе безліч композицій, а посилання на «клітину» включає в себе безліч клітин тощо. Використання «або» є всеохоплюючим і означає «та/або», якщо не вказано інше.

Числові діапазони включають числа, які визначають діапазон. Вимірювані та вимірні значення вважаються приблизними з урахуванням значущих цифр і помилки, пов'язаної з вимірюванням. Термін «близько» або «приблизно» означає прийнятну помилку для конкретного

значення, як визначено фахівцем в даній області техніки, яка частково залежить від того, як вимірюється або визначається значення. Використання модифікатора, як-от «близько» перед діапазоном або перед переліком значень, змінює кожну кінцеву точку діапазону або кожне значення в переліку. «Близько» також включає значення або кінцеву точку. Наприклад, «близько 50–55» охоплює «від близько 50 до близько 55». Крім того, використання «містять», «містить», «що містить», «складаються з», «складається з», «що складається з», «включають», «включає» і «що включає» не є обмежуючим.

Якщо спеціально не зазначено в наведеному вище описі, варіанти здійснення в описі, які згадуються як «що містять» різні компоненти, також розглядаються як «що складаються з» або «що складаються по суті з» згаданих компонентів; варіанти здійснення в описі, які згадуються як «що складаються з» різних компонентів, також розглядаються як «що містять» або «що складаються по суті з» перерахованих компонентів; варіанти здійснення в описі, в яких згадується «про» різні компоненти, також розглядаються як «в» перерахованих компонентах; і варіанти здійснення в описі, які згадують слова «що складаються по суті з» різних компонентів, також розглядаються як «що складаються з» або «що містять» перераховані компоненти (ця взаємозамінність не застосовується до використання цих термінів у формулі винаходу).

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Композиції LNP для редагування *in vivo* у мишей

Були отримані препарати різних композицій LNP в малому масштабі для дослідження їх властивостей. В аналізах відсоткового редагування в печінці у мишей мРНК Cas9 і хімічно модифікована гРНК, націлені на послідовність TTR миші, були складені у вигляді LNP з різними % мол. ПЕГ, % мол. Ліпиду А та співвідношеннями N:P, як описано в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Композиції LNP

LNP №	% мол. Ліпиду А	% мол. ПЕГ-ДМГ	Співвідно – шення N:P
(різні)	45	2, 2,5, 3, 4, 5	4,5
(різні)	45	2, 2,5, 3, 4, 5	6
(різні)	50	2, 2,5, 3, 4, 5	4,5
(різні)	50	2, 2,5, 3, 4, 5	6
(різні)	55	2, 2,5, 3, 4, 5	4,5
(різні)	55	2, 2,5, 3, 4, 5	6

На Фіг. 1 композиції LNP ідентифіковані по осі X на основі їхніх % мол. Ліпиду А та співвідношень N:P, помічених як «% CL; N:P». Як зазначено в умовних позначеннях до Фіг. 1, концентрації ПЕГ-2к-ДМГ 2, 2,5, 3, 4 або 5 % мол. були складені з (1) 45 % мол. Ліпиду А; 4,5 N:P («45; 4,5»); (2) 45 % мол. Ліпиду А; 6 N:P («45; 6»); (3) 50 % мол. Ліпиду А; 4,5 N:P («50; 4,5»); (4) 50 % мол. Ліпиду А; 6 N:P («50; 6»); (5) 55 % мол. Ліпиду А; 4,5 N:P («55; 4,5»); і (6) 55 % мол. Ліпиду А; 6 N:P («55; 6»). % мол. ДСФХ підтримували постійним на рівні 9 % мол. та додавали % мол. холестерину, щоб довести баланс ліпідного компонента кожної композиції до 100 % мол. Кожну з 30 композицій складали як описано нижче, і вводили у вигляді одноразової дози 1 мг на кг або 0,5 мг на кг доз сумарної РНК (Фіг. 1А і Фіг. 1В, відповідно).

Композиція LNP — NanoAssemblr

Компоненти ліпідних наночастинок розчиняли в 100 % етанолі з молярними співвідношеннями ліпідного компонента, наведеними вище. РНК-карго розчиняли в 25 мМ цитрату, 100 мМ NaCl, рН 5,0, в результаті чого концентрація РНК-карго становила приблизно 0,45 мг/мл. LNP складали з молярним співвідношенням аміноліпиду до фосфату РНК (N:P), рівним близько 4,5 або близько 6, з масовим співвідношенням мРНК до гРНК, рівним 1:1.

LNP були отримані шляхом мікорідинного змішування розчинів ліпідів і РНК з використанням настільного приладу Precision Nanosystems NanoAssemblr™ відповідно до протоколу виробника. Співвідношення водного та органічного розчинника 2:1 підтримували під час перемішування з використанням диференціальних швидкостей потоку. Після змішування LNP збирали, розводили водою (приблизно 1:1 об./об.), витримували протягом 1 години при кімнатній температурі та додатково розводили водою (приблизно 1:1 об./об.) перед кінцевою заміною буфера. Кінцеву заміну буфера на 50 мМ Трис, 45 мМ NaCl, 5 % (мас./об.) сахарози, рН 7,5 (TSS) завершували за допомогою колонок для знесолення PD-10 (GE). За необхідності композиції концентрували центрифугуванням за допомогою відцентрових фільтрів Amicon з

відсіканням 100 кДа (Millipore). Отриману суміш потім фільтрували з використанням 0,2 мкм стерильного фільтра. Кінцевий LNP зберігали при -80 °C до подальшого застосування.

Аналіз композицій

Динамічне розсіювання світла (DLS) використовується для визначення індексу полідисперсності (pdi) та розміру LNP згідно з цим описом. DLS вимірює розсіювання світла, яке виникає в результаті впливу зразка на джерело світла. PDI, як визначено з вимірів DLS, являє собою розподіл розміру частинок (відносно середнього розміру частинок) в популяції, причому абсолютно однорідна популяція має PDI, рівний нулю.

Електрофетичне розсіювання світла використовується для визначення поверхневого заряду LNP при заданому pH. Поверхневий заряд, або дзета-потенціал, є мірою величини електростатичного відштовхування/притягання між частинками в суспензії LNP.

Асиметричне фракціонування потоку в полі потоку — багатокутове розсіювання світла (AF4-MALS) використовується для поділу частинок у композиції за гідродинамічним радіусом і потім подальшого вимірювання молекулярних мас, гідродинамічних радіусів і середньоквадратичних радіусів фракціонованих частинок. Це дозволяє оцінювати молекулярно-масовий розподіл і розподіл частинок за розміром, а також вторинні характеристики, як-от побудова Бурхарда-Штокмайєра (співвідношення середньоквадратичного значення (СКЗ) радіусу та гідродинамічного радіуса в часі, який вказує на внутрішню щільність ядра частинки) і конформаційну карту (логарифм СКЗ залежно від логарифма молекулярної ваги, де кутовий коефіцієнт отриманої лінійної апроксимації дає ступінь компактності залежно від подовження).

Аналіз траєкторій наночастинок (NTA, Malvern Nanosight) можна використовувати для визначення розподілу частинок композиції за розміром, а також концентрації частинок. Зразки LNP розводять відповідним чином і наносять на мікропрепарат. Камера реєструє розсіяне світло, коли частинки повільно дифундують через поле зору. Після запису відео за допомогою аналізу траєкторій наночастинок обробляється відео, відстежуючи пікселі та обчислюючи коефіцієнт дифузії. Цей коефіцієнт дифузії може бути перетворений у гідродинамічний радіус частинки. Прилад також підраховує кількість окремих частинок, підрахованих в аналізі, щоб визначити концентрацію частинок.

Кріоелектронна мікроскопія (кріо-ЕМ) може бути використана для визначення розміру частинок, морфології та структурних характеристик LNP.

Аналіз ліпідної композиції LNP можна проводити за допомогою рідинної хроматографії з наступною детекцією зарядженого аерозолі (LC-CAD). Цей аналіз може забезпечити порівняння фактичного вмісту ліпідів з теоретичним вмістом ліпідів.

Композиції LNP аналізують на середній розмір частинок, індекс полідисперсності (pdi), загальний вміст РНК, ефективність інкапсуляції РНК і дзета-потенціал. Композиції LNP можуть бути додатково охарактеризовані за допомогою аналізу ліпідів, AF4-MALS, NTA та/або кріо-ЕМ. Середній розмір частинок і полідисперсність вимірюють за допомогою динамічного розсіювання світла (DLS) з використанням приладу для визначення DLS Malvern Zetasizer. Зразки LNP розводили в 30 разів у PBS перед вимірюванням за допомогою DLS. Разом зі середньочисловим діаметром і pdi було наведено Z-середній діаметр, який є заснованим на інтенсивності показником середнього розміру частинок. Прилад Malvern Zetasizer також використовується для вимірювання дзета-потенціалу LNP. Зразки розводять 1:17 (50 мкл на 800 мкл) в 0,1X PBS, pH 7,4 перед вимірюванням.

Аналіз на основі флюоресценції (Ribogreen®, ThermoFisher Scientific) використовується для визначення концентрації загальної РНК і вільної РНК. Ефективність інкапсуляції розраховується як (Загальна РНК - Вільна РНК)/Загальна РНК. Зразки LNP розводять відповідним чином 1x буфером TE, що містить 0,2 % Тритон-Х 100, для визначення загальної РНК або 1x буфером TE для визначення вільної РНК. Стандартні криві отримують за допомогою вихідного розчину РНК, який використовується для складання композицій, і розводять в 1x буфері TE +/- 0,2 % Тритон-Х 100. Потім додають розведений барвник RiboGreen® (відповідно до інструкцій виробника) до кожного зі стандартів та зразків і залишають для інкубації протягом приблизно 10 хвилин при кімнатній температурі з відсутністю світла. Мікропланшетний рідер SpectraMax M5 (Molecular Devices) використовується для зчитування зразків з довжинами хвиль збудження, відсічення і випромінювання, рівними 488 нм, 515 нм і 525 нм, відповідно. Загальну РНК і вільну РНК визначають за відповідними стандартними кривими.

Ефективність інкапсуляції розраховується як (Загальна РНК - Вільна РНК)/Загальна РНК. Та сама процедура може бути використана для визначення ефективності інкапсуляції компонента на основі ДНК або карго, що містить нуклеїнову кислоту. Для однопанцюгової ДНК можна використовувати барвник Oligreen, а для двопанцюгової ДНК — барвник PicoGreen.

AF4-MALS використовується для визначення розподілів за молекулярною вагою

молекулярної маси та розмірам частинок, а також вторинних статистичних даних з цих розрахунків. LNP розводять відповідним чином і вводять в розділюючий канал AF4 з використанням автосамплера ВЕРХ, де вони фокусуються, а потім елюються експоненціальним градієнтом в поперечному потоку через канал. Вся рідина приводиться в дію насосом ВЕРХ і приладом Wyatt Eclipse. Частинки, які елюються з каналу AF4, проходять через УФ-детектор, детектор багатокутового лазерного світлорозсіювання, детектор квазіпружного розсіювання світла та диференційний рефрактометричний детектор. Необроблені дані обробляють з використанням моделі Дебая для визначення молекулярної маси та СКЗ радіусу за сигналами детекторів.

Ліпідні компоненти в LNP кількісно аналізують за допомогою ВЕРХ з приєднаним детектором заряджених аерозолів (CAD). Хроматографічного розділення 4 ліпідних компонентів досягають за допомогою обернено-фазової ВЕРХ. CAD являє собою руйнуючий мас-детектор, який виявляє всі нелеткі сполуки, і сигнал є постійним незалежно від структури аналіту.

Карго мРНК Cas9 та гРНК

Карго мРНК Cas9 отримували шляхом транскрипції *in vitro*. Кепована та поліаденільована мРНК Cas9, що містить 1X NLS (SEQ ID NO: 48), була отримана транскрипцією *in vitro* з використанням лінеаризованої плазмідної ДНК-матриці та РНК-полімерази T7. Плазмідну ДНК, що містить промотор T7 і полі(A/T)-область з 100 нуклеотидів, лінеаризували шляхом інкубації при 37 °C протягом 2 годин з XbaI в таких умовах: 200 нг/мкл плазмиди, 2 од/мкл XbaI (NEB) і 1x реакційний буфер. XbaI інактивувати нагріванням реакційної суміші при 65 °C протягом 20 хвилин. Лінеаризовану плазмиду очищали від ферменту та буферних солей з використанням кремнієвої спін-колонки Maxi Spin (Epoch Life Sciences) та аналізували в агарозному гелі для підтвердження лінеаризації. Реакційну суміш IVT для отримання модифікованої мРНК Cas9 інкубували при 37 °C протягом 4 годин в таких умовах: 50 нг/мкл лінеаризованої плазмиди; 2 mM кожного з GTP, ATP, CTP і N1-метил псевдо-UTP (Trilink); 10 mM ARCA (Trilink); 5 од/мкл T7 РНК-полімерази (NEB); 1 од/мкл інгібітора мишачої РНКаз (NEB); 0,004 од/мкл неорганічної пірофосфатази *E.coli* (NEB); і 1x реакційний буфер. Після 4-годинної інкубації додавали ДНКазу TURBO (ThermoFisher) до кінцевої концентрації 0,01 од/мкл і реакційну суміш інкубували протягом додаткових 30 хвилин для видалення матриці ДНК. мРНК Cas9 очищали від ферменту та нуклеотидів з використанням набору MegaClear Transcription Clean-up відповідно до протоколу виробника (ThermoFisher). Альтернативно, мРНК Cas9 очищали методом осадження LiCl.

У даному прикладі гРНК була хімічно синтезована та отримана від комерційного постачальника. Послідовність sg282 представлена нижче з 2'-О-метильними модифікаціями та фосфоротіоатними зв'язками, як представлено нижче (m = 2'-OMe; * = фосфоротіоат):

mU*mU*mA*CAGCCACGUCUACAGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCA
AGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAm
CmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU. (SEQ ID NO:42).

LNP

Кінцеві LNP були охарактеризовані для визначення ефективності інкапсуляції, індексу полідисперсності та середнього розміру частинок згідно з аналітичними методами, представленими вище.

LNP вводили мишам (одноразова доза 1 мг/кг або 0,5 мг/кг) і виділяли геномну ДНК для аналізу секвенуванням нового покоління (NGS), як описано нижче.

Доставка LNP *in vivo*

У кожному дослідженні використовували самок мишей CD-1 у віці від 6 до 10 тижнів. Тварин зважували та групували відповідно до маси тіла для приготування розчинів для дозування на основі середньої маси в групі. LNP вводили через латеральну хвостову вену в об'ємі 0,2 мл на тварину (приблизно 10 мл на кілограм маси тіла). Тварин обстежували на наявність небажаних явищ приблизно за 6 годин після введення дози. Маса тіла вимірювали за двадцять чотири години після введення, і тварин піддавали евтаназії в різні моменти часу знекровленням за допомогою пункції серця під ізофлурановою анестезією. Кров збирали в пробірки для відділення сироватки або в пробірки, що містять забуферений розчин цитрату натрію, для отримання плазми, як описано в цьому документі. Для досліджень, що включають редагування *in vivo*, тканини печінки відбирали з середньої частки або з трьох незалежних часток (наприклад, правої медіальної, лівої медіальної та лівої латеральної частки) у кожній тварини для виділення і аналізу ДНК.

Когорти мишей досліджували відносно редагування в печінці за допомогою секвенування нового покоління (NGS) і рівнів TTR в сироватці (дані не представлені).

Аналіз транскрипції (TTR) методом ІФА

Кров відбирали та сироватку виділяли, як зазначено. Загальні рівні TTR в мишачій сироватці визначали з використанням набору для ІФА на мишачий преальбумін (транстиретин) [Aviva Systems Biology, кат. OKIA00111]. Рівні TTR в сироватці крові щурів вимірювали з використанням специфічного для щурів набору для ІФА (Aviva Systems Biology, номер OKIA00159 по каталогу) відповідно до протоколу виготовлення. Якщо коротко, сироватки серійно розводили розчинником для зразка з набору до кінцевого розведення у 10000 разів. Цей розведений зразок потім додавали в планшети для ІФА, і потім аналіз проводили відповідно до вказівок.

Секвенування NGS

Якщо коротко, для кількісного визначення ефективності редагування в цільовому розташуванні в геномі була виділена геномна ДНК, і використано глибоке секвенування для виявлення наявності вставок і делецій, введених шляхом редагування генів.

Праймери для ПЛР конструювали навколо цільового сайту (наприклад, TTR), і область геному, яка становить інтерес, ампліфікували. Послідовності праймерів наведені нижче. Додаткову ПЛР проводили відповідно до протоколів виробника (Illumina) для додавання необхідних хімічних компонентів для секвенування. Амплікони секвенували на приладі Illumina MiSeq. Читання були вирівняні відносно еталонного геному людини (наприклад, hg38) після виключення тих, які мали низькі бали якості. Отримані файли, що містять читання, були зіставлені з еталонним геномом (файли BAM), де були вибрані читання, які перекривали цільову область, яка становить інтерес, і була розрахована кількість читань дикого типу в порівнянні з кількістю читань, які містять вставку, заміну або делецію.

Відсоток редагування (наприклад, «ефективність редагування» або «відсоткове редагування») визначається як загальна кількість читань послідовності зі вставками або делеціями по відношенню до загальної кількості читань послідовності, включаючи дикий тип.

На Фіг. 1 показаний відсоток редагування в печінці миші, який вимірюється за допомогою NGS. Як показано на Фіг. 1A, коли вводиться 1 мг на кг РНК, відсотки редагування *in vivo* становлять від близько 20 % до понад 60 % редагування в печінці. При дозі 0,5 мг на кг, Фіг. 1B, спостерігали редагування в печінці від близько 10 % до 60 %. У цьому тесті *in vivo* на мишах всі композиції ефективно доставляли мРНК Cas9 і рРНК в клітини печінки, що свідчить про високу активність CRISPR/Cas-нуклеази в цільовому сайті, виміряну за допомогою NGS для кожної композиції LNP. LNP, що містять 5 % ПЕГ-ліпиду, мали нижчу інкапсуляцію (дані не показані) і дещо знижену ефективність.

Приклад 2. Аналіз композиції LNP

Аналітична характеристика LNP демонструє покращені фізико-хімічні параметри для LNP, складених зі збільшенням кількості Ліпиду А і ПЕГ-ліпиду. Композиції, які містять 2 % мол. або 3 % мол. ПЕГ-ліпиду (ПЕГ2к-ДМГ), представлені в таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

	LNP898	LNP897	LNP966	LNP969
CL/холестерин/ДСФХ/ПЕГ (теоретичний % мол.)	45/44/9/2	45/43/9/3	50/38/9/3	55/33/9/3
мРНК	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 U-dep SEQ ID NO:43	Cas9 U-dep SEQ ID NO:43
рРНК	G502 SEQ ID NO:70	G502 SEQ ID NO:70	G534 SEQ ID NO:72	G534 SEQ ID NO:72
N/P	4,5	4,5	6,0	6,0

Композиція LNP — Поперечний потік

LNP були отримані шляхом струменевого змішування зі співударянням ліпиду в етанолі з двома об'ємами розчинів РНК і одним об'ємом води. Ліпід в етанолі змішують через вузол змішування з двома об'ємами розчину РНК. Четвертий потік води змішується з вихідним потоком вузла через Т-подібне з'єднання. [Див. WO2016010840 на Фіг. 2]. LNP підтримували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім додатково розводили водою (приблизно 1 : 1 об./об.). Розведені LNP концентрували, використовуючи тангенціальну потокову фільтрацію, на картриджі з плоским листом (Sartorius, Номмо 100 кДа) і потім замінювали буфер шляхом діалізації на 50 мМ Трис, 45 мМ NaCl, 5 % (мас./об.) сахарози, рН 7,5 (TSS). Альтернативно, останній обмін буфера в TSS був завершений за допомогою колонок для знесолення PD-10 (GE). За необхідності композиції концентрували центрифугуванням за допомогою відцентрових фільтрів Amicon з відсіканням 100 кДа (Millipore). Отриману суміш потім фільтрували з

використанням 0,2 мкм стерильного фільтра. Кінцевий LNP зберігали при 4 °C або -80 °C до подальшого застосування.

mPHK Cas9 і oPHK отримували, як в прикладі 1, за винятком того, що кепована і поліаденільована U-збіднена mPHK Cas9 (Cas9 Uder) містить SEQ ID N: 43. Sg282 описана в прикладі 1, і послідовність для sg534 («G534») представлена нижче:

mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCA
AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAm
CmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:72)

Композиції LNP аналізували на середній розмір частинок, полідисперсність (pdi), вміст загальної РНК і ефективність інкапсуляції РНК, як описано в прикладі 1.

Аналіз середнього розміру частинок, полідисперсності (PDI), вмісту загальної РНК і ефективності інкапсуляції РНК наведений в таблиці 4. На додаток до теоретичних концентрацій ліпідів в композиціях LNP, аналіз ліпідів продемонстрував фактичні рівні вмісту ліпідів в % мол., як зазначено в таблиці 5 нижче.

Таблиця 4

LNP IH №	N/P	Z-серед. (нм)	PDI	Середньочис. (нм)	Кінц. РНК (мг/мл)	Інкапс. (%)
LNP898	4,5	87,91	0,030	71,33	1,53	98
LNP897	4,5	74,05	0,036	58,55	1,43	98
LNP966	6,0	82,78	0,010	67,86	2,12	98
LNP969	6,0	92,97	0,042	75,52	2,09	97

Таблиця 5

LNP IH №	Співвідношення ліпідів (Ліпід А/холест./ ДСФХ/ПЕГ) (теоретичне та фактичне)	Ліпід А, мг/мл (теорети чна та фактичн а)	Холест., мг/мл (теоретична та фактична)	ДСФХ, мг/мл (теоретичне та фактична)	ПЕГ, мг/мл (теоретична та фактична)
LNP89 8	45/44/9/2 46,1/42,6/9,2/2	18,0 18,3	8,0 7,7	3,3 3,4	2,3 2,4
LNP89 7	45/43/9/3 44,8/42,9/9,2/3,1	18,0 17,8	7,8 7,7	3,3 3,4	3,5 3,6
LNP96 6	50/38/9/3 50,0/38,0/8,8/3,1	33,4 35,6	11,5 12,3	5,6 5,8	5,8 6,5
LNP96 9	55/33/9/3 54,8/33,2/8,8/3,2	33,4 31,6	9,1 8,7	5,1 4,7	5,3 5,4

Для подальшого аналізу фізико-хімічних властивостей LNP897, LNP898, LNP966 і LNP969 були піддані аналізу методом асиметричного фракціонування потоку в полі потоку — багатокутового розсіювання світла (AF4-MALS). Прилад AF4-MALS вимірює розподіл частинок за розміром і молекулярною масою та забезпечує інформацію про конформації та щільності частинок.

LNP вводять в розділяючий канал AF4 з використанням автосамплер ВЕРХ, де вони фокусуються, а потім елюються експоненціальним градієнтом в поперечному потоку через канал. Вся рідина приводиться в дію насосом ВЕРХ і приладом Wyatt Eclipse. Частинки, які елюються з каналу AF4, проходять через УФ-детектор, детектор багатокутового лазерного світлорозсіювання Wyatt Heleos II, детектор квазіпружного розсіювання світла та диференційний рефрактометричний детектор Wyatt Optilab T-rEX. Необроблені дані обробляють у програмному

забезпеченні Wyatt Astra 7 з використанням моделі Дебая для визначення молекулярної маси та СКЗ радіусу з сигналів детектора.

Графік логарифмічної похідної молярної маси для LNP наведений на Фіг. 2А. Якщо коротко, по осі Х вказана молярна маса (г/моль), а по осі Y вказана похідна мольної частки. Графік логарифмічної похідної молярної маси демонструє розподіл різних молекулярних мас, виміряних для конкретної композиції. Це дає дані про моду молекулярних мас, а також загальний розподіл молекулярних мас в композиції, що забезпечує кращу картину гетерогенності частинок, ніж середня молекулярна маса.

Гетерогенність різних композицій LNP визначають шляхом вимірювання молярної маси в різні моменти та обчислення співвідношення середньозваженої молярної маси (M_w) до середньочислової молярної маси (M_n) з отриманням полідисперсності M_w/M_n . Графік полідисперсності для цих різних композицій представлений на Фіг. 2В.

Дані демонструють більш щільний розподіл частинок з 3 % мол. ПЕГ і з 50 і 55 % мол. Ліпідом А при N/P 6,0, як показано на Фіг. 2А. Це відображається в щільній полідисперсності, як показано на Фіг. 2В.

Приклад 3. Дані AF4 MALS — Додаткові композиції

Аналітична характеристика LNP демонструє покращені фізико-хімічні параметри в LNP, складених зі збільшенням кількості ліпиду А. Композиції, які містять або 45 % мол., 50 % мол. або 55 % мол. Ліпиду А з двома різними гРНК, представлені в таблиці 6 нижче.

Таблиця 6

	LNP1021	LNP1022	LNP1023	LNP1024	LNP1025
CL/холестерин/ДСФХ/ПЕГ (теоретичний % мол.)	50/38/9/3	55/33/9/3	45/43/9/3	50/38/9/3	55/33/9/3
мРНК	Cas9 Udep SEQ ID NO:43	Cas9 Udep SEQ ID NO:43	Cas9 Udep SEQ ID NO:43	Cas9 Udep SEQ ID NO:43	Cas9 Udep SEQ ID NO:43
гРНК	G502 SEQ ID NO:70	G502 SEQ ID NO:70	G502 SEQ ID NO:70	G509 SEQ ID NO:71	G509 SEQ ID NO:71
N/P	6,0	6,0	4,5	6,0	6,0

LNP були складені, як описано в прикладі 2.

мРНК Cas9 і гРНК отримували, як описано вище.

Композиції LNP були охарактеризовані для визначення ефективності інкапсуляції, індексу полідисперсності та середнього розміру частинок, як описано в прикладі 1.

Аналіз середнього розміру частинок, полідисперсності (PDI), вмісту загальної РНК і ефективності інкапсуляції РНК наведений в таблиці 7. На додаток до теоретичних концентрацій ліпідів в композиціях LNP, аналіз ліпідів продемонстрував фактичні рівні вмісту ліпідів в % мол., як зазначено в таблиці 8 нижче.

Таблиця 7

LNP ІН №	N/P	Z- серед. (нм)	PDI	Середньочис. (нм)	Кінц. РНК (мг/мл)	Інкапс. (%)
LNP1021	6,0	83,18	0,027	67,15	1,63	98
LNP1022	6,0	94,08	0,005	78,28	1,60	97
LNP1023	4,5	74,01	0,017	61,11	1,61	97
LNP1024	6,0	85,37	0,002	70,42	1,59	97
LNP1025	6,0	94,47	0,018	77,71	1,60	98

Таблиця 8

LNP IH №	Співвідношення ліпідів (Ліпід А/холест./ ДСФХ/ПЕГ) (теоретичне та фактичне)	Ліпід А, мг/мл (теоретичн а та фактична)	Холест., мг/мл (теоретичн а та фактична)	ДСФХ, мг/мл (теоретичн е та фактична)	ПЕГ, мг/мл (теоретичн а та фактична)
LNP1021	50/38/9/3 50,9/37,4/8,6/3,1	23,6 21,6	8,1 7,2	3,9 3,4	4,1 3,8
LNP1022	55/33/9/3 55,2/33,0/8,7/3,1	23,6 20,4	6,4 5,5	3,6 3,0	3,7 3,4
LNP1023	45/43/9/3 45,9/42,4/8,6/3,1	17,7 15,3	7,7 6,4	3,3 2,7	3,4 3,0
LNP1024	50/38/9/3 50,5/37,9/8,5/3,0	23,6 22,4	8,1 7,6	3,9 3,5	4,1 3,9
LNP1024	55/33/9/3 55,5/33,1/8,5/3,0	23,6 21,3	6,4 5,8	3,6 3,0	3,7 3,4

Для подальшого аналізу фізико-хімічних властивостей LNP1021, LNP1022, LNP1023, LNP1024 і LNP1025 були піддані аналізу методом асиметричного фракціонування потоку в полі потоку — багатокутового розсіювання світла (AF4-MALS). Прилад AF4-MALS вимірює розподіл частинок за розміром і молекулярною масою та забезпечує інформацію про конформації та щільності частинок.

LNP досліджували за допомогою AF4-MALS, як описано в прикладі 1.

Графік логарифмічної похідної молярної маси для LNP наведений на Фіг. 3А. Якщо коротко, по осі Х вказана молярна маса (г/моль), а по осі Y вказана похідна мольної частки. Графік логарифмічної похідної молярної маси демонструє розподіл різних молекулярних мас, розрахованих для конкретної композиції. Це дає дані про моду молекулярних мас, а також загальний розподіл молекулярних мас в композиції, що забезпечує кращу картину гетерогенності частинок, ніж середня молекулярна маса.

Середня молекулярна маса наведена на Фіг. 3В. Середня молекулярна маса є середньою за всім розподілом, але не дає інформації про форму цього розподілу. LNP1022 та LNP1025 мають однакову середню молекулярну масу, але LNP1022 має більш широкий розподіл.

Гетерогенність різних композицій LNP розраховують шляхом визначення молярної маси в різні моменти та обчислення співвідношення середньозваженої молярної маси (M_w) до середньочислової молярної маси (M_n) з отриманням полідисперсності M_w/M_n . Графік полідисперсності для цих різних композицій представлений на Фіг. 4А.

Крім того, побудова Бурхарда-Штокмайера для композицій LNP представлена на Фіг. 4В. Побудова Бурхарда-Штокмайера демонструє СКЗ радіуса до гідродинамічного радіуса при елююванні композиції з каналу AF4. Це дає інформацію про внутрішню щільність ліпідних наночастинок. На Фіг. 4В показано, що LNP1021, LNP1022 і LNP1023 мають в цьому вимірюванні різні профілі.

Приклад 4. Збільшений вміст ПЕГ-ліпиду підтримує ефективність при зменшеній цитокиновій відповіді

В іншому дослідженні ліпід ПЕГ-ДМГ порівнювали в композиціях LNP, що містять 2 % мол. або 3 % мол. ПЕГ-ліпиду. Композиції, які містять або 2 % мол., або 3 % мол. ПЕГ-ДМГ, представлені в таблиці 9 нижче.

Таблиця 9

	LNP809	LNP810
CL/холестерин/ДСФХ/ПЕГ (теоретичний % мол.)	45/44/9/2	45/43/9/3
мРНК	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 SEQ ID NO:48
гРНК	G390 SEQ ID NO:69	G390 SEQ ID NO:69
N/P	4,5	4,5

LNP були отримані способом, описаним у прикладі 2.

5 мРНК Cas9 та гРНК отримували, як у прикладі 1, з послідовності sg390 (G390), представленої нижче:

mG*mC*mC*GAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCA
AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAm
CmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:69).

10 Композиції LNP аналізували на середній розмір частинок, полідисперсність (pdi), вміст загальної РНК і ефективність інкапсуляції РНК, як описано в прикладі 1.

Аналіз середнього розміру частинок, полідисперсності (PDI), вмісту загальної РНК і ефективності інкапсуляції РНК наведений в таблиці 10. На додаток до теоретичних концентрацій ліпідів в композиціях LNP, аналіз ліпідів продемонстрував фактичні рівні вмісту ліпідів в % мол., як зазначено в таблиці 11 нижче.

Таблиця 10

LNP IH №	N/P	Z- серед. (нм)	PDI	Середньочис. (нм)	Кінц. РНК (мг/мл)	Інкапс. (%)
LNP809	4,5	89,85	0,060	72,10	2,45	97
LNP810	4,5	75,26	0,025	61,17	2,14	97

Таблиця 11

LNP IH №	Співвідношення ліпідів (Ліпід А/холест./ ДСФХ/ПЕГ) (теоретичне та фактичне)	Ліпід А, мг/мл (теоретична та фактична)	Холест., мг/мл (теоретична та фактична)	ДСФХ, мг/мл (теоретичне та фактична)	ПЕГ, мг/мл (теоретична та фактична)
LNP809	45/44/9/2 45,7/43,3/9,0/2,1	28,6 30,5	12,7 13,1	5,3 5,6	3,7 4,0
LNP810	45/43/9/3 45,0/42,3/9,7/3,0	25,2 24,7	10,9 10,5	4,7 4,9	4,9 4,7

20 Цитокини сироватки крові щурів оцінювали за допомогою мультиплексного аналізу з використанням магнітних гранул Lumiplex (аналіз магнітних гранул Milliplex MAP від Millipore Sigma, номер RECYTMAG-65K за каталогом) з аналізом MCP-1, ІЛ-6, ФНП-альфа та ІФН-гамма. Гранули для аналізу зчитували на BioRad BioPlex-200, і концентрації цитокинів розраховували за стандартною кривою, використовуючи 4-параметричну логістичну регресію з програмним забезпеченням BioPlex Manager версії 6.1. Дані представлені на фіг. 5. Див. Фіг. 5А (сироватковий TTR), Фіг. 5В (редагування в печінці) та Фіг. 5С (цитокін р MCP1).

25 Рівні TTR в сироватці крові щурів вимірювали з використанням специфічного для щурів набору для ІФА [Aviva Systems Biology, номер OKIA00159 по каталогу] відповідно до протоколу виготовлення. Якщо коротко, сироватки серійно розводили розчинником для зразка з набору до

кінцевого розведення у 10000 разів. Цей розведений зразок потім додавали в планшети для ІФА, і потім аналіз проводили відповідно до вказівок.

Геномну ДНК виділяли з приблизно 10 мг тканини печінки та аналізували з використанням NGS, як описано вище. Послідовності праймерів для ПЛР для ампліфікації описані нижче.

На Фіг. 5А і Фіг. 5В показано, що нокдаун TTR в сироватці та редагування в печінці були достатніми при композиціях з 2 % мол. і 3 % мол. ПЕГ. На Фіг. 5С показано, що відповідь MCP-1 зменшується з використанням композицій з 3 % мол. ПЕГ.

Приклад 5. Доставка LNP приматам, які не є людьми

Три дослідження були проведені з композиціями LNP, отриманими, як описано в прикладі 1. Конкретні молярні кількості та карго наведені в таблицях 12–26. Кожна композиція, що містить мРНК Cas9 та гідову РНК (гРНК), мала співвідношення мРНК:гРНК 1:1 за масою. Дози LNP (в мг/кг, вміст загальної РНК), спосіб введення та отримання тваринами попереднього лікування дексаметазоном (Dex), Dex вводили в дозі 2 мг/кг внутрішньовенною болюсною ін'єкцією за 1 годину до введення LNP або введення носія.

Для аналізу хімічного складу крові відбирали у тварин кров в моменти часу, зазначені в таблицях нижче, для кожного вимірюваного фактору. Індукцію цитокінів вимірювали до і після обробки NHP. Мінімум 0,5 мл цільної крові збирали з периферичної вени знерухомлених тварин, які не сплять, в пробірку для розподілу сироватки об'ємом 4 мл. Крові дозволяли згортатися протягом як мінімум 30 хвилин при кімнатній температурі з наступним центрифугуванням при 2000 xg протягом 15 хвилин. Сироватку аліквотували у 2 поліпропіленові мікропробірки по 120 мкл кожна і зберігали при температурі від -60 до -86 °C до аналізу. Для аналізу використовували нестандартний набір U-Plex Cytokine для приматів, відмінних від людей, від Meso Scale Discovery (MSD). Наступні параметри були включені в аналіз ІФН-гамма, ІЛ-1b, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12p40, MCP-1 і ФНП-альфа, приділяючи особливу увагу ІЛ -6 і MCP-1. Реагенти та стандарти набору готували відповідно до вказівок в протоколі виробника. Сироватку NHP використовували в чистому вигляді. Планшети зчитували на MSD Sector Imager 6000 і аналізували за допомогою програмного забезпечення MSD Discovery Workbench версії 4012.

Рівні комплементу вимірювали у тварин до і після лікування за допомогою імуноферментного аналізу. Цільну кров (0,5 мл) збирали з периферичної вени знерухомлених тварин, які не сплять, в пробірку, що містить 0,5 мл EDTA-K₂. Кров центрифугували при 2000 xg протягом 15 хвилин. Плазму аліквотували у 2 поліпропіленові мікропробірки по 120 мкл кожна і зберігали при температурі від -60 до -86 °C до аналізу. Для аналізу використовували набір EIA Quidel MicroVue Complement Plus (C3a -кат. № A031) або (Bb-кат. № A027). Реагенти та стандарти набору отримували відповідно до вказівок в протоколі виробника. Планшети зчитували на MSD Sector Imager 6000 при оптичній щільності 450 нм. Результати були проаналізовані з використанням 4-параметричної логістичної регресії.

Дані для індукції цитокінів та активації комплементу представлені в таблицях нижче. «BLQ» означає нижче межі кількісного визначення.

Таблиця 12

Дослідження 1

Група лікування	Молярні співвідношення (Ліпід А, холестерин, ДСФХ і ПЕГ2к-ДМГ, відповідно)	N:P	Карго	Обсяг виборки (n)	Спосіб введення	Рівень дози, вміст загальної РНК (мг/кг)	Декса-метазон
(1) TSS (носії)	н/д	н/д	н/д	3	в/в - інфузія	н/д	ні
(2) LNP699 G502	45/44/9/2	4,5	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:2); G000502	3	в/в - інфузія	3	ні
(3) LNP688 G506	45/44/9/2	4,5	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:2); G000506	3	в/в - інфузія	3	ні
(4) LNP689	45/44/9/2	4,5	мРНК Cas9	3	в/в -	3	ні

Таблиця 12

Дослідження 1

Група лікування	Молярні співвідношення (Ліпід А, холестерин, ДСФХ і ПЕГ2к-ДМГ, відповідно)	N:P	Карго	Обсяг виборки (n)	Спосіб введення	Рівень дози, вміст загальної РНК (мг/кг)	Декса-метазон
G509			(SEQ ID NO:2); G000509		інфузія		
(5) LNP690 G510	45/44/9/2	4,5	mPHK Cas9 (SEQ ID NO:2); G000510	3	в/в - інфузія	3	ні

Таблиця 13

Дослідження 2

Група лікування	Молярні співвідношення (Ліпід А, холестерин, ДСФХ і ПЕГ2к-ДМГ, відповідно)	N:P	Карго	Обсяг виборки (n)	Спосіб введення	Рівень дози, вміст загальної РНК (мг/кг)	Декса-метазон
(1) TSS (носії)	н/д	н/д		1	в/в болюс	н/д	так
(2) TSS (носії)	н/д	н/д		1	в/в болюс	н/д	ні
(3) LNP898 G502	45/44/9/2	4,5	mPHK Cas9 (SEQ ID NO:2); G000502	1	в/в інфузія	3	так
(4) LNP898 G502	45/44/9/2	4,5	mPHK Cas9 (SEQ ID NO:2); G000502	1	в/в інфузія	3	ні
(5) LNP897 G502	45/43/9/3	4,5	mPHK Cas9 (SEQ ID NO:2); G000502	1	в/в болюс	3	так
(6) LNP897 G502	45/43/9/3	4,5	mPHK Cas9 (SEQ ID NO:2); G000502	1	в/в болюс	3	ні
(7) LNP897 G502	45/43/9/3	4,5	mPHK Cas9 (SEQ ID NO:2); G000502	1	в/в інфузія	3	так
(8) LNP897 G502	45/43/9/3	4,5	mPHK Cas9 (SEQ ID NO:2); G000502	1	в/в інфузія	3	ні
(9) LNP916 GFP	45/43/9/3	4,5	mPHK eGFP (SEQ ID NO:)	1	в/в інфузія	6	так
(10) LNP916 GFP	45/43/9/3	4,5	mPHK eGFP (SEQ ID NO:)	1	в/в інфузія	6	ні

Дослідження 3

Група лікування	Молярні співвідношення (Ліпід А, холестерин, ДСФХ і ПЕГ2к-ДМГ, відповідно	N:P	Карго	Обсяг виборки (n)	Спосіб введення	Рівень дози, вміст загальної РНК (мг/кг)	Дексаметазон
(1) TSS	н/д	н/д	н/д	3	в/в болюс	н/д	ні
(2) LNP1021 G502	50/38/9/3	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000502	3	в/в болюс	1	ні
(3) LNP1021 G502	50/38/9/4	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000502	1	в/в болюс	1	так
(4) LNP1022 G502	55/33/9/3	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000502	3	в/в болюс	1	ні
(5) LNP1023 G502	45/43/9/3	4,5	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000502	3	в/в болюс	3	ні
(6) LNP1024 G509	50/38/9/3	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000509	3	в/в болюс	1	ні
(7) LNP1024 G509	50/38/9/4	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000509	1	в/в болюс	1	так
(8) LNP1025 G509	55/33/9/3	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000509	3	в/в болюс	1	ні
(9) LNP1021 G502	50/38/9/3	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000502	1	в/в болюс	3	ні
(10) LNP1022 G502	50/38/9/3	6	мРНК Cas9 (SEQ ID NO:1); G000502	1	в/в болюс	3	ні

Таблиця 15

Вимірювання ІЛ-6 з дослідження 1

Група лікування	Попередній забір крові	6 год.	24 год.
(1) TSS (носій)	5,71±2,70	29,1±20,37	7,05±3,49
(2) LNP699 G502	9,73±8,34	1296,41±664,71	5,43±7,68
(3) LNP688 G506	16,83±4,08	1749,47±1727,22	38,57±39,39
(4) LNP689 G509	18,11±11,51	1353,49±766,66	32,42±18,40
(5) LNP690 G510	13,95±1,85	11838±17161,74	90,07±96,02

Таблиця 16

Вимірювання MCP-1 з дослідження 1

Група лікування	Попередній забір крові	6 год.	24 год.
(1) TSS (носій)	810,49±178,27	1351,16±397,31	745,25±56,49
(2) LNP699 G502	842,31±350,65	19298,49±11981,14	2092,89±171,21
(3) LNP688 G506	1190,79±383,64	13500,17±12691,60	1414,71±422,43
(4) LNP689 G509	838,63±284,42	14427,7±8715,48	1590±813,23
(5) LNP690 G510	785,32±108,97	52557,24±48034,68	6319,77±983,37

Таблиця 17

Вимірювання комплемента C3a з дослідження 1

Група лікування	Попередній забір крові	6 год.	7 доба
(1) TSS (носій)	23,9±11,95	25,51±14,79	30,67±18,36
(2) LNP699 G502	32,36±11,29	94,33±58,45	38,50±12,69
(3) LNP688 G506	22,30±1,73	127,00±22,34	37,80±6,86
(4) LNP689 G509	35,83±21,94	174,00±44,51	50,83±21,92
(5) LNP690 G510	36,30±8,21	163,00±40,60	42,50±12,44

Таблиця 18

Вимірювання комплемента bb з дослідження 1

Група лікування	04-bb	Попередній забір крові	6 год.	7 доба
(1) TSS (носій)	Контроль	1,53±0,19	3,37±2,13	1,43±0,71
(2) LNP699 G502	G502	1,45±0,39	9,01±5,28	1,57±0,54
(3) LNP688 G506	G506	1,45±0,78	11,78±2,33	1,78±0,84
(4) LNP689 G509	G509	1,95±0,99	15,73±2,23	2,83±0,88
(5) LNP690 G510	G510	2,12±0,44	13,57±1,23	2,21±0,72

5

Таблиця 19

Вимірювання ІЛ-6 з дослідження 2

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS (носій)	1,77	11,46	4,2	2,76	3,01
(2) TSS (носій)	5,23	18,11	20,36	13,2	6,36
(3) LNP898 G502	2,02	1305,75	1138,22	383,32	16,02
(4) LNP898 G502	2,34	37,19	91,59	14,11	3,07
(5) LNP897 G502	2,1	55,79	6,89	2,26	2,01
(6) LNP897 G502	6,8	10,1	44,72	5,4	2,01

Таблиця 19

Вимірювання ІЛ-6 з дослідження 2

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(7) LNP897 G502	1,97	44,87	32,61	2,97	1,11
(8) LNP897 G502	3,14	37,68	73,41	8,58	2,22
(9) LNP916 GFP	1,6	BLQ	95,32	27,58	BLQ
(10) LNP916 GFP	2,43	BLQ	883,01	66,71	BLQ

Таблиця 20

Вимірювання MCP-1 з дослідження 2

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS (носій)	312,12	197,24	145,36	177,02	403,82
(2) TSS (носій)	232,44	175,08	187,72	136,64	325,69
(3) LNP898 G502	249,1	2183,5	1814,64	1887,41	372,38
(4) LNP898 G502	349,51	430,49	5635,55	953,05	236,6
(5) LNP897 G502	492,3	989,98	409,08	302,97	506,82
(6) LNP897 G502	283,79	225,1	1141,08	484,59	259,46
(7) LNP897 G502	223,16	349,79	398,57	172,67	287,09
(8) LNP897 G502	584,42	853,51	3880,81	1588,46	692,99
(9) LNP916 GFP	325,84	BLQ	1189,97	2279,82	BLQ
(10) LNP916 GFP	175,47	BLQ	3284,16	2023,53	BLQ

Таблиця 21

Вимірювання комплемента C3a з дослідження 2

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS (носій)	0,087	0,096	0,048	0,033	0,038
(2) TSS (носій)	0,369	0,311	0,146	0,1	0,106
(3) LNP898 G502	0,087	0,953	0,647	0,277	0,065
(4) LNP898 G502	0,099	0,262	0,123	0,049	0,044
(5) LNP897 G502	0,067	0,479	0,209	0,036	0,036
(6) LNP897 G502	0,141	0,433	0,34	0,11	0,074
(7) LNP897 G502	0,1	0,345	0,396	0,096	0,127
(8) LNP897 G502	0,261	0,458	0,409	0,244	0,313
(9) LNP916 GFP	0,149	BLQ	0,714	0,382	BLQ
(10) LNP916 GFP	0,117	BLQ	0,752	0,723	BLQ

Таблиця 22

Вимірювання комплемента bb з дослідження 2

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS (носій)	0,087	0,096	0,048	0,033	0,038
(2) TSS (носій)	0,369	0,311	0,146	0,1	0,106
(3) LNP898 G502	0,087	0,953	0,647	0,277	0,065
(4) LNP898 G502	0,099	0,262	0,123	0,049	0,044
(5) LNP897 G502	0,067	0,479	0,209	0,036	0,036
(6) LNP897 G502	0,141	0,433	0,34	0,11	0,074
(7) LNP897 G502	0,1	0,345	0,396	0,096	0,127
(8) LNP897 G502	0,261	0,458	0,409	0,244	0,313
(9) LNP916 GFP	0,149	BLQ	0,714	0,382	BLQ
(10) LNP916 GFP	0,117	BLQ	0,752	0,723	BLQ

Таблиця 23

Вимірювання ІЛ-6 з дослідження 3

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS	1,89±0,97	2,56±1,41	0,90±0,71	BLQ	0,08
(2) LNP1021 G502	210±0,35	7,44±5,16	6,94±8,45	1,07±1,11	1,76±0,98
(3) LNP1021 G502	0,79	2,96	4,25	0,67	0,27
(4) LNP1022 G502	1,54±1,32	20,42±31,60	13,94±10,10	0,98±0,41	2,04±0,65
(5) LNP1023 G502	2,92±1,68	6,28±7,18	6,06±2,31	3,62±4,68	2,00±1,21
(6) LNP1024 G509	1,43±0,62	2,64±1,92	7,72±11,96	0,45±0,19	0,88±0,79
(7) LNP1024 G509	1,35±0,74	2,64±2,35	1,71±0,41	0,36±0,58	0,51±0,32
(8) LNP1025 G509	1,64	2,68	25,65	0,58	2,00
(9) LNP1021 G502	0,56	6,15	28,80	0,85	0,61
(10) LNP1022 G502	1,76	8,66	2907,86	11,26	1,72

Таблиця 24

Вимірювання MCP-1 з дослідження 2

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS	204,01±46,39	197,62±19,54	310,84±45,87	179,07±20,77	234,61±71,79
(2) LNP1021 G502	303,67±36,37	337,63±195,18	755,20±581,45	339,75±206,20	214,82±40,81
(3) LNP1021 G502	229,30	358,10	3182,00	413,56	178,30
(4) LNP1022 G502	393,63±187,8 1	467,72±221,61	1852,94±2199,6 6	497,12±412,30	382,19±67,27
(5) LNP1023 G502	213,72±8,85	196,18±62,81	1722,18±1413,9 0	197,83±74,01	156,16±18,87
(6) LNP1024 G509	237,76±96,36	210,37±95,17	468,53±250,42	22,32±69,06	141,20±71,90
(7) LNP1024 G509	207,36	183,07	1885,66	235,70	163,11
(8) LNP1025 G509	259,57±112,9 8	299,21±304,89	1193,10±974,04	258,82±88,53	219,86±219,86
(9) LNP1021 G502	199,29	286,04	2001,23	197,57	196,44
(10) LNP1022 G502	305,81	970,65	7039,06	8379,05	203,47

Таблиця 25

Вимірювання комплемента C3a з дослідження 3

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS	42,47±10,30	55,40±13,58	29,30±14,46	41,70±23,65	27,43±12,43
(2) LNP1021 G502	34,37±0,50	86,50±3,66	90,07±4,85	56,60±2,25	32,53±0,93
(3) LNP1021 G502	34,30	128,00	93,30	33,40	28,20
(4) LNP1022 G502	41,55±13,51	151,37±109,98	82,00±31,82	45,57±18,58	32,77±6,45
(5) LNP1023 G502	31,67±3,19	74,40±22,08	74,13±48,61	33,83±9,75	27,70±8,05
(6) LNP1024	56,60±25,61	100,37±77,95	74,73±70,15	55,20±48,34	49,97±39,94

Таблиця 25

Вимірювання комплементу C3a з дослідження 3

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
G509					
(7) LNP1024 G509	33,80	33,90	33,70	26,10	20,90
(8) LNP1025 G509	39,90±13,01	75,73±1,38	46,13±30,56	25,00±3,80	23,90±7,18
(9) LNP1021 G502	34	85,70	133,00	62,00	25,50
(10) LNP1022 G502	29,8	68,10	113,00	71,70	23,30

Таблиця 26

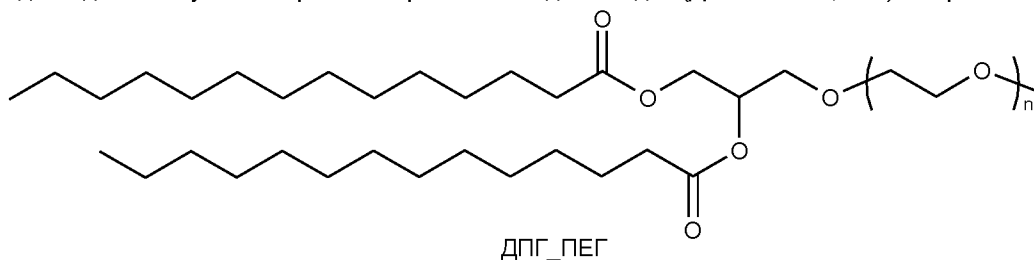
Вимірювання комплементу b₂ з дослідження 3

Група лікування	Попередній забір крові	90 хв	6 год.	24 год.	7 доба
(1) TSS	1,46±0,70	2,18±0,78	1,96±0,64	0,945±0,15	1,34±0,50
(2) LNP1021 G502	1,77±0,60	6,51±3,66	11,00±4,85	3,59±2,25	2,07±0,93
(3) LNP1021 G502	1,24	2,90	11,50	2,97	1,24
(4) LNP1022 G502	1,52±0,34	5,67±2,28	10,2±3,36	3,66±1,68	1,84±0,24
(5) LNP1023 G502	1,65±0,94	4,4±1	7,68±4,67	2,64±1,18	2,08±1,32
(6) LNP1024 G509	1,61±0,13	4,52±1,81	4,50±3,22	1,63±0,84	1,63±0,32
(7) LNP1024 G509	0,96	2,99	2,64	1,13	1,07
(8) LNP1025 G509	1,37±0,17	4,9±4,51	3,79±3,84	1,66±1,43	1,35±0,44
(9) LNP1021 G502	1,41	5,67	11,50	4,64	1,38
(10) LNP1022 G502	1,28	5,22	14,10	5,64	1,87

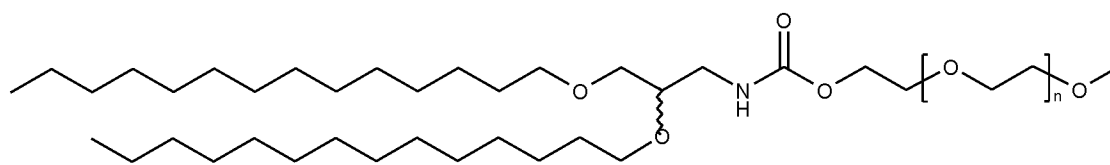
Приклад 6. Скринінг ПЕГ-ліпідів

В іншому дослідженні альтернативні ПЕГ-ліпіди порівнювались в композиціях LNP, що містять 2 % мол. або 3 % мол. ПЕГ-ліпіду.

У дослідженні були використані три ПЕГ-ліпіди: Ліпід 1 (ДМГ-ПЕГ2к; Nof) зображений як:

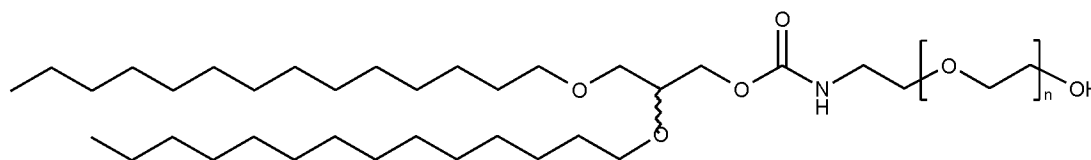


Ліпід 2, синтезований, як описано в [Heyes, et al., J. Controlled Release, 107 (2005), pp. 278-279 (див. «Синтез PEG2000-C-DMA»)], може бути зображений як:



PEG-C-DMA

та Ліпід 3, розкритий у WO2016/010840 (див. сполуку S027, пункти [00240] - [00244]) та [WO2011/076807], може бути зображений як:



Ліпід А був складений з кожним ПЕГ-ліпідом в кількості 2 % мол. і 3 % мол. Компоненти ліпідних наночастинок розчиняли в 100 % етанолі з молярними співвідношеннями ліпідного компонента, наведеними вище. Якщо коротко, РНК-карго отримували в 25 мМ цитрату, 100 мМ NaCl, pH 5,0, в результаті чого концентрація РНК-карго становила приблизно 0,45 мг/мл. LNP складали з молярним співвідношенням аміноліпіда до фосфату РНК (N:P), рівним близько 4,5 з масовим співвідношенням мРНК до гРНК, рівним 1:1.

Таблиця 27

LNP №	LNP 784	LNP 785	LNP 786	LNP 787	LNP 788	LNP 789
CL/холестерин/ДСФХ/ПЕГ (теоретичний % мол.)	45/44/9/2	45/43/9/3	45/44/9/2	45/43/9/3	45/44/9/2	45/43/9/3
мРНК	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 SEQ ID NO:48	Cas9 SEQ ID NO:48
гРНК	G282 SEQ ID NO:42	G282 SEQ ID NO:42	G282 SEQ ID NO:42	G282, SEQ ID NO:42	G282, SEQ ID NO:42	G282 SEQ ID NO:42
Тип ПЕГ	Ліпід 1	Ліпід 1	Ліпід 2	Ліпід 2	Ліпід 3	Ліпід 3
N/P	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5

мРНК Cas9, sg282 і LNP отримували, як описано в прикладі 1.

Композиції LNP з ліпідом 1, ліпідом 2 або ліпідом 3 вводили самкам мишей CD-1 і оцінювали, як описано в прикладі 1, в дозах 1 мг/кг і 0,5 мг/кг маси тіла. Когорти мишей вимірювали для редагування в печінці за допомогою секвенування нового покоління (NGS) і рівнів TTR в сироватці згідно зі способами з прикладу 1.

На Фіг. 6А і Фіг. 6В між композиціями з ПЕГ-ліпідами порівнюються рівні TTR в сироватці. На Фіг. 6А показаний TTR сироватки в мкг/мл, а на Фіг. 6В представлені дані у вигляді нокдауну в відсотках (% TSS). На Фіг. 6С показаний відсоток редагування, досягнутий в печінці. Дані вказують на те, що композиції LNP з кожним з тестованих ПЕГ-ліпідів досліджували на ефективність при 2 % мол. і 3 % мол., причому ліпід 1 незмінно демонстрував дещо кращі результати, ніж ліпід 2 і ліпід 3.

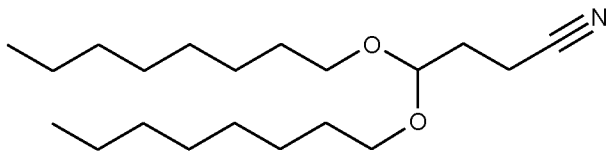
Приклад 7. Аналоги Ліпиду А

Низка структурних аналогів ліпідів А була синтезована і випробувана в композиціях LNP, описаних в даному документі.

Синтез: Ліпід А отримують взаємодією 4,4-біс(октилокси)бутанової кислоти («проміжна сполука 13b» в прикладі 13 [WO 2015/095340] з (9Z, 12Z)-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропілооктадека-9,12-дієноатом («проміжна сполука 13с») перед додаванням кінцевої групи шляхом взаємодії продукту проміжної сполуки 13b і проміжної сполуки 13с з 3-діетиламіно-1-пропанолом. [Див. с. 84-86 WO2015/095340].

Проміжна сполука 13b з [WO2015/095340] (4,4-біс(октилокси)бутанова кислота) була синтезована через 4,4-біс(октилокси)бутаннітрил таким чином:

Проміжна сполука 13a: 4,4-біс(октилокси)бутаннітрил



5

До суміші 4,4-діетоксибутаннітрилу (9,4 г, 60 ммоль) і октан-1-олу (23,1 г, 178 ммоль) додавали п-толуолсульфонат піридинію (748 мг, 3,0 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 105 °С і перемішували протягом 18 годин в реакційній посудині, відкритою для повітря, і не оснащена зворотним холодильником. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали на силікагелі (градієнт 0–5 % етилацетату в гексані) з отриманням 10,1 г (31,0 ммоль) проміжної сполуки 13a у вигляді прозорого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,55 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,60 (дт, J = 9,2, 6,6 Гц, 2H), 3,43 (дт, J = 9,2, 6,6 Гц, 2H), 2,42 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,94 (тд, J=7,4, 5,3 Гц, 2H), 1,63 – 1,50 (м, 4H), 1,38 – 1,19 (м, 20H), 0,93 – 0,82 (м, 6H) м.д.

10

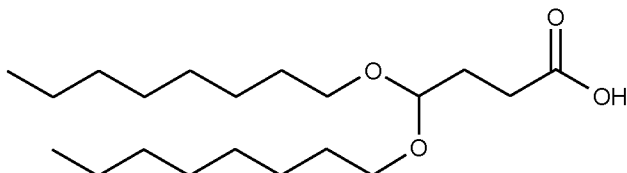
15

Потім до розчину проміжної сполуки 13a (8,42 г, 31 ммоль) в етанолі (30 мл) додавали 31 мл водного гідроксиду калію (2,5 М, 30,9 мл, 77,3 ммоль) при кімнатній температурі. Після оснащення посудини зворотним холодильником суміш нагрівали до 110 °С і перемішували протягом 24 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, підкислюють водною хлористоводневою кислотою (1 Н) до рН 5 і тричі екстрагували в гексани. Об'єднані органічні екстракти промивали водою (двічі) і сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, отримуючи 8,15 г (23,6 ммоль) проміжної сполуки 13b у вигляді прозорого масла, яке використовували без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,50 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 3,57 (дт, J = 9,4, 6,7 Гц, 2H), 3,41 (дт, J = 9,3, 6,7 Гц, 2H), 2,40 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,92 (тд, J = 7,4, 5,3 Гц, 2H), 1,56 (м, 4H), 1,37 – 1,21 (м, 20H), 0,92 – 0,83 (м, 6H) м.д. (структура нижче).

20

25

Проміжна сполука 13b

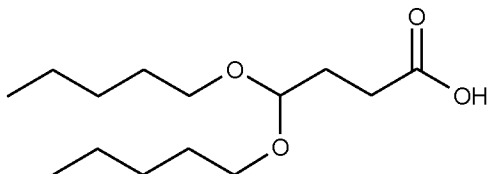


30

Використовуючи способи, описані вище, проміжні сполуки С (5, 6, 7, 9 і 10) - ацеталькарбонової кислоти, які називаються проміжними сполуками В3-F3 і наведені нижче, були отримані з використанням відповідних алкан-1-олових реагентів.

Проміжна сполука В3 4,4-біс(пентилокси)бутанова кислота

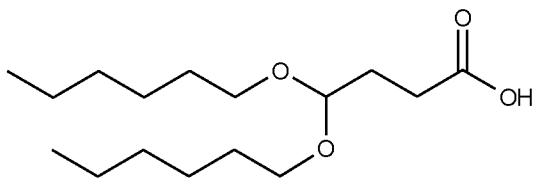
35



¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,52 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 3,58 (дт, J = 9,3, 6,6 Гц, 2H), 3,41 (дт, J = 9,3, 6,7 Гц, 2H), 2,45 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,57 (м, 4H), 1,32 (м, J = 3,7 Гц, 8H), 0,95 – 0,83 (м, 6H) м.д.

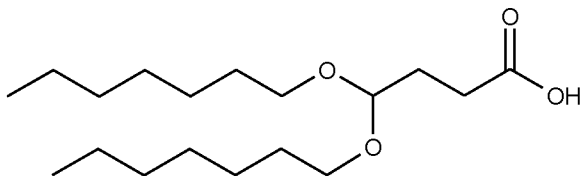
40

Проміжна сполука С3: 4,4-біс(гексилокси)бутанова кислота



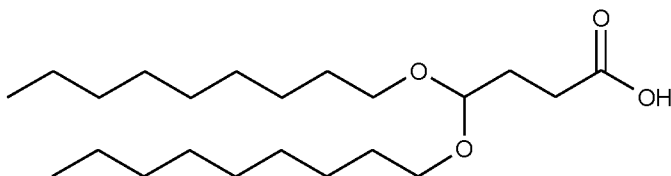
5 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,44 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,49 (дт, $J = 9,3, 6,9$ Гц, 2H), 3,39 (дт, $J = 9,3, 6,8$ Гц, 2H), 2,12 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,79 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,54 (м, 4H), 1,29 (м, 12H), 0,94 – 0,82 (м, 6H) м.д.

Проміжна сполука D3: 4,4-біс(гептилокси)бутанова кислота



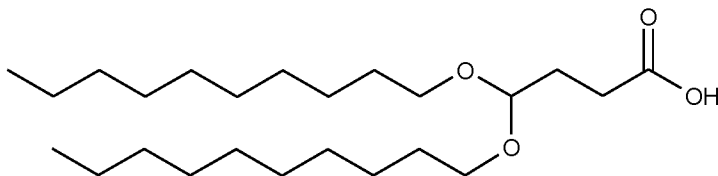
10 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (уш. с., 1H), 4,46 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,52 (дт, $J = 9,4, 6,8$ Гц, 2H), 3,39 (дт, $J = 9,3, 6,8$ Гц, 2H), 2,26 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,85 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,53 (м, 4H), 1,29 (м, 16H), 0,94 – 0,80 (м, 6H) м.д.

Проміжна сполука E3: 4,4-біс(нонілокси)бутанова кислота



15 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,32 (уш. с., 1H), 4,44 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,49 (дт, $J = 9,3, 6,9$ Гц, 2H), 3,38 (дт, $J = 9,4, 6,9$ Гц, 2H), 2,10 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,78 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,53 (м, 4H), 1,27 (м, 24H), 0,88 (т, $J = 6,6$ Гц, 6H) м.д.

20 Проміжна сполука F3: 4,4-біс(децилокси)бутанова кислота:



25 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,48 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,29 (дд, $J = 10,8, 7,5$ Гц, 2H), 1,90 – 1,82 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,27 (м, 28H), 0,88 (т, $J = 6,7$ Гц, 6H) м.д.

Ацеталеві аналоги Ліпиду А (С(8)) були синтезовані шляхом взаємодії проміжних сполук С (5, 6, 7, 9 або 10)-ацеталькарбонової кислоти (В3-Ф3) з проміжною сполукою 13с перед реакцією продукту цієї стадії з 3-діетиламіно-1-пропанолом. (Див. с. 84-86 WO2015/095340). Кожний аналог був синтезований і охарактеризований за допомогою ^1H -ЯМР (дані не показані).

30 Аналоги С7, С9 і С10 були складені з 45 %моль. аналога Ліпиду А, 2 %моль. ДМГ-ПЕГ2к, 9 % мол. ДСФХ та 44 %моль. холестерину з співвідношенням N:P, рівним 4,5. Кожний аналог також був складений з 55 % мол. аналога Ліпиду А, 2,5 % мол. ДМГ-ПЕГ2к, 9 % мол. ДСФХ та 38,5 %моль. холестерину зі співвідношенням N:P, рівним 6. Компоненти ліпідних наночастинок розчиняли в 100 % етанолі з молярними співвідношеннями ліпідного компонента, наведеними вище. РНК-карго отримували в 25 мМ цитрату, 100 мМ NaCl, pH 5,0, в результаті чого концентрація РНК-карго становила приблизно 0,45 мг/мл.

РНК-карго містить мРНК Cas9, кодує SEQ ID NO: 43, і sg282, отриману, як описано вище. LNP були складені, як описано в прикладі 1.

Розширена панель ацеталевих аналогів, включаючи композиції LNP, що містять С(5) і С(6)

аналоги Ліпиду А, були випробувані разом з попередньою панеллю. Два нові аналоги були складені з 55 % мол. аналога Ліпиду А, 2,5 % мол. ДМГ-ПЕГ2к, 9 % мол. ДСФХ та 33,5 %моль. холестерину зі співвідношенням N/P, рівним 6, як описано вище. Аналіз продемонстрував, що розміри всіх LNP менше 120 нм, PDI нижче 0,2 та % інкапсульованої РНК вище 80 %.

5 Результати аналізів для композицій представлені в таблиці 28 нижче.

Таблиця 28

ІН LNP	Аналоги Ліпиду А	Аналог, % мол.	ПЕГ %	N/P	РНК Кінц. (мг/мл)	%EE	Z-серед. (нм)	PDI	Середнє значення (нм)
LNP 1122	Аналог С5 (LP000030-001)	55	2,5	6	0,063	88	118,8	0,103	88,17
LNP 1123	Аналог С6 (LP000031-001)	55	2,5	6	0,067	95	107,6	0,038	88,1
LNP 1004	Аналог С7 (LP000020-001)	55	2,5	6	0,068	98	100	0,012	81,55
LNP 1002	LP000001-011	55	2,5	6	0,067	98	95,06	0,01	78,95
LNP 1006	Аналог С9 (LP000021-001)	55	2,5	6	0,067	97	95,43	0,022	80,35
LNP 1008	Аналог С10 (LP000022-001)	55	2,5	6	0,069	95	103,9	0,008	86,79

Аналоги були оцінені на рКа з використанням 6-(п-толуїдін)-6-нафталінсульфонової кислоти (TNS), розчиненої у воді. В даному аналізі 0,1 М фосфатний буфер готували при різних значеннях рН в діапазоні від 4,5 до 10,5. Кожний аналог був окремо приготований в 100 % етанолі. Потім ліпід і TNS додавали в окремий рН-буфер і переносили в планшет для аналізу на планшет-рідері SpectraMax при довжині хвилі 321-488 нм. Значення були нанесені на графік для отримання рКа, logIC₅₀ використовується в якості рКа.

Самкам мишей CD-1 вводили дозу, як описано в прикладі 1, 0,3 мг/кг (Фіг. 7А-Фіг. 7Е) або 0,1 мг/кг (Фіг. 7F-Фіг. 7G). Якщо коротко, самкам мишей CD-1 з Charles River Laboratories, n=5 на групу, вводили композиції LNP в різних дозах. При розтині (7 діб після введення дози) сироватку збирали для аналізу TTR, а печінку збирали для аналізу редагування. Аналіз TTR в сироватці та відсоток редагування проводили, як описано в прикладі 1. Рівні TTR в сироватці та редагування в печінці з Фіг. 7А-Фіг. 7Е вказують, що всі аналоги діяли порівняно з Ліпідом А при 0,3 міліграму на кілограм маси тіла. На Фіг. 7F-Фіг. 7G показано, що, хоча Ліпід А мав найбільшу ефективність, всі знову синтезовані аналоги мають відповідний нокдаун TTR і редагування в печінці.

Приклад 8. Крива залежності відповіді від дози - первинні гепатоцити яванського макака

Первинні гепатоцити печінки. Первинні гепатоцити печінки яванського макака (PCH) (Gibco) відтавали та ресуспендували в середовищі для розморожування гепатоцитів з добавками (Gibco, кат. СМ7000) з подальшим центрифугуванням при 80 g протягом 4 хвилин. Супернатант відкидали, а осаджені клітини ресуспендували в середовищі для вирощування гепатоцитів з комплексом добавок [Invitrogen, кат. А1217601 і СМ3000]. Клітини підраховували та висівали на 96-лункові планшети BioCoat Collagen I [ThermoFisher, кат. 877272] при щільності 50000 клітин/лунка. Висіяним клітинам давали осісти та прилипнути протягом 24 годин в інкубаторі для тканинних культур (37 °C і в атмосфері 5 % CO₂) до застосування LNP. Після інкубації клітини перевіряли на утворення моношару і середовище замінювали на культуральне середовище для гепатоцитів з безсироватковим комплексом добавок [Invitrogen, кат. А1217601 і СМ4000].

Композиції LNP для цього дослідження (LNP1021, LNP1022, LNP1023, LNP1024, LNP1025 і LNP897) отримували, як описано вище.

Різні дози композицій ліпідних наночастинок, що містять модифіковані оРНК, тестували на первинних гепатоцитах яванського макака для отримання кривої залежності відповіді від дози. Після посіву та 24-годинного культивування LNP інкубували в середовищі для підтримки гепатоцитів, що містить 6 % сироватки яванського макака, при 37 °C протягом 5 хвилин. Після

інкубації LNP додавали до первинних гепатоцитів яванського макака у вигляді 8-точкової кривої залежності відповіді від 2-разової дози, починаючи з 100 нг мРНК. Клітини лізували за 72 години після обробки для аналізу NGS, як описано в прикладі 1. Відсоток редагування був визначений для різних композицій LNP, і дані представлені на Фіг. 8А. Значення % редагування за допомогою мРНК Cas9 (SEQ ID NO 48) і U-збіденого мРНК Cas9 (SEQ ID NO: 43) представлено на Фіг. 8В. Композиції LNP описані в таблиці 2 (LNP 897) і таблиці 5 (LNP 1021, 1022, 1023, 1024 і 1025).

Результати демонструють результати кількісного аналізу для порівняльних оцінок ефективності, які демонструють, що як мРНК, так і композиція LNP впливають на ефективність.

Приклад 9. РНК-карго: спільні композиції мРНК та гРНК

У цьому дослідженні оцінювали *in vivo* ефективність у мишей різних співвідношень гРНК і мРНК. CleanCap™ кеповані мРНК Cas9 OPC SEQ ID NO: 4, 5'-НТО HSD, людський альбумін 3'-НТО, послідовність Козак і полі-А-хвіст були отримані за допомогою синтезу IVT, як зазначено в прикладі 1, з трифосфатом N1-метилпсевдоуридину замість трифосфата уридину.

Композиції LNP отримували з описаної мРНК і sg282 (SEQ ID NO: 42; G282), як описано в прикладі 2, з Ліпідом А, холестеринном, ДСФХ і ПЕГ2к-ДМГ в молярному співвідношенні 50:38:9:3 і співвідношенні N: P, яке дорівнює 6. Масові співвідношення мРНК Cas9: гРНК в композиціях були такими, як показано в таблиці 29.

Таблиця 29

ІН LNP	Співвідношення Гід: мРНК Cas9 (мас./мас.)	Кінц. РНК (мг/мл)	ЕЕ (%)	Z-середній розмір (нм)	PDI частинок	Середньочисл. (нм)
1110	8:1	0,92	99	69,52	0,022	56,47
1111	4:1	0,86	97	76,65	0,065	57,36
1112	2:1	0,90	99	76,58	0,036	63,11
1113	1:1	0,97	99	76,60	0,071	58,92
1114	1:2	1,05	99	76,34	0,018	62,82
1115	1:4	0,65	99	82,64	0,018	66,63
1116	1:8	0,75	100	82,01	0,039	65,05

Для характеристики *in vivo* вищевказані LNP вводили мишам в кількості 0,1 мг загальної РНК (мг гідової РНК + мг мРНК) на кг (n=5 на групу). За 7-9 діб після введення дози тварин умертвляли, відбирали кров і печінку і вимірювали TTR в сироватці та редагування в печінці, як описано в прикладі 1. TTR сироватки і результати редагування в печінці показані на Фіг. 9А та 9В. Мишам негативного контролю вводили носій TSS.

Крім того, вищевказані LNP вводили мишам в постійній дозі мРНК 0,05 мг мРНК на кг (n=5 на групу), при цьому варіюючи дозу мРНК від 0,06 мг на кг до 0,4 мг на кг. За 7-9 діб після введення дози тварин умертвляли, відбирали кров і печінку і вимірювали TTR в сироватці та редагування в печінці. TTR сироватки і результати редагування в печінці показані на Фіг. 9С та 9D. Мишам негативного контролю вводили носій TSS.

Приклад 10. Нейтральні ліпіди

Для оцінки ефективності LNP *in vivo* отримували композиції LNP з мРНК з прикладу 2 і sg534 (SEQ ID NO: 72; G534), як описано в прикладі 2. Компоненти ліпідних наночастинок розчиняли в 100 % етанолі з молярними співвідношеннями ліпідного компонента, наведеними нижче. Якщо коротко, РНК-карго отримували в буфері з 25 мМ цитрату та 100 мМ NaCl при pH 5,0, в результаті чого концентрація РНК-карго становила приблизно 0,45 мг/мл. LNP складали з молярним співвідношенням аміноліпиду до фосфату РНК (N:P), рівним близько 6 з масовим співвідношенням гРНК до мРНК, рівним 1:2.

Композиції LNP аналізували на середній розмір частинок, полідисперсність (pdi), вміст загальної РНК і ефективність інкапсуляції РНК, як описано в прикладі 1. Аналіз середнього розміру частинок, полідисперсності (PDI), вмісту загальної РНК і ефективності інкапсуляції РНК наведений в таблиці 30. Молярні співвідношення ліпідів представлені у вигляді аміноліпиду (Ліпід А)/нейтрального ліпиду/допоміжного ліпиду (холестерину)/ПЕГ-ліпиду (ПЕГ2к-ДМГ). Нейтральний ліпід являв собою ДСФ, ДПФХ або був відсутній, як зазначено.

Таблиця 30

Композиції LNP та їхні дані. (Молярні співвідношення ліпідів представлені у вигляді аміноліпіду (Ліпід А)/нейтрального ліпіду/допоміжного ліпіду (холестерину)/ПЕГ-ліпіду (ПЕГ2к-ДМГ))

ІН зразка	Нейтральний ліпід	Молярні співвідношення	РНК кінц. (мг/мл)	%EE	Z-серед. (нм)	PDI	Середнє значення (нм)	% редагування в печінці	TTR сироватки (мкг/мл)	% нокдауна TTR
Контроль TSS								0,0	1248,9	
CO241	-	50,0/0,0/47,0/3,0	1,46	94	75,64	0,090	54,21	1,8	1070,2	14,3
CO242	-	59,0/0,0/38,0/3,0	1,51	94	92,25	0,019	75,56	12,0	819,6	34,4
CO243	-	54,5/0,0/42,5/3,0	1,62	94	78,90	0,052	61,49	3,3	1260,5	-0,9
CO244	ДСФХ	50,0/9,0/39,0/2,0	1,50	93	101,3	0,044	80,73	27,4	741,0	40,7
CO034	ДСФХ	50,0/9,0/38,0/3,0	1,48	97	84,23	0,040	66,96	34,2	630,1	49,6
CO245	ДСФХ	52,5/4,0/42,5/3,0	1,55	95	81,88	0,054	64,54	5,8	846,6	32,2
CO246	ДПФХ	50,0/9,0/38,0/3,0	1,52	96	87,11	0,040	70,04	35,9	528,6	57,7
CO247	ДПФХ	52,5/4,0/42,5/3,0	1,54	97	83,67	0,050	66,43	18,3	726,6	41,8

Для характеристики in vivo вищевказані LNP вводили внутрішньовенно самкам щурів лінії Спрег-Дуолі в кількості 0,3 мг загальної РНК (гідів РНК і мРНК) на кг маси тіла. В групі було п'ять щурів. За сім діб після введення дози тварин умертвляли, відбирали кров і печінку і вимірювали TTR в сироватці та редагування в печінці, як описано в прикладі 1. Тваринам негативного контролю вводили носій TSS. TTR сироватки і результати редагування в печінці показані на Фіг. 10А і 10В, та в таблиці 30 (вище).

КОРОТКИЙ ОПИС РОЗКРИТИХ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

SEQ ID NO	Опис
1	Кодуюча послідовність ДНК Cas9 з використанням аналога тимідину для кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
2	ДНК-кодуюча послідовність Cas9 з використанням кодонів із зазвичай високою експресією у людей
3	Амінокислотна послідовність Cas9 з одним сигналом ядерної локалізації (1xNLS) в якості С-кінцевих 7 амінокислот
4	ВРЗ мРНК Cas9 з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
5	ВРЗ мРНК Cas9 з використанням кодонів із зазвичай високою експресією у людей, зі старт- і стоп-кодонами
6	Амінокислотна послідовність нікази Cas9 з 1xNLS в якості С-кінцевих 7 амінокислот
7	ВРЗ мРНК нікази Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 6, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
8	Амінокислотна послідовність dCas9 з 1xNLS в якості С-кінцевих 7 амінокислот
9	ВРЗ мРНК dCas9, кодуюча SEQ ID NO: 8, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
10	Кодуюча послідовність мРНК Cas9 з використанням кодонів з мінімальним

SEQ ID NO	Опис
	вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
11	Кодуюча послідовність мРНК Cas9 з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
12	Кодуюча послідовність мРНК dCas9 з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
13	Амінокислотна послідовність Cas9 (без NLS)
14	BP3 мРНК Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
15	Cas9-кодуюча послідовність, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
16	Амінокислотна послідовність нікази Cas9 (без NLS)
17	BP3 мРНК нікази Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 16, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
18	Кодуюча ніказу Cas9 послідовність, кодуюча SEQ ID NO: 16, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
19	Амінокислотна послідовність dCas9 (без NLS)
20	BP3 мРНК dCas9, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
21	dCas9-кодуюча послідовність, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
22	Амінокислотна послідовність Cas9 з двома сигналами ядерної локалізації (2xNLS) в якості С-кінцевих амінокислот
23	BP3 мРНК Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
24	Cas9-кодуюча послідовність, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
25	Амінокислотна послідовність нікази Cas9 з двома сигналами ядерної локалізації в якості С-кінцевих амінокислот
26	BP3 мРНК нікази Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 16, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
27	Кодуюча ніказу Cas9 послідовність, кодуюча SEQ ID NO: 16, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
28	Амінокислотна послідовність dCas9 з двома сигналами ядерної локалізації в якості С-кінцевих амінокислот
29	BP3 мРНК dCas9, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами
30	dCas9-кодуюча послідовність, кодуюча SEQ ID NO: 13, з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу

SEQ ID NO	Опис
	злитий білок)
31	Промотор T7
32	5'-НТО людського бета-глобіну
33	3'-НТО людського бета-глобіну
34	5'-НТО людського альфа-глобіну
35	3'-НТО людського альфа-глобіну
36	5'-НТО бета-глобіну <i>Xenopus laevis</i>
37	3'-НТО бета-глобіну <i>Xenopus laevis</i>
38	5'-НТО гормону росту великої рогатої худоби
39	3'-НТО гормону росту великої рогатої худоби
40	3'-НТО альфа, зрілого ланцюга 1 гемоглобіну <i>Mus musculus</i> (Hba-a1)
41	5'-НТО HSD17B4
42	Одиночна гідова РНК G282, націлена на ген TTR миші
43	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
44	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, та 3'-НТО ALB
45	Альтернативна BP3 Cas9 з вмістом U 19,36 %
46	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 45, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
47	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 45, та 3'-НТО ALB
48	Транскрипт Cas9, що містить BP3 Cas9 з використанням кодонів із зазвичай високою експресією у людей
49	Транскрипт Cas9, що містить послідовність Козак з BP3 Cas9 з використанням кодонів із зазвичай високою експресією у людей
50	BP3 Cas9 з видаленими точками сплайсингу; вміст U 12,75 %
51	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 50, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
52	BP3 Cas9 з кодонами з мінімальним вмістом уридину, які часто використовуються у людей в цілому; вміст U 12,75 %
53	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 52, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
54	BP3 Cas9 з кодонами з мінімальним вмістом уридину, які рідко використовуються у людей в цілому; вміст U 12,75 %
55	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 54, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
56	Транскрипт Cas9 з AGG в якості перших трьох нуклеотидів для використання з CleanCap™, 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
57	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО від CMV, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
58	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО від HBB, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО HBB
59	Транскрипт Cas9 з 5'-НТО від XBG, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО XBG
60	Транскрипт Cas9 з AGG в якості перших трьох нуклеотидів для використання з CleanCap™, 5'-НТО від XBG, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО XBG
61	Транскрипт Cas9 з AGG в якості перших трьох нуклеотидів для використання з CleanCap™, 5'-НТО від HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО ALB
62	30/30/39 послідовність полі-A
63	послідовність полі-A 100
64	Одиночна гідова РНК G209, націлена на ген TTR миші
65	BP3, яка кодує Cas9 <i>Neisseria meningitidis</i> , з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами

SEQ ID NO	Опис
66	BP3, яка кодує Cas9 <i>Neisseria meningitidis</i> , з використанням кодонів з мінімальним вмістом уридину, перерахованих у таблиці 3 (без старт- або стоп-кодонів; підходить для включення в послідовність, кодуючу злитий білок)
67	Транскрипт, що містить SEQ ID NO: 65 (кодуючу Cas9 <i>Neisseria meningitidis</i>)
68	Амінокислотна послідовність Cas9 <i>Neisseria meningitidis</i>
69	Одиночна гдова РНК G390, націлена на ген TTR щура
70	Одиночна гдова РНК G502, націлена на ген TTR яванського макака
71	Одиночна гдова РНК G509, націлена на ген TTR яванського макака
72	Одиночна гдова РНК G534, націлена на ген TTR щура

Див. таблицю послідовностей нижче для самих послідовностей. Послідовності транскриптів, як правило, містять GGG в якості перших трьох нуклеотидів для використання з ARCA або AGG в якості перших трьох нуклеотидів для використання з CleanCap™. Відповідно, перші три нуклеотиди можуть бути модифіковані для використання з іншими підходами кепування, наприклад, кепуючим ферментом вірусу коров'ячої віспи. Промотори та послідовності полі-А не включені в послідовності транскрипту. Промотор, як-от промотор T7 (SEQ ID NO: 31), та послідовність полі-А, як-от SEQ ID NO: 62 або 63, можуть бути приєднані до описаних послідовностей транскриптів на 5'- і 3'кінцях, відповідно. Більшість нуклеотидних послідовностей представлені у вигляді ДНК, але можуть бути легко перетворені в РНК шляхом зміни Т на У.

Наступна таблиця послідовностей забезпечує перелік послідовностей, описаних в даному документі. Зрозуміло, що якщо послідовність ДНК (що містить Т) згадується відносно РНК, то Т слід замінювати на У (які можуть бути модифіковані або немодифіковані в залежності від контексту), і навпаки.

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
Кодуюча послідовність 2 ДНК Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGAT GGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCT GGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTG TTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAA GAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGC AACGAAATGGCAAAGGTGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTT CCTGGTTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAACATCG TCGACGAAGTCGCATACCCAGAAAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAG AAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCAC TGGCACACATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAAC CCGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAA CCAGCTGTTTGAAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAAGGCA ATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCAC AGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTTCGGAACCTGATCGCACTGAG CCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCACAAGACGCA AAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACCTGGACACCTGCTGG CACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCTGTCGAGCAAAGAACCTGAG CGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGG CACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCT GACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAGTACAAGGAA ATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAG CAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAGATGGAC GGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGC AGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGCACAGATCCACCTGGGAGAACT GCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACA GAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTGAGAAATCCCGTACTACGTCGGACCG CTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAA CAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTGACAAGGGAGCAAGCGCACA GAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGG TCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAACTG	1

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	ACAAAGGTCAAGTACGTACAGAAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCG GAGAACAGAAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTC ACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAG CGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATAC CACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAA CGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTGACACTGTTCTGAAGACAGAG AAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTC ATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAA AGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTC CTGAAGAGCGACGGATTTCGCAAAACAGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGA CAGCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGA GACAGCCTGCACGAACACATCGCAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGA AGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGTGACGAACCTGGTCAAGGTCATGGG AAGACACAAGCCGGAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACAGACAA CACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGG AATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACA CAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAGACAT GTACGTGACACAGGAAGTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTGAC CACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCT GACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAA GTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGAT CACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGC GAACTGGACAAGGCAGGATTATCAAGAGACAGCTGGTTCGAAACAAGACAGAT CACAAGCACGTGCGACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACAAGTACGACG AAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTG GTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAA CTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTGGAACAGCACTG ATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGT CTACGACGTGAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCA ACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATC AACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAACAACGGAG AAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAA GGTCTGAGCATGCCGACGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAAGTCCAGACA GGAGATTTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGA TCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTTCGACAGCCC GACAGTCGCATACAGCGTCTGGTCTGCGCAAAGGTGCAAAAGGGAAAGAGC AAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAG CAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAG TCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTTCAAGTGGAA AACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAACTGCAGAAAGGGAACG AACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTAC GAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCTGTCG AACAGCACAAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTACGC AAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACA ACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTG TTCACACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAAC AATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGA TCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTG GGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAG	
Кодуюча послідовність 1 ДНК Cas9	ATGGATAAGAAGTACTCAATCGGGCTGGATATCGGAACTAATTCCGTGGGTTG GGCAGTGATCACGGATGAATACAAAGTGCCGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGG GGAACACCGATAGACACAGCATCAAGAAAAATCTCATCGGAGCCCTGCTGTTT GACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCTCAAACGTACCGCGAGGCGA CGCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTTTCGAA CGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACCGCCTGGAAGAATCTTTCC TGGTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGGCATCCTATCTTTGGAACATCGTC	2

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACCCGACCATCTACCATCTGCGGAAGAA GTTGGTTGACTCAACTGACAAGGCCGACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCG CCCATATGATCAAATTCGCGGACACTTCCTGATCGAAGGCGATCTGAACCT GATAACTCCGACGTGGATAAGCTTTTCATTCAACTGGTGCAGACCTACAACCAA CTGTTCTGAAGAAAACCCAATCAATGCTAGCGGCGTCGATGCCAAGGCCATCCT GTCCGCCCGGCTGTCTGAAGTCGCGGCGCCTCGAAAACCTGATCGCACAGCTG CCGGGAGAGAAAAAGAACGGACTTTTCGGCAACTTGATCGCTCTCTCACTGGG ACTCACTCCCAATTTCAAGTCCAATTTTGACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTGC AACTCTCAAAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAATTTGCTGGCACAAAT GGCGATCAGTACGCGGATCTGTTCTTGGCGCTAAGAACCTTTCCGACGCAAT CTTGCTGTCCGATATCCTGCGCGTGAACACCGAAATAACCAAGCGCCGCTTA GCGCCTCGATGATTAAGCGGTACGACGAGCATCACCAGGATCTCACGCTGCT CAAAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAGTACAAGGAGATCTTCTTCG ACCAGTCCAAGAATGGGTACGCAGGGTACATCGATGGAGGCGCTAGCCAGGA AGAGTTCTATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAAAGATGGACGGAACCGAAG AACTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTGCTCCGGAACAGAGAACCTTT GACAACGGATCCATTCCCCACCAGATCCATCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTT GCGGCGCCAGGAGGACTTTTACCCATTCTCAAGGACAACCGGGAAAAGATC GAGAAAATTCTGACGTTCCGCATCCCGTATTACGTGGGCCCACTGGCGCGCG GCAATTCGCGCTTCGCGTGGATGACTAGAAAATCAGAGGAAACCATCACTCCT TGGAATTTGAGGAAGTTGTGGATAAGGGAGCTTCGGCACAAAGCTTCATCGA ACGAATGACCAACTTCGACAAGAATCTCCCAAACGAGAAGGTGCTTCCTAAGC ACAGCCTCCTTTACGAATACTTCACTGTCTACAACGAACTGACTAAAGTGAAT ACGTTACTGAAGGAATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGTCCGGAGAACAGAAGAAA GCAATTGTCGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAAGGTGACCGTCAAGCAGCT TAAAGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGTTTCGACTCAGTGGAAATCAGCG GGGTGGAGGACAGATTCAACGCTTCGCTGGGAACCTATCATGATCTCCTGAAG ATCATCAAGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGA AGATATCGTCTGACCTTGACCTTTTCGAGGATCGCGAGATGATCGAGGAGA GGCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGACGATAAGGTTCATGAAACAACCTCAAG CGCCGCCGGTACACTGGTTGGGGCCGCTCTCCCGCAAGCTGATCAACGGTA TTCGCGATAAACAGAGCGGTAAAACATCCTGGATTTCTCAAATCGGATGGCT TCGCTAATCGTAACTTCATGCAATTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAGG AGGACATCCAAAAAGCACAAAGTGTCCGGACAGGGAGACTACTCCATGAACAC ATCGCGAATCTGGCCGTTTCGCGGCGATTAAGAAGGGAATTCTGCAAACCTGT GAAGGTGGTTCGACGAGCTGGTGAAGGTTCATGGGACGGCACAAACCGGAGAAT ATCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAACAGACTACCCAGAAGGGCCAGAAAAA CTCCCGCGAAAGGATGAAGCGGATCGAAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGCAGC CAGATCCTGAAAGAGCACCCGGTGGAACACGACGCTGCAGAACGAGAAGC TCTACCTGTACTATTTGCAAATGGACGGGACATGTACGTGGACCAAGAGCTG GACATCAATCGGTTGTCTGATTACGACGTGGACCACATCGTTCCACAGTCCTTT CTGAAGGATGACTCGATCGATAACAAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAGAACAG AGGGAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAATT ACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTTGACAAT CTCACTAAAGCCGAGCGCGGCGGACTCTCAGAGCTGGATAAGGCTGGATTCA TCAAACGGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAGATTACCAAGCACGTGGCGCAGAT CTTGGACTCCCGCATGAACACTAAATACGACGAGAACGATAAGCTCATCCGGG AAGTGAAGGTGATTACCCTGAAAAGCAAACCTTGTGTCCGACTTTCGGAAGGAC TTTCAGTTTTACAAAGTGAGAGAAATCAACAACCTACCATCACGCGCATGACGCA TACCTCAACGCTGTGGTCCGTACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAACTTGA ATCGGAGTTTGTGTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTGAGGAAGATGATAG CCAAGTCCGAACAGGAAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACTTCTTTTACTCAA ACATCATGAACTTTTTCAAGACTGAAATTACGCTGGCCAATGGAGAAATCAGGA AGAGGCCACTGATCGAAACTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAA GGGCAGGGACTTCGCAACTGTTGCAAAAGTGCTCTCTATGCCGCAAGTCAATA TTGTGAAGAAAACCGAAGTGCAAACCGGCGGATTTTCAAAGGAATCGATCCTC	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CCAAAGAGAAATAGCGACAAGCTCATTGCACGCAAGAAAGACTGGGACCCGAA GAAGTACGGAGGATTGATTGCGCGACTGTCGCATACTCCGTCCCTCGTGGTG GCCAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCTCAAATCCGTCAAAGAGCTGC TGGGGATTACCATCATGGAACGATCCTCGTTCGAGAAGAACCCGATTGATTC CTCGAGGCGAAGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGGATCTGATCATCAAACCTCCC CAAGTACTCACTGTTCCGAAGTGGAAAATGGTCGGAAGCGCATGCTGGCTTCGG CCGGAGAACTCCAAAAAGGAAATGAGCTGGCCTTGCCTAGCAAGTACGTCAAC TTCCTCTATCTTGCTTCGCACTACGAAAAACTCAAAGGGTCACCGGAAGATAAC GAACAGAAGCAGCTTTTCGTGGAGCAGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCAT CGAACAAATCTCCGAGTTTTCAAAGCGCGTGATCCTCGCCGACGCCAACCTCG ACAAAGTCTGTGCGGCTACAATAAGCATAGAGATAAGCCGATAGAGAACAG GCCGAGAACATTATCCACTTGTTCACCTGACTAACCTGGGAGCCCCAGCCGC CTTCAAGTACTTCGATACTACTATCGATCGCAAAAGATACACGTCCACCAAGGA AGTTCTGGACGCGACCCTGATCCACCAAAGCATCACTGGACTCTACGAAACTA GGATCGATCTGTGCGCAGCTGGGTGGCGATGGCGGTGGATCTCCGAAAAAGAA GAGAAAGGTGTAATGA	
Амінокислотна послідовність Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEFSNEMAKVDDSFHRLSEESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRILIYLAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSVDKLFQILVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYFPLKDNREKIEKILTFRIPIYVGPLAR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASQAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKITLDFL KSDGFANRNFQMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQDLSLHEHIANLAGSPAIIKKGILQT VKVDELVKVMGRHKPENIVIAMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGSNDNPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVINNYHHAHDAYLNAVVGTAIIKKYPKLESEFYGDYKVYDVVRK MIAKSEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVLSPQVNVKKTETVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVVAKEKSKKLKSVKELLGITIMERSSEKPNIDFLEAKGYKEVK KDIIKLPKYSLEFELNGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLAHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIEQISEFSKRVLADANLDKVL SAYNKHARDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDTLIHQSIETGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKV	3
Відкрита рамка читання (BP3) 2 мПНК Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUC AGCAACGAAAUUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUG AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUGAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCUACUCCAGCUGGUC CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCUUAAGAGCAACUUCGACCU	4

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAA CACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCC GAUCCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAGCACAUCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCCGAAAAGAUCCUGACAUCA GAUUCGCUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAUAGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUAAGAAGAUCAAGUUCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUAUC AAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAAGCUGAUCAACGGAAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAUAUCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCAGAAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGC AACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAUUAAGAAGGGAAUCCUGCA GACAGUCAAGGUUCGUCGACGAACUGGUAAGGUCAUGGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUUACGUCG UCCAGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCCAUUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU ACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUCAAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAUCAAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAUUCGGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUAAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAUUCAGAAAGAGACCGCUGAUUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUUCGCAAGAAAGAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGA	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCG AAGAAGAAGAGAAAGGUCUAG	
BP3 1 мPHK Cas9	AUGGAUAAGAAGUACUCAAUUCGGGCUUGGAUAUUCGGAACUAAUUCGUGGGU UGGGCAGUGAUCACGGAUGAAUACAAGUGCCGUCCAAGAAGUUAAGGUC CUGGGGAACACCGAUAGACACAGCAUCAAGAAAAUUCUACUGGAGCCCUUGC UGUUUGACUCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCUCAAACGUACCGCGA GGCGACGCUACACCCGGCGGAAGAAUCGCAUCUGCUAUCUGCAAGAGAUUCU UUUCGAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACC GCCUGGAAG AAUCUUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACGGCAUCCUAUCUUUG GAAACAUCGUCGACGAAGUGGCGUACCACGAAAAGUACCCGACCAUCUACCA UCUGCGGAAGAAGUUGGUUGACUCAACUGACAAGGCCGACCUCAGAUUGAU CUACUUGGCCCUUGCCCAUAUGAUCAAAUUCGCGGACACUCCUGAUCGA AGGCGAUCUGAACCUCUGAUAAUCUCCGACGUGGAUAAGCUUUUCAUUAACU GGUGCAGACCUACAACCAACUGUUCGAAGAAAACCCAAUCAUAGCUAGCGGC GUCGAUGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCGAAGUCGCGGCCGCU CGAAAACCUGAUCGACACAGCUGCCGGGAGAGAAAAAGAACGGACUUUUCGG CAACUUGAUUCGCUUCUCACUGGGACUCACUCCCAAUUUAAGUCCAUUUU GACCUGGCCGAGGACGCGAAGCUGCAACUCUCAAGGACACCUACGACGAC GACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGAUCAGUACGCGGAUCUGUUC CUUGCCGCUAAGAACC UUUCGGACGCAAUUCUUGCUGUCCGAUAUCCUGCGC GUGAACACCGAAAUAAACCAAGCGCCGCUUAGCGCCUCGAUGAUUAAGCGG UACGACGAGCAUACACAGGAUCUACGCUUGCUCAAAGCGCUCGUGAGACAG CAACUGCCUGAAAAGUACAAGGAGAUUCUUCGACCAGUCCAAGAAUGGG UACGCAGGGUACAUCGAUGGAGGCGCUAGCCAGGAAGAGUUCUAUAAGUUC AUCAAGCCA AUCCUGGAAAAGAUUGGACGGAACCGAAGAACUGCUGGUCAAG CUGAACAGGGAGGAUCUGCUCGGAACAGAGAACCUUUGACAACGGAUCC AUUCCCAACAGAUCCAUCUGGUGAGCUGGACGCAACUUCGCGGCCAG GAGGACUUUUACCCA AUUCUCAAAGGACAACCGGGAAAAGAUUCGAGAAA AUUC UGACGUUCCGCAUCCCGUAUUAACGUGGGCCACUGGCGCGCGGCAAUUCG CGCUUCGCGUGGAUGACUAGAAAAUCAGAGGAAACCAUCACUCCUUGGAU UUCGAGGAAGUUGUGGAUAAGGGAGCUUCGGCACAAGCUUCAUCGAACGA AUGACCAACUUCGACAAGA AUUCUCCCAAACGAGAAGGUGCUUCCUAAGCACA GCCUCCUUUACGA AUACUUCACUGUCUACAACGAACUGACUAAAGUGAAUA CGUUACUGAAGGAUUGAGGAAGCCGGCCUUUCUGUCCGGAGAACAGAGAA AGCAAUUGUCGAUCUGCUGUUAAGACCAACCGCAAGGUGACCGUCAAGCA GCUUAAAGAGGACUACUUAAGAAGAUUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAU CAGCGGGGUGGAGGACAGAUUCAACGCUUCGCUUGGGAACCUAUCAUGAUCU CCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCUUGACAACGAGGAGAACGAGGA CAUCCUGGAAGAUAUUCGUCCUGACCUUGACCCUUUUCGAGGAUCGCGAGAU GAUCGAGGAGAGGCUUAAGACCUACGCUCUUCUUCGACGAUAAGGUCAU GAAACAACUCAAAGCGCCGCCGUAACACUGGUUGGGGCCGCCUCUCCCGCAA GCUGAUCAACGGUAUUCGCGAUAAACAGAGCGGUAAAACUAUCCUGGAUUU CCUCAAAUCGGAUGGCUUCGCUAAUCGUAACUUCAUUGCAAUUGAUCCACGA CGACAGCCUGACCUUUUAAGGAGGACAUCCAAAAAGCACAAGUGUCCGGACA GGGAGACUCACUCCAUGAACACAUCGCGAAUCUGGCCGGUUCGCCGGCGAU UAAGAAGGGAAUUCUGCAAACUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGUGAAGGU CAUGGGACGGCACAAACCGGAGAAUUAUCGUGAUUGAAUUGGCCCGAGAAAA CCAGACUACCCAGAAGGGCCAGAAAAACUCCCGCGAAAGGAUGAAGCGGAU	5

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CGAAGAAGGAAUCAAGGAGCUGGGCAGCCAGAUCUGAAAGAGCACCCGGU GGAAAACACGCAGCUGCAGAACGAGAAGCUCUACCUGUACUAAUUGCAAAU GGACGGGACAUGUACGUGGACCAAGAGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGAU UACGACGUGGACCACAUCGUUCCACAGUCCUUUCUGAAGGAUGACUCGAUC GAUAAACAAGGUGUUGACUCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAAGUCAGAUAAU GUGCCAUCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUAGAAGAAUACUGGCGGCAGCUC CUGAAUGCGAAGCUGAUUACCCAGAGAAAGUUUGACAAUCACUAAAGCCG AGCGCGGCGGACUCUCAGAGCUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAACGGCAGC UGGUCGAGACUCGGCAGAUUACCAAGCACGUGGCGCAGAUUCUUGGACUCCC GCAUGAACACUAAAUACGACGAGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAAGGU GAUUACCCUGAAAAGCAAACUUGUGUCGGACUUUCGGAAGGACUUCAGUU UUACAAAGUGAGAGAAAUCAACAACUACCAUCACGCGCAUGACGCAUACCUC AACGCUGUGGUCGGUACCGCCUGAUCAAAAAGUACCCUAAACUUGAAUCG GAGUUUGUGUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUGAGGAAGAUGAUAGCC AAGUCCGAACAGGAAUUCGGGAAAGCAACUGCGAAAUACUUCUUUACUCAA ACAUCAUGAACUUUUUCAAGACUGAAAUUACGCUGGCCAAUGGAGAAUACAG GAAGAGGCCACUGAUCGAAACUAAACGGAGAAACGGGCGAAAUUCGUGUGGA CAAGGGCAGGGACUUCGCAACUGUUCGCAAAGUGCUCUCUAUGCCGCAAGU CAAUUUUGUGAAGAAAACCGAAGUGCAAACCGGCGGAUUUUCAAAGGAUUCG AUCCUCCCAAAGAGAAAUAGCGACAAGCUCAUUGCACGCAAGAAAGACUGGG ACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGAUUCGCCGACUGUCGCAUACUCCGUCC UCGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCUCAAAUCGUGCA AAGAGCUGCUGGGGAUUACCAUCAUGGAACGAUCCUCGUUCGAGAAGAACC CGAUUGAUUUCCUCGAGGCGAAGGGUUACAAGGAGGUGAAGAAGGAUCUGA UCAUCAAACUCCCCAAGUACUCACUGUUCGAACUGGAAAAUGGUCGGAAGC GCAUGCUGGCUUCGGCCGGAGAACUCCAAAAAGGAAUAGAGCUGGCCUUGC CUAGCAAGUACGUC AACUUCUCUAUCUUGCUUCGCACUACGAAAAACUCAA AGGGUCACCGGAAGAUAAACGAACAGAGCAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAA GCAUUAUCUGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUUCUCCGAGUUUUCAAAGCGCGU GAUCCUCGCCGACGCCAACCUAGCAAAAGUCCUGUCGGCCUACAAUAAGCA UAGAGAUAAAGCCGAUCAGAGAACAGGCCGAGAACAUUAUCCACUUGUUCACC CUGACUAACCUGGGAGCCCCAGCCGCCUUAAGUACUUCGAUACUACUAC GAUCGCAAAAGAUACACGUCCACCAAGGAAGUUCUGGACGCGACCCUGAUC CACCAAAGCAUCACUGGACUCUACGAAACUAGGAUCGAUCUGCGCAGCUG GGUGGCGAUGGCGGUGGAUCUCCGAAAAAGAAGAGAAAGGUGUAAUGA	
Аміноки слотна послідо вність нікази Cas9 (D10A)	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSSKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFHRLEESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYFPLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLAR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEVVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTTLFE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKITLDFL KSDGFANRNFMLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIIKGIQT VKVVDLVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEIGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVFREINNYHHAHDAYLNAVVGTAIIKKYPKLESEFVYGDYKYVDVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVLSPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSEFKNPIDFLEAKGYKEVK	6

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	KDLIIKLPKYSLEFLENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIIEQISEFSKRVLADANLDKVL SAYNKH RDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQ SITGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKV	
BP3 мРНК нікази Cas9 (D10A)	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUUCUUC AGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCAGAAAGACACCCGAUCUUCGGGAAA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCAAGCAAGAAAGUACCCGACAAUACCAACUG AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUC AAGUUCAGAGGACACUUCUUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUC CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUUGAGAGUCA CACAGAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUC AAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGGAAGAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCC GAUCCUGGAAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAGCACAUCUCCUGAGAAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAUCCUGACAUUCA GAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAAUGAGAAAGCCGGCAUUCUUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUCAAGACAACAGAAAGGUACAGUACAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUCAAGAAGAUUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCUUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUC AACGGAAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACA AUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGC AACACAUCGCAAACCUUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCA GACAGUCAAGGUUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUUCGUAUCGAAAUUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCAC	7

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU ACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAGAACUUCUUCUACAAGACA GAAUACACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGAGGUAACAUCGUAAGAAGACAGAAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUGCAACAGCACAAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAACUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCG AAGAAGAAGAGAAAGGUCUAG	
Аміноки слотна послідо вність dCas9 (D10A H840A)	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVP SKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFS NEMAKVDDSFHRL EESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLR LIYLALAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRRLENLIAQ LPGEKKNLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKD TYDDLDNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFY PFLKDNREKIEKILTFRIYYVGPLAR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVL PKHS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLT LFE DREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFL KSDGFANRNF MQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGGDSLHEHIANLAGSPA IKKGILQT VKVVDLVKVMGRHKPENIVIAMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKMKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKS KLVS DFRKDFQFYK VREINNYHHAHDAYLNAVVG TALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVL SMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPK KYGGF DSPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERS SFEKNPIDFLEAKGYKEVK KDIIKLPKYSLFEL ENGRKRLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIEQISEFSKR VILADANLDKVL SAYNKH RDKPIREQ AENIIHLFTL TNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQ SITGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKV	8
BP3 MPHK	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUC	9

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
dCas9 (D10A H840A)	CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUUCUUC AGCAACGAAAUUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUUCUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUG AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUC CAGACAUAACAACAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCA CACAGAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGAAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUAAGCC GAUCCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAUCCUGACAUUCA GAUUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAUAGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCCGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUAACACGACCUGCUGAAGACAUUC AAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUAACGGAAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAUAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACG AACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAUACAAGAAGGGAAUCCUGCA GACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAAGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAUUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUC ACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAAUCAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUUCGGA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCUAUGAACUUCUUCUAAAGACA GAAAUACACACUGGCAAACGGAGAAAUACAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCGAGGUCAACAUCGUCUAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUACAAA UCAUGGAAAGAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGGAACAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGC AGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCG AAGAAGAAGAGAAAGGUCUAG	
Гола кодуєча послідовність Cas9	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAUUAACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUUGGACGACAGCUUCUUCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUUGCAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGAGAC CUGAACCCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUGGACG CAAAGGCAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCCUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUUGGCAGC AAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAACACA GAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUAUCAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACUACACCCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAUUCGUCGACC UGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA	10

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CUUCAAGAAGAU CGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUAUCAAG GACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAU CGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACA AUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGCAAC ACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGCAAUCAAGAAGGGAUCCUGCAGA CAGUCAAGGUUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAAGAU GAAGAGAAU CGAAGAAGGAUUAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUAC AAAGCACGUCGACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAU CAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUC CAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAA CUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAU GAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAU CGGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUAAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAAU CAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAU CGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAU CGCAAGAAAGAAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAGGUGCAAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAU CAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUC AAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCG AAGAAGAAGAGAAAGGUC	
Гола кодуюча послідо вність нікази Cas9	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAU CGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGU C GACGACAGCUUCUUCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA	11

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGAGAC CUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCCUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGCAGC AAAGAACCCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUACAACCA GAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAGAGAUACGACAAC ACCACGAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUAUUAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCAGCCAAUCCUGAGAAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAUUCGUCGACC UGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUUGAAUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUUAAG GACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUUGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUAAGG AAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGCAAC ACAUUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUUCUGCAGA CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUUCGUC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUACAC AAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAAUCAACAA CUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUUCGGA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUAUGAACUUCUUCUUAAGACA GAAAUACACUUGGCAAACGGAGAAAUACAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCCGCAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUUCGUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUUCGACUUCUCCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCG AGAAGAAGAGAAAGGUC	
Гола кодуюча послідо вність dCas9	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAGAAACAGAAUUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUCCGACGACAGCUUCUUCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUCCUGAUCGAAGGAGAC CUGAACCCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUCGACGACGACCUGGA CAACCUGUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGACGACCCUGUUCUCCUGGACG AAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUCCUGAGAGUCAACACA GAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAUAUUAACAAGUUAUUAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAAGACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUAUCCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAAGCCGGCAUUCUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAUUCGUGACC UGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUUGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUAACGCAAGCCUGGGAACAUAACACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACUUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUUGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA	12

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUCUAGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGGAAC ACAUUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCAGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGA CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCUUCGAAAUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAUUCGUC CCGCAAGCUGUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUAGAAGACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUAC AAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUACAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAA CUACCACCACGCACACGACGCAUACCGAAGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUAGAACUUCUUCUAGACA GAAAUACACACUGGCAAACGGAGAAAUACAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCCGCAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAAGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGCCCGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCG AGAAGAAGAGAAAAGGUC	
Аміноки слотна послідо вність Cas9 (без NLS)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFHRL EESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRILIYLAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRRLLENLIAQ LPGEKKNGFLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDLDNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPLKDNREKIEKILTFRIPIYVGPLAR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEVVDKGASQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTFE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFL KSDGFANRNFQMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIIKKGILQT VKVVDDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL	13

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	KEHPVENTQLQNEKLYLYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTAIIKKYPKLESEFVYGDYKVVYDVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVLSPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVVAKEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSEKPNIDFLEAKGYKEVK KDLIIKLPKYSLEFLENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLAHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIEQISEFSKRVLADANLDKVL SAYNKHHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDTLHQSIITGLYETRIDLSQL GGD	
BP3 мРНК Cas9, кодує SEQ ID NO: 13, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , як зазначе но в таблиці 3, зі старт- і стоп- кодона ми	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUUCUUC AGCAACGAAAUUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUG AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUGAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCUACUCCAGCUGGUC CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCA CACAGAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUGAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGGAAGAAUACAAGGAAAUUCUUCUACGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCUACAAGCC GAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCGCGAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAGCAGCAUCCUGAGAAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCA GAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAAUGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUCUACAAGACAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUCAGAAGAUGCAUUGCUUCGACAGCGUCGAAUUCAGCGGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUAACACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUAACGGAUUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUCUAGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCAGAAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACG AACACAUCGCAAACUUGGCAGGAAGCCCGGCAUACAAGAAGGGAUCCUGCA GACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACACAGACAACACAGAAGGGA	14

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUC ACAAAGCACGUCGCACAGAUCUCCUGGACAGACAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCGAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCCGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCGAGGUCAACAUCGUCAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUUCGACUUCUCCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUUGGAAAACGGAAAGAAAGAGAAUUCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUCCGAGCAAGUACGUAACUUCUCCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUAGUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACUAG	
Cas9- кодуюча послідо- вність, кодуюча SEQ ID NO: 13, з викорис- танням кодонів з мінімал- ьним вмістом уридину , перерах- ованих у таблиці	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUAGCAGCAGACGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUCCUGAUCGAAGGAGAC CUGAACCCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUCCUGGCAGC AAAGAACCUGAGCGACGCAUCCUGCUGAGCGCAUCCUGAGAGUCAACACA GAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA	15

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
3 (без старт- або стоп- кодонів; підходи ть для включе ння в послідо вність, кодуючу злитий білок)	CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAAGGCAUUCGUCGACC UGCUGUUCAAGACAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUCCAGAAGGCACAGGUACGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGCAAC ACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGA CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUUCGUC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUACACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAAACAAGACAGUACAC AAAGCAGUUCGACAGAUCCUGGACAGAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUACAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUACAGAGAAAUCAACAA CUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAUUCGGA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUAGAACUUCUUCAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAUUCAGAAAGAGACCGCUGAUUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGAGGUCAACAUCGUCUAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUUGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAACCCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC	
Аміноки слотна послідо вність нікази Cas9 (без NLS)	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSSKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFHRLSEESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLV DSTDKADLRILIYLAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKLFQQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRRLLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYFPLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEVVDKGASQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTIFE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFL KSDGFANRNFMLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQDLSHEHIANLAGSPAIIKKGILQT VKVVDLVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEIGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRLVETRQITKHVAQILD SRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVRINNYHHAHDAYLNAVVG TALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVL SMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVVAKEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSEFKNPIDFLEAKGYKEVK KDLIILPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLA SHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVLADANLDKVL SAYNKH RDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQ SITGLYETRIDLSQL GGD	16
BP3 мРНК нікази Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 16, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , як зазначе но в таблиці 3, зі старт- і стоп- кодона ми	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCCGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUC AGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCAGCAAGAACACCCGUAUCUCCGAAA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAACUACCACUG AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCCGAGGA GACCUGAACCCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUC CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCCGACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGACGACCUUCCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAUCCUGCUGAGCGACAUCUCCUGAGAGUCAA CACAGAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGGAAGAAGUACAAGGAAAUUCUUCUCCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUAUUAAGCC GAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCCGAAAAGAUCCUGACAUUCA GAUCCCGUACUACGUCGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU	17

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAUUGAGAAAGCCGGCAUUCUUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUACAGUCAAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUCAAGAAGAUUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCUUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAAGCUGAUCACAGGAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGC AACACAUUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAUCAAAGAAGGGAUCCUGCA GACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACACAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU ACAAAGCACGUCGACACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUACAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAUCAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCGAACUUCUUCUAAAGACA GAAUACACUGGCAAAACGGAGAAAUACAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGACAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUUCGCAAGAAAGAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCUCCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACUAG	
Кодуюч а ніказу Cas9 послідо	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAUUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG	18

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
вність, кодує SEQ ID NO: 16, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , перерах ованих у таблиці 3 (без старт- або стоп- кодонів; підходи ть для включе ння в послідо вність, кодує злитий білок)	AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUCCUGAUUCGAAGGAGAC CUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAAACUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUUGGCAGC AAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUCCUGAGAGUCAACACA GAAUUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUAUUAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCCGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUUCGAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUCACACCCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAAGAUAGCAAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAUUCGUCGACC UGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUAACCACGACCUGCUGAAGAUAUCAAG GACAAGGACUUCUUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUUCGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAGGAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAAC ACAUUCGCAAACCUUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGA CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAUCAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUUCGUC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAAACUACUUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUAC AAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUCAAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAAUCAACAA CUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAA	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCUUAAGACA GAAAUACACACUGGCAAACGGAGAAAUACAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUACAAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAAACUGGAAAACGGAAGAAGAGAAUUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUGCAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCGUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC	
Амінокислотна послідовність dCas9 (без NLS)	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSSKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFHRLSEESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRILIYLAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRLENLIAQ LPGEKKNGFLGNIALLSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDITYDDLDNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYFPLKDNREKIEKILTFRIYYVGPLAR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEVVDKGASQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLKKIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFL KSDGFANRNFQMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQDLSLHEHIANLAGSPAIIKKGILQT VKVVDLVKVMGRHKPENIVEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEIGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYLLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVAIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVRINNYHHAHDAYLNAVVGTAIIKKYPKLESEFVYGDYKVDVVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVLSPQVNVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVVAKEGKSKKLKSVKELLGITIMERSSEFKNPIDFLEAKGYKEVK KDLIIKLPKYSLEFLENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLAHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIEQISEFSKRVILADANLDKVL SAYNKHRRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDTLIHQSIITGLYETRIDLSQL GGD	19
BP3 мРНК dCas9, кодує SEQ ID NO: 19, з використанням кодів 3	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAAGAAUUCGCUACCUGCAGGAAAUUCUUC AGCAACGAAAUUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUG AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUC	20

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
мінімальним вмістом уридину, як зазначено в таблиці 3, зі старт- і стоп-кодонами	CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCA CACAGAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGACG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCUACAAGCC GAUCCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCA GAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAUAGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUACAGCGGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACG AACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCA GACAGCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUCGUAUCGAAAUUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAUUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUC ACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAUUAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUUCGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUAAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAUUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCUACAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACUAG	
dCas9- кодуюча послідо вність, кодуюча SEQ ID NO: 19, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , перерах ованих у таблиці 3 (без старт- або стоп- кодонів; підходи ть для включе ння в послідо вність, кодуючу злитий білок)	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAUUCGGAACAAACAGCGUCGGAUUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUAGCAGCAGACUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAGUUCAGAGGACACUCCUGAUCGAAGGAGAC CUGAACCCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUAACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUCCUGGCAGC AAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAACACA GAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUCUUCGACCCAGAGCAAGAACGGAAUCGACGAGUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAAUUCUACAAGUUAUUAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCCAG AUCCACCUGGGAGAACUAGCAGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAUUCGUCGACC UGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUUGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUAACACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCUGGAAGACAUUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUCAGAAAGGCACAGGUACGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAAC ACAUUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAUUAAGAAGGGAAUCCUGCAGA	21

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAUUCGUC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUAGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUACAC AAAGCACGUCGCACAGAUCUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCAAGAGCAAGCUGG CUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAUUCGGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUAGAACUUCUUCAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAUUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUCCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAAGAGAAUGCUGGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAACCCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAACCUCCUGGAGACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGC	
Аміноки слотна послідо вність Cas9 з двома сигнала ми ядерної локаліз ації в якості С- кінцеви х аміноки слот	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSSKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFHRLSEESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRILIYLAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKLFQILVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRRLLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYFPLKDNREKIEKILTFRIPIYYVGPLAR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTIFE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFL KSDGFANRNFQMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIIKKGILQT VKVVDLVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEIGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGSNDNPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVRINNYHHAHDAYLNAVVGTAIIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR	22

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	DFATVRKVLSPQVNIKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSEKPNIDFLEAKGYKEVK KDIIKLPKYSLEFLENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLASHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDTLIHQSIETGLYETRIDLSQL GGD GSGSPKKRKRKVDGSPKKRKRKVDG	
BP3 мРНК Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 22, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , як зазначе но в таблиці 3, зі старт- і стоп- кодона ми	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUUC AGCAAGGAAUUGGCAAGGUCGACGACGACUUCUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUG AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUC CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUAACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGACGACCUUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCA CACAGAAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGGAAGAAUACAAGGAAAUUCUUCUCCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUAUACAAGCC GAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCGGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCCGAAAGAUCCUGACAUUCA GAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACACACCGUGGAACUUCGAAAGAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUUAUCGAAAGAAUGACAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAAUGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAUUCGUCG ACCUGCUGUUAAGACAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUAAGAAGAUUGAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUACAGCGGAGUCGA AGACAGAUUAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUAACGGAAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCAGAAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGC AACACAUCGCAAACCUUGGCAGGAAGCCCGGCAUACAAGAAGGGAAUCCUGCA GACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUUGCUAUCGAAAUUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUACAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA	23

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUAGACAAGGCGAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUC ACAAAGCACGUCGCACAGAUCUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCUAUGAACUUCUUAAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAUUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCGAGGUAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCUCCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCU GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCG AAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACA GCGGAUAG	
Cas9- кодуюча послідо вність, кодуюча SEQ ID NO: 23, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , перерах ованих у таблиці 3 (без старт- або	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAACACAGACAGACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUUCGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAUC CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUCCUGAUCGAAGGAGAC CUGAACCCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUUGGCAGC AAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGCAUCCUGAGAGUCAACACA GAAUUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAUUCUUCUGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAUAUACAAGUUAUCAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG	24

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
стоп-кодони; підходять для включення в послідовність, кодує злитий білок)	AUCCACCUUGGGAGAACUGCAGCCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACC UGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUUGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUAACACGACCGUCUGAAGAUCAAG GACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCUGGAAGACAUUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCGUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUCAGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUCAGGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAAC ACAUCGCAAACCGUGGCAGGAAGCCCGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGA CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCAUUCGAAAUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUUGUACUACCUUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUUCGUC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUAGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUACAC AAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUACAGAGAAAUCAACAA CUACCACACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUGGAAACGACACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUUCGGA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCUACAGACA GAAAUACACACUGGCAAACGGAGAAAUCAAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAGAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGACGACGCAACCCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUUGUACACUGACAAACCUUGGGAGCACCCGGC AGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACAGCGGA	
Аміноки слотна послідо вність нікази Cas9 з двома сигнала ми ядерної локаліз ації в якості С- кінцеви х аміноки слот	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSSKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEFSNEMAKVDDSFHRLSEESFLVEEDKKH ERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLV DSTDKADLRILIYLAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKLFQILVQTYNQLFEENPINASGVDAKILSARLSKSRRLLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKD TYDDDLDNLLAQIGD QYADLF LAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYFPLKDNREKIEKILTFRIPIYYVGPLAR GNSRFAWMTRKSEETITPWNFEVVDKGASQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHS LLYEYFTVYNELTKVKYVTGEMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLKKIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDQKSGKTILDFL KSDGFANRNFMLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQDLSHEHIANLAGSPAIKKGILQT VKVVDLVKVMGRHKPENIVIAMARENQTTQKGQKNSRERMKRIE EGKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVINNYHHAHDAYLNAVVGTA LIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVLSPQVNVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSEFKNPIDFLEAKGYKEVK KDIIKLPKYSLEFELNGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLA SHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVLADANLDKVL SAYNKH RDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQ SITGLYETRIDLSQL GGDGS GSPKKKRKVDGSPKKKRKVD SG	25
BP3 мРНК нікази Cas9, кодуюча SEQ ID NO: 25, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , як зазначе но в таблиці 3, зі старт- і стоп- кодона ми	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUUCUUC AGCAACGAAAUUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCCACCCUG AGAAGAAGCUGGUCGACAGCAGCAGCAAGGCAGACCUGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUCAAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUC CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUCCUGAGAGUCAA CACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGGAAGAGUACAAGGAAAUUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUAUCAAGCC GAUCCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAGCACAUCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUGGAAAGAUCCUGACAUUCA GAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC	26

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAUUGAGAAAGCCGGCAUUCUUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUAAGAAGAUUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUACAGCGGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCUUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAAGCUGAUCACCGGAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAUAUCCUGGACUUCUUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAGC AACACAUUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAUUCUGCA GACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUUCGUAUCGAAAUUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUC ACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUACAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUACAGAGAAAUCAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUAUGAACUUCUUCUACAAGACA GAAAUACACUGGCAAACGGAGAAUUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCCGAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCG AAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACA GCGGAUAG	
Кодуюч а ніказу Cas9	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU	27

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
послідо вність, кодує SEQ ID NO: 25, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , перерах ованих у таблиці 3 (без старт- або стоп- кодонів; підходи ть для включе ння в послідо вність, кодує злитий білок)	UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUCCUGAUCGAAGGAGAC CUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAAGAACGGACUGUUCGGAACCCGUAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGACAGACCUGUUCUUGGCAGC AAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUCCUGAGAGUCAACACA GAAUACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUAUUAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAAGACUGCUGGUAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAAGGCAAUCGUCGACC UGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUUGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUAACCACGACCUGCUGAAGAUAUCAAG GACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUUGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG AAGAUACACAGGAUUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAACUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAAC ACAUUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGA CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUUGAAGAAGGAUUAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUUGUACGUCGAC CAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUUCGUC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUACAC AAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAUACAACAA CUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA	

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUUCGAAA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCUAUAACUUCUUAAGACA GAAAUACACUUGGCAAACGGAGAAAUACAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUCCCGCAGGUCAACAUCGUCUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUGCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUAUC GAACAGAUACAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAG AAGAGAAAGGUCGACAGCGGA	
Амінокислотна послідовність dCas9 з двома сигналами ядерної локалізації в якості C-кінцевої амінокислоти	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFHRLSEESFLVEEDKKH ERHPFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKLV DSTDKADLRLIYLAHAMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVKFLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDKAILSARLSKSRRLLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKD TYDDLDNL LAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLL RKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPLKDNREKIEKILTRIPYYVGPLAR GNSRFAMWTRKSEETITPWNFEVVDKGASQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKS LLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDY FKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLKKIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLE DREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDQSGKTILDFL KSDGFANRNFMLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQDLSLHEHIANLAGSPAIKKGILQT VKVVDLVKVMGRHKPENIVIAMARENQTTQKGQKNSRERMKRIE EGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVAIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKMKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVS DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVG TALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVL SMPQVNIVKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF DSPTVAYSVLVVAKEVGKSKKLKSVKELLGITIMERSSSFENPIDFLEAKGYKEVK KDLIKLPKYSLFEL ENGRKRLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLYASHYEKLKGS PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVLADANLDKVL SAYNKH RDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQL GGDGS GSPKKRKVDGSPKKRKVDG	28
BP3 мРНК dCas9, кодуюча SEQ ID NO: 28, з викорис	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGCGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGA UGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUC CUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGC UGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAG AAGAAGAUACACAAGAAGAAGAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUUCU AGCAACGAAAUUGGCAAAGGUCGACAGCAGCUUCUUCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAA CAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACA AUUCUACCACCG	29

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , як зазначе но в таблиці 3, зі старт- і стоп- кодона ми	AGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUC AAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUC AUCCAGCUGGUC CAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCG ACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCU GAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCU GGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCU GGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCA CACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG CCGGAAGAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUC AUCAAGCC GAUCCUGGAAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUAAGCUGAACAG AGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAGCACAUCUGAGAAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAUCCUGACAUUCA GAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACACACCGUGGAACUUCGAAGAAGU CGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUC GACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUAC GAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAG GAUUGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUC AAGACAACAGAAAGGUACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUC AAGAAGAUUGGAUUCGACAGCGUCGAAAUACGCGGAGUCGA AGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACA UCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACU GAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAG AAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUC AGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACA AUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAAACAGAAACUUAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCA AGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUACGCGGACAGGGAGACAGCCUGACAG AACACAUUCGCAAACCUUGGCAGGAAGCCCGGCAUUC AAGAAGGGAAUCCUGCA GACAGUCAAGGUUCGUCGACGAACUGGUAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCC GGAAAACAUUCGUAUCGAAAUUGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGA ACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCG UCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCAC ACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUC AUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUC ACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG AAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUC CAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAUCAAAC AACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUC AAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAUUCGGA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUC AUAACUUCUUC AAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAUUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCCGAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUUCGUGGGAAUCACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUUCGACUUCUCCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUCUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUGCAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUACGCGAAUUCAGCAAGAGAUCAUCCUGGCAGACGCAAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAG AAGAGAAAGGUCGACAGCGGAUAG	
dCas9- кодуюча послідо вність, кодуюча SEQ ID NO: 28, з викорис танням кодонів з мінімал ьним вмістом уридину , перерах ованих у таблиці 3 (без старт- або стоп- кодонів; підходи ть для включе ння в послідо вність, кодуючу злитий білок)	GACAAGAAGUACAGCAUCCGACUGGCAUUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGG GCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUG GGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAG AAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGC AACGAAAUGGCAAAGGUCCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAUCUACCACCUGAGA AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUCCUGAUUCGAAGGAGAC CUGAACCCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUAUCCAGCUGGUCCAG ACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCU GAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAACCCUGAU CGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGC AGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAAGUACGACGACCUUCCUGGCAGC AAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCUCCUGAGAGUCAACACA GAAUUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUCCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUA CAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAUAUUAACAAGUUAUUAAGCCGAU CCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGA AGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGA UGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAACACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAAGAUACAAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAA UGAGAAAGCCGGCAUUCUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAUUCGUGACC UGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUUGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGA CAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUUCGAAGAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG	30

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AAGAUACACAGGAUUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUAUCGAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGG AAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAAC ACAUUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCC GGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGA CAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAAGACACAAGCCGG AAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAACAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAUCAAGGAACUG GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUAGCAGACGACGACGACGACGACGACGACGAC CAGCAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGACGACGACGACGACGAC CCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUAGAACUACUUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACAC AGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUACAC AAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCAAGAGAAAUCAACAA CUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACU GAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUCAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUUCGGA GGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCUUCAGACA GAAUUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCCGCAGGUCAACAUCGUAAGAAGACAGAAG UCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAU UCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAA AGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUUCGUGGGAUACAA UCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUCCUGGAAGCAAA GGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG CCUGUUCGAACUUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUUCGUGGCAAGCGCAGGAGA ACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUAACUUCU GUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAAGCAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCU GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGC AGCAUUAAGUACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACA AAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAG AAGAGAAAGGUCGACAGCGGA	
Промотор T7	TAATACGACTCACTATA	31
5'-НТО людського бета-глобіну	ACATTTGCTTCTGACACAACCTGTGTTCCTAGCAACCTCAAACAGACACC	32
3'-НТО людського бета-глобіну	GCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGTTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCA ACTACTAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTA ATAAAAAACATTTATTTTCATTGC	33
5'-НТО людського	CATAAACCCCTGGCGCGCTCGCGGCCCGGCACTCTTCTGGTCCCCACAGACTC AGAGAGAACCCACC	34

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
го альфа-глобіну		
3'-НТО людсько го альфа-глобіну	GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCCTCCCCCAGCCCC TCCTCCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGG GCGGC	35
5'-НТО бета-глобіну Xenopus laevis	AAGCTCAGAATAAACGCTCAACTTTGGCC	36
3'-НТО бета-глобіну Xenopus laevis	ACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTAC ACTTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAA AAGAAAGTTTCTTCACATTCT	37
5'-НТО гормону росту великої рогатої худоби	CAGGGTCCTGTGGACAGCTCACCAGCT	38
3'-НТО гормону росту великої рогатої худоби	TTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG GTGCCACTCCCACTGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCA	39
3'-НТО альфа, зрілого ланцюга 1 гемогло біну Mus musculu s (Hba-a1)	GCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCA CCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG	40
5'-НТО HSD17B 4	TCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAG GCCTTATTC	41
Гідова РНК G282, націлен а на TTR	mU*mU*mA*CAGCCACGUCUACAGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m U*mU	42
Транскр ипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTTCGTGTGTGTGTCGTTG CAGGCCTTATTCGGATCCGCCACCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGA CATCGGAACAAACAGCGTCCGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTC CCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCTGCGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAGAA GAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACA AGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTG CTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTGCGACGACAGCTTCT	43

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
Відповід ає SEQ ID NO: 4, послідо вність Козак та 3'-НТО ALB	TCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCTGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGA CACCCGATCTTCGGAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCC GACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTTCGACAGCACAGACAAGGCAGAC CTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTTCAGAGGACACTT CCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTGACAAGCTGTTT ATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCAAGAAAACCCGATCAACGC AAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGA AGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGT TCGGAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAAC TTCGACCTGGCAGAAGACGCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACG ACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTT CCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGA GTCAACACAGAAATCACAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATA CGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAG CTGCCGGAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGC AGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGC CGATCCTGGAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAG AGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGCAC CAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTA CCCGTTCTGAAAGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAA TCCCGTACTACGTCTGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGCATGGAT GACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTCTG ACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAG AACCTGCCGAACGAAAAGGTCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTT CACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTACAGAAGGAATGAGAA AGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTT CAAGACAAACAGAAAGGTACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGA AGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAAC GCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCTGACACTGA CACTGTTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACAC CTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATG GGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACCGGAATCAGAGACAAGCAGCGGA AAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTTCGAAACAGAACTTCAT GCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCA CAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAG GAAGCCCGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGTGACGA ACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGG CAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAT GAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAA CACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCT GCAGAACGGAAGAGACATGTACGTGACCGAGGAAGTGGACATCAACAGACTG AGCGACTACGACGTGACACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACA GCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGA CAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAAGTACTGGAGACAG CTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTTCGACAACCTGACAAAGGC AGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTTCATCAAGAGACAG CTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCA GAATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTC ATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTA CAAGGTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACG CAGTCGTGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAGCGAATTC GTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTGAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGA ACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCG CTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAG	

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	ACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAG AAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGA GAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTA CGGAGGATTTCGACAGCCCGACAGTTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAG GTCGAAAAGGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGGAA TCACAATCATGGAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAA GCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTA CAGCCTGTTTCAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGA GAACTGCAGAAGGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCT GTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAAGCCCGGAAGACAACGAA CAGAAGCAGCTGTTTCGTCAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGA ACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCACTCCTGGCAGACGCAAACCTGGACA AGGTCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGC AGAAAACATCATCCACCTGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCAT TCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAA GTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAG AATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAA GAGAAAGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAA TAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTG GTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTC TTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAGAACCTCGAG	
Транскр ипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповід ає SEQ ID NO: 4, та 3'- НТО ALB	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTTCGTGTGTGTGCTGTTG CAGGCCTTATTTCGGATCCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGG AACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGC AAGAAGTTCAAGGTCTGGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCT GATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTG AAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCT GCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTTCGACGACAGCTTCTTCCACA GACTGGAAGAAAGCTTCTGTTTCGAAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCC GATCTTCGGAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAA TCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAG ACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGA TCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCA GCTGGTCCAGACATACAACCAAGCTGTTTCGAAGAAAACCCGATCAACGCAAGCG GAGTCGACGCAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACT GGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTTCGGA AACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGA CCTGGCAGAAGACGCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGAC CTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCTCTGG CAGCAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAA CACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGAC GAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGC CGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGA TACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGAT CCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAA GACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGA TCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCG TTCCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAAGATCCC GACTACGTTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGCATGGATGACA AGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACCTTCGAAGAAGTCGTGACAA GGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACC TGCCGAACGAAAAGGTCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACA GTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTACAGAAAGGAATGAGAAAGCC GGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAG ACAACAGAAAGGTACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGAT CGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAA	44

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTG GACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTGACACT GTTCTGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTGT TCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGG AAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTTCGCAAAACAGAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAGGAAGACATCCAGAAGGCACAG GTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACTGGCAGGAA GCCCAGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGTTCGACGAAC GGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAACATCGTCATCGAAATGGCAA GAGAAACAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAATGAA GAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAAGTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACAC CCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCA GAACGGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGAAGTGGACATCAACAGACTGAGC GACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCA TCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAA CGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTG CTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGACAAGGCAGA GAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTG GTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAAT GAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCA CACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCAGTTCTACAAG GTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGT CGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTTCGTCT ACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGAACA GGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTT CTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGA TCGAAACAACCGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTT CGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAG ACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTGAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAA ACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGG AGGATTTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTGCAAAAGGT GAAAAGGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAAGTCTGGGAATCA CAATCATGGAAGAAGCAGCTTCGAAAGAAGCCGATCGACTTCCTGGAAAGCA AAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAG CCTGTTCTGAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAA CTGCAGAAGGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTA CCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAG AAGCAGCTGTTCTGTCGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACA GATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACAAG GTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAG AAAACATCATCCACCTGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTTC AAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGT CCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAA TCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGA GAAAGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATA AGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTTCGTTGGT GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTT TTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTCGAG	
Альтернативна BP3 Cas9 з вмістом U 19,36 %	ATGGATAAGAAGTACTCGATCGGGCTGGATATCGGAACCTAATTCGGTGGGTTG GGCAGTGATCACGGATGAATACAAAGTGCCGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGG GGAACACCGATAGACACAGCATCAAGAAGAATCTCATCGGAGCCCTGCTGTTT GACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCTCAAACGTACCGCGAGGCGA CGCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATCTGCTATCTGCAAGAAATCTTTTCGAA CGAAATGGCAAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGCCTGGAAGAATCTTTCC TGGTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGGCATCCTATCTTTGGAACATCGTG	45

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACCCGACCATCTACCATCTGCGGAAGAA GTTGGTTGACTCAACTGACAAGGCCGACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCG CCCATATGATCAAATTCGCGGACACTTCCTGATCGAAGGCGATCTGAACCT GATAACTCCGACGTGGATAAGCTGTTCACTCAACTGGTGCAGACCTACAACCA ACTGTTTGAAGAAAACCAATCAATGCCAGCGGCGTCGATGCCAAGGCCATCC TGTCGCGCCCGGCTGTGCAAGTCGCGGCGCCTCGAAAACCTGATCGCACAGCT GCCGGGAGAGAAGAAGAACGGACTTTTCGGCAACTTGATCGCTCTCTCACTGG GACTCACTCCCAATTTCAAGTCCAATTTTGACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTG CAACTCTCAAAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAATTTGCTGGCACAAT TGCGCAGTACGTACGCGGATCTGTTCTTGCCGCTAAGAACCTTTCGGACGCAA TCTTGCTGTCCGATATCCTGCGCGTGAACACCGAAATAACCAAGCGCCGCTT AGCGCCTCGATGATTAAGCGGTACGACGAGCATCACCAGGATCTCACGCTGCT CAAAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAGTACAAGGAGATTTTCTTCG ACAGTCCAAGAATGGGTACGCAGGGTACATCGATGGAGGCGCCAGCCAGGA AGAGTTCTATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAAAGATGGACGGAACCGAAG AACTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTGCTCCGCAAACAGAGAACCTTT GACAACGGAAGCATTCCACACCAGATCCATCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTT GCGGCGCCAGGAGGACTTTTACCCATTCTCAAGGACAACCGGGAAAAGATC GAGAAAATTCTGACGTTCCGCATCCCGTATTACGTGGGCCCCACTGGCGCGCG GCAATTCGCGCTTCGCGTGGATGACTAGAAAATCAGAGGAAACCATCACTCCT TGGAATTTGAGGAAGTTGTGGATAAGGGAGCTTCGGCACAATCCTTCATCGA ACGAATGACCAACTTCGACAAGAATCTCCCAAACGAGAAGGTGCTTCCTAAGC ACAGCCTCCTTTACGAATACTTCACTGTCTACAACGAACTGACTAAAGTGAAT ACGTTACTGAAGGAATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGAGCGGAGAACAGAAGAA AGCGATTGTGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAAGGTGACCGTCAAGCAGC TTAAAGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGTTCGACTCAGTGGAAATCAGC GGAGTGGAGGACAGATTCAACGCTTCGCTGGGAACCTATCATGATCTCCTGAA GATCATCAAGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGG AAGATATCGTCCTGACCTTGACCCTTTTCGAGGATCGCGAGATGATCGAGGAG AGGCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGACGATAAGGTCATGAAACAACCTCAAG CGCCGCCGGTACACTGGTTGGGGCCGCTCTCCCGCAAGCTGATCAACGGTA TTCGCGATAAACAGAGCGGTAAACTATCCTGGATTTCTCAAATCGGATGGCT TCGCTAATCGTAACCTTCATGCAGTTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAG GAGGACATCCAGAAAGCACAAAGTGAGCGGACAGGGAGACTCACTCCATGAAC ACATCGCGAATCTGGCCGTTTCGCCGGCGATTAAGAAGGGAATCCTGCAAACCT GTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTCATGGGACGGCACAACCGGAG AATATCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAACCAAGACTACCCAGAAGGGCCAGAA GAACTCCCGCGAAAGGATGAAGCGGATCGAAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGC AGCCAGATCCTGAAAGAGCACCCGGTGGAAAACACGCAGCTGCAGAACGAGA AGCTCTACCTGTACTATTTGCAAAATGGACGGGACATGTACGTGGACCAAGAG CTGGACATCAATCGGTTGTCTGATTACGACGTGGACCACATCGTTCCACAGTC CTTTCTGAAGGATGACTCCATCGATAACAAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAGA ACAGAGGGAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAGGTCGTGAAGAAGATGAA GAATTACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGAAGCTGATTACCCAGAGAAAAGTTTG ACAATCTCACTAAAGCCGAGCGCGGCGGACTCTCAGAGCTGGATAAGGCTGG ATTCATCAAACGGCAGCTGGTTCGAGACTCGGCAGATTACCAAGCACGTGGCG CAGATCCTGGACTCCCGCATGAACACTAAATACGACGAGAACGATAAGCTCAT CCGGGAAGTGAAGGTGATTACCCTGAAAAGCAAACCTTGTTGTCGGACTTTTCGGA AGGACTTTCAGTTTTACAAAGTGAGAGAAATCAACAACCTACCATCACGCGCATG ACGCATACCTCAACGCTGTGGTCCGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCTAAA CTTGAATCGGAGTTTGTGTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTGAGGAAGAT GATAGCCAAGTCCGAACAGGAAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACTTCTTTT ACTCAAACATCATGAACTTCTTCAAGACTGAAATTACGCTGGCCAATGGAGAAA TCAGGAAGAGGCCACTGATCGAAACTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTG GGACAAGGGCAGGGACTTCGCAACTGTTTCGCAAGTGCTCTCTATGCCGCAA GTCAATATTGTGAAGAAAACCGAAGTGCAAACCGGCGGATTTTCAAAGGAATC	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GATCCTCCCAAAGAGAAATAGCGACAAGCTCATTGCACGCAAGAAAGACTGGG ACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGATTCGCCGACTGTGCGATACTCCGTCTC GTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTCAAAATCCGTCAAAG AGCTGCTGGGGATTACCATCATGGAACGATCCTCGTTCGAGAAGAACCCGATT GATTTCTGAGGCGAAGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGGATCTGATCATCAA ACTGCCCCAAGTACTCACTGTTTCAACTGGAATGGTTCGGAAGCGCATGCTGG CTTCGGCCGGAGAAGTCCAGAAAGGAAATGAGCTGGCCTTGCTAGCAAGTA CGTCAACTTCCTCTATCTTGCTTCGCACTACGAGAACTCAAAGGGTCACCGG AAGATAACGAACAGAAGCAGCTTTTCGTGGAGCAGCACAAGCATTATCTGGAT GAAATCATCGAACAAATCTCCGAGTTTTCAAAGCGCGTGATCCTCGCCGACGC CAACCTCGACAAAGTCTGTTCGGCTACAATAAGCATAGAGATAAGCCGATCA GAGAACAGGCCGAGAACATTATCCACTTGTTCACCTGACTAACCTGGGAGCT CCAGCCGCCTTCAAGTACTTCGATACTACTATCGACCGCAAAAGATACACGTC CACCAAGGAAGTTCTGGACGCGACCTGATCCACCAAGCATCACTGGACTCT ACGAAACTAGGATCGATCTGTGCGAGCTGGGTGGCGATGGTGGCGGTGGATC CTACCCATACGACGTGCCTGACTACGCCTCCGGAGGTGGTGGCCCCAAGAAG AAACGGAAGGTGTGATAG	
Транскр ипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповід ає SEQ ID NO: 45, послідо вність Козак та 3'-НТО ALB	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTGTGTGTGCTGTTG CAGGCCTTATTCGATCTGCCACCATGGATAAGAAGTACTCGATCGGGCTGGA TATCGGAATAATTCCGTGGGTGGGCGAGTGATCACGGATGAATACAAAGTGC CGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGGAACACCGATAGACACAGCATCAAGAAG AATCTCATCGGAGCCCTGCTGTTTGAATCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCC GGCTCAAACGTACCGCGAGGCGACGCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATCTG CTATCTGCAAGAAATCTTTTCAACGAAATGGCAAAGGTGGACGACAGCTTCTT CCACCGCCTGGAAGAATCTTTCTGTTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGG CATCCTATCTTTGGAACATCGTGGACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACCC GACCATCTACCATCTGCGGAAGAAGTTGGTTGACTCAACTGACAAGGCCGACC TCAGATTGATCTACTTGGCCCTCGCCCATATGATCAAATTCGCGGACACTTCC TGATCGAAGGCGATCTGAACCTGATAACTCCGACGTGGATAAGCTGTTTCAAT CAACTGGTGCAGACCTACAACCAACTGTTTGAAGAAAACCAATCAATGCCAG CGGCGTCGATGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTGGAAGTCCGCGCG CCTCGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAGAAGAAGAACGGACTTTTC GGCAACTTGATCGCTCTCTCACTGGGACTCACTCCCAATTTCAAGTCCAATTTT GACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTGCAACTCTCAAAGGACACCTACGACGACG ACTTGGACAATTTGCTGGCACAAATTTGGCGATCAGTACGCGGATCTGTTCTT GCCGCTAAGAACCTTTTGGACGCAATCTTGCTGTCCGATATCCTGCGCGTGAA CACCGAAATAACCAAAGCGCCGCTTAGCGCCTCGATGATTAAGCGGTACGACG AGCATCACAGGATCTCACGCTGCTCAAAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCT GAAAAGTACAAGGAGATTTTCTTCGACCAGTCCAAGAATGGGTACGCAGGGTA CATCGATGGAGGCGCCAGCCAGGAAGAGTTCTATAAGTTTCATCAAGCCAATCC TGGAAGATGGACGGAACCGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGA TCTGCTCCGCAAACAGAGAACCTTTGACAACGGAAGCATTCCACACCAGATCC ATCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTTGGCGCGCCAGGAGGACTTTTACCCATT CTCAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAAATTCTGACGTTCCGCATCCCGTA TTACGTGGGCCCCACTGGCGCGCGGCAATTCCGCGCTTCGCGTGGATGACTAGA AAATCAGAGGAAACCATCACTCCTTGGAATTTTCGAGGAAGTTGTGGATAAGGG AGCTTCGGCACAATCCTTCATCGAACGAATGACCAACTTCGACAAGAATCTCC CAAACGAGAAGGTGCTTCCTAAGCACAGCCTCCTTTACGAATACTTCACTGTCT ACAACGAAGTGAATACGTTACTGAAGGAATGAGGAAGCCGGCC TTTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAAGCGATTGTGATCTGCTGTTCAAGACCAA CCGCAAGGTGACCGTCAAGCAGCTTAAAGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGT GTTTCGACTCAGTGGAATCAGCGGAGTGGAGGACAGATTCAACGCTTCGCTG GGAACCTATCATGATCTCCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCTTGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAAGATATCGTCTGACCTTGACCTTTTCGA GGATCGCGAGATGATCGAGGAGAGGCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGACG ATAAGGTCATGAAACAACTCAAGCGCCGCGGTACACTGGTTGGGGCCGCT	46

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CTCCCGCAAGCTGATCAACGGTATTTCGCGATAAACAGAGCGGTAAACCTATCC TGGATTTCTCAAATCGGATGGCTTCGCTAATCGTAACTTCATGCAGTTGATCC ACGACGACAGCCTGACCTTTAAGGAGGACATCCAGAAAGCACAAAGTGAGCGG ACAGGGAGACTCACTCCATGAACACATCGCGAATCTGGCCGGTTCGCCGGCG ATTAAGAAGGGAATCCTGCAAACGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGG TCATGGGACGGCACAACCCGGAGAATATCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAAC CAGACTACCCAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGCGAAAGGATGAAGCGGATCG AAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAGCACCCGGTGGG AAACACGCAGCTGCAGAACGAGAAGCTCTACCTGTACTATTTGCAAAATGGAC GGGACATGTACGTGGACCAAGAGCTGGACATCAATCGGTTGTCTGATTACGAC GTGGACCATCGTTCCACAGTCTTTCTGAAGGATGACTCCATCGATAACAA GGTGTGACTCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAAGTCAGATAATGTGCCATCG GAGGAGGTCTGAAGAAGATGAAGAATTACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGA AGCTGATTACCCAGAGAAAAGTTTGACAATCTCACTAAAGCCGAGCGCGCGGA CTCTCAGAGCTGGATAAGGCTGGATTCAACACGGCAGCTGGTCGAGACTCG GCAGATTACCAAGCACGTGGCGCAGATCCTGGACTCCCGCATGAACACTAAAT ACGACGAGAACGATAAGCTCATCCGGGAAGTGAAGGTGATTACCCTGAAAAGC AACTTGTGTCGGACTTTTCGGAAGGACTTTTCAGTTTTACAAAGTGAGAGAAATC AACAACCTACCATCACGCGCATGACGCATACCTCAACGCTGTGGTCGGCACCCGC CCTGATCAAGAAGTACCCTAACTTGAATCGGAGTTTGTGTACGGAGACTACAA GGTCTACGACGTGAGGAAGATGATAGCCAAGTCCGAACAGGAAATCGGGAAA GCAACTGCGAAATACTTCTTTTACTCAAACATCATGAACTTCTTCAAGACTGAAA TTACGCTGGCCAATGGAGAAATCAGGAAGAGGGCCACTGATCGAAACTAACGGA GAAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAAGGGCAGGGACTTCGCAACTGTTTCGCA AAGTGCTCTCTATGCCGCAAGTCAATATTGTGAAGAAAACCGAAGTGCAAACC GGCGGATTTTCAAAGGAATCGATCCTCCCAAAGAGAAAATAGCGACAAGCTCAT TGCACGCAAGAAAGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTGATTGCGCG ACTGTCGCATACTCCGTCTCTGTTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCA AGAAGCTCAAATCCGTCAAAGAGCTGCTGGGGATTACCATCATGGAACGATCC TCGTTTCGAGAAGAACCCGATTGATTTCTGGAGGCGAAGGGTTACAAGGAGGT GAAGAAGGATCTGATCATCAAACCTGCCAAGTACTCACTGTTTCAACTGGAAA ATGGTCGGAAGCGCATGCTGGCTTCGGCCGGAGAAGTCCAGAAAGGAAATGA GCTGGCCTTGCTAGCAAGTACGTCAACTTCCTCTATCTTGCTTCGCATACGA GAAACTCAAAGGGTCACCCGGAAGATAACGAACAGAAAGCAGCTTTTCGTGGAGC AGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCATCGAACAAATCTCCGAGTTTTCAAAGC GCGTGATCCTCGCCGACGCCAACCTCGACAAAGTCTGTGCGCCTACAATAAG CATAGAGATAAGCCGATCAGAGAACAGGCCGAGAACATTATCCACTTGTTCAC CCTGACTAACCTGGGAGCTCCAGCCGCCTTCAAGTACTTCGATACTACTATCG ACCGCAAAAGATACACGTCCACCAAGGAAGTTCTGGACGCGACCCTGATCCAC CAAAGCATCACTGGACTCTACGAACTAGGATCGATCTGTGCGCAGCTGGGTGG CGATGGTGGCGGTGGATCCTACCCATACGACGTGCCTGACTACGCCTCCGGA GGTGGTGGCCCCAAGAAGAAACGGAAGGTGTGATAGCTAGCCATCACATTTAA AAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTT ATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAACA TAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGG AAAGAACCTCGAG	
Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO:	GGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGCTTG CAGGCCTTATTCGGATCTATGGATAAGAAGTACTCGATCGGGCTGGATATCGG AACTAATTCCGTGGGTTGGGCAGTGATCACGGATGAATACAAAGTGCCGTCCA AGAAGTTCAAGGTCCTGGGGAACACCGATAGACACAGCATCAAGAAGAATCTC ATCGGAGCCCTGCTGTTTACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCTCA AACGTACCGCGAGGCGACGCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATCTGCTATCT GCAAGAAATCTTTTCGAACGAAATGGCAAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACC GCCTGGAAGAATCTTCTGTTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGGCATCC TATCTTTGGAACATCGTGGACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACCCGACCA TCTACCATCTGCGGAAGAAGTTGGTTGACTCAACTGACAAGGCCGACCTCAGA	47

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
45, та 3'-НТО ALB	TTGATCTACTTTGGCCCTCGCCCATATGATCAAATTCGCGGACACTTCCTGATC GAAGGCGATCTGAACCCTGATAACTCCGACGTGGATAAGCTGTTCAATCAACT GGTGCAGACCTACAACCAACTGTTTGAAGAAAACCAATCAATGCCAGCGGCG TCGATGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTGCAAGTCGCGGCGCCTCGA AAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAGAAGAAGAACGGACTTTTCGGCAAC TTGATCGCTCTCTCACTGGGACTCACTCCCAATTTCAAGTCCAATTTGACCTG GCCGAGGACGCGAAGCTGCAACTCTCAAAGGACACCTACGACGACGACTTGG ACAATTTGCTGGCACAATTTGGCGATCAGTACGCGGATCTGTTCTTGCCGCT AAGAACCTTTTCGGACGCAATCTTGCTGTCCGATATCCTGCGCGTGAACACCGA AATAACCAAGCGCCGCTTAGCGCCTCGATGATTAAGCGGTACGACGCAACTC ACCAGGATCTCACGCTGCTCAAAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAG TACAAGGAGATTTTCTTCGACCAAGTCCAAGAATGGGTACGCAGGGTACATCGA TGGAGGCGCCAGCCAGGAAGAGTTCTATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGAAA AGATGGACGGAACCGAAGAAGTGTGTTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTGCT CCGCAACAGAGAACCCTTTGACAACGGAAGCATTCCACACCAGATCCATCTGG GTGAGCTGCACGCCATCTTGCGGCGCCAGGAGGACTTTTACCCATTCTCAAG GACAACCGGGAAAAGATCGAGAAAATTCTGACGTTCCGCATCCCGTATTACGT GGGCCCACTGGCGCGCGGCAATTCGCGCTTCGCGTGGATGACTAGAAAATCA GAGGAAACCATCACTCCTTGGAATTTGAGGAAGTTGTGGATAAGGGAGCTTC GGCACAATCCTTCATCGAACGAATGACCAACTTCGACAAGAATCTCCCAAACG AGAAGGTGCTTCCTAAGCACAGCCTCCTTTACGAATACTTCACTGTCTACAACG AACTGACTAAAGTGAAATACGTTACTGAAGGAATGAGGAAGCCGCGCTTTCTG AGCGGAGAACAGAAGAAAGCGATTGTGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAA GGTGACCGTCAAGCAGCTTAAGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGTTTCG ACTCAGTGGAATCAGCGGAGTGGAGGACAGATTCAACGCTTCGCTGGGAAC CTATCATGATCTCCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGG AGAACGAGGACATCCTGGAAGATATCGTCCTGACCTTGACCTTTTCGAGGAT CGCGAGATGATCGAGGAGAGGCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGACGATAA GGTCATGAAACAACTCAAGCGCCGCGGTACACTGGTTGGGGCCGCTCTCC CGCAAGCTGATCAACGGTATTTCGCGATAAACAGAGCGGTAAACTATCCTGGA TTTCTCAAATCGGATGGCTTCGCTAATCGTAACCTTCATGCAGTTGATCCACGA CGACAGCCTGACCTTTAAGGAGGACATCCAGAAAGCACAAAGTGAGCGGACAG GGAGACTCACTCCATGAACACATCGCGAATCTGGCCGTTTCGCGCGGATTA GAAGGGAATCCTGCAAACTGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTCATG GGACGGCACAAACCGGAGAATATCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAACAGAG CTACCCAGAAAGGGCCAGAAAGAACTCCCGCGAAAGGATGAAGCGGATCGAAGA AGGAATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAGCACCCGGTGGAAAAC ACGCACTGCAGAACGAGAAGCTCTACCTGTACTATTTGCAAAATGGACGGGA CATGTACGTGGACCAAGAGCTGGACATCAATCGGTTGTCTGATTACGACGTGG ACCACATCGTTCCACAGTCCTTTCTGAAGGATGACTCCATCGATAACAAGGTGT TGACTCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGA GGTCGTGAAGAAGATGAAGAATTACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGAAGCTG ATTACCCAGAGAAAGTTTGACAATCTCACTAAAGCCGAGCGCGGCGGACTCTC AGAGCTGGATAAGGCTGGATTCAACACGGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAG ATTACCAAGCACGTGGCGCAGATCCTGGACTCCCGCATGAACACTAAATACGA CGAGAACGATAAGCTCATCCGGGAAGTGAAGGTGATTACCCTGAAAAGCAAAC TTGTGTGCGACTTTTCGGAAGGACTTTTCAGTTTTACAAAGTGAGAGAAATCAACA ACTACCATCACGCGCATGACGCATACCTCAACGCTGTGGTTCGGCACCGCCCT GATCAAGAAGTACCCTAAACTGAATCGGAGTTTGTGTACGGAGACTACAAGG TCTACGACGTGAGGAAGATGATAGCCAAGTCCGAACAGGAAATCGGGAAAGC AACTGCGAAATACTTCTTTTACTCAAACATCATGAACTTCTTCAAGACTGAAAT ACGCTGGCCAATGGAGAAATCAGGAAGAGGCCACTGATCGAAACTAACGGAG AAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAAGGGCAGGGACTTCGCAACTGTTGCAA AGTGCTCTCTATGCCGCAAGTCAATATTGTGAAGAAAACCGAAGTGCAAACCG GCGGATTTTCAAAGGAATCGATCCTCCCAAAGAGAAATAGCGACAAGCTCATT GCACGCAAGAAAGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTTCGATTCCGCCGA	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CTGTGCGCATACTCCGTCCTCGTGGTGGCCAAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCAA GAAGCTCAAATCCGTCAAAGAGCTGCTGGGGATTACCATCATGGAACGATCCT CGTTCGAGAAGAACCCGATTGATTTCTGGAGGCGAAGGGTTACAAGGAGGT GAAGAAGGATCTGATCATCAAACCTGCCAAGTACTCACTGTTCGAACTGGAAA ATGGTCGGAAGCGCATGCTGGCTTCGGCCGGAGAAGTCCAGAAAGGAAATGA GCTGGCCTTGCTAGCAAGTACGTCAACTTCCTCTATCTTGCTTCGCACTACGA GAACTCAAAGGGTCACCGGAAGATAACGAACAGAAGCAGCTTTTCGTGGAGC AGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCATCGAACAAATCTCCGAGTTTTCAAAGC GCGTGATCCTCGCCGACGCCAACCTCGACAAAGTCCTGTGCGCCTACAATAAG CATAGAGATAAGCCGATCAGAGAACAGGCCGAGAACATTATCCACTTTGTTTAC CCTGACTAACCTGGGAGCTCCAGCCGCTTCAAGTACTTCGATACTACTATCG ACCGCAAAAGATACACGTCCACCAAGGAAGTTCTGGACGCGACCCCTGATCCAC CAAAGCATCACTGGACTCTACGAACTAGGATCGATCTGTGCGCAGCTGGGTGG CGATGGTGGCGGTGGATCCTACCCATACGACGTGCCTGACTACGCCTCCGGA GGTGGTGGCCCCAAGAAGAAACGGAAGGTGTGATAGCTAGCCATCACATTTAA AAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTT ATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAACA TAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGG AAAGAACCTCGAG	
Транскрипція Cas9, що містить БРЗ Cas9 з використанням кодонів із зазвичай високою експресією у людей	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTGTGTGTGTGCTTG CAGGCCTTATTTCGGATCCATGCCTAAGAAAAAGCGGAAGGTGACGGGGATAA GAAGTACTCAATCGGGCTGGATATCGGAAGTCAATTCGGTGGGTGGGCGAGTGA TCACGGATGAATACAAAGTGCCGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGGAACACC GATAGACACAGCATCAAGAAAAATCTCATCGGAGCCCTGCTGTTTGACTCCGG CGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCTCAAACGTACCGCGAGGCGACGCTACACC CGGCGGAAGAATCGCATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTTTCGAACGAAATGGC AAAGGTGACGACAGCTTCTTCCACCGCCTGGAAGAATCTTTCCTGGTGGAGG AGGACAAGAAGCATGAACGGGCATCCTATCTTTGGAACATCGTCGACGAAGTG GCGTACCACGAAAAGTACCCGACCATCTACCATCTGCGGAAGAAGTTGGTTGA CTCAACTGACAAGGCCGACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCGCCCATATGA TCAAATTCGCGGACACTTCCTGATCGAAGGCGATCTGAACCCTGATAACTCC GACGTGGATAAGCTTTTCATTCAACTGGTGCAGACCTACAACCAACTGTTGAA GAAAACCCAATCAATGCTAGCGGCGTGCATGCCAAGGCCATCCTGTCCGCC GGCTGTGCAAGTCGCGGCGCTCGAAAACCTGATCGCACAGCTCGCGGAGAGA GAAAAGAACGGACTTTTCGGCAACTTGATCGCTCTCTCACTGGGACTCACTC CCAATTTCAAGTCCAATTTTGACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTGCAACTCTCA AAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAATTTGCTGGCACAATTTGGCGATCA GTACGCGGATCTGTTCTTGGCGCTAAGAACCTTTTCGGACGCAATCTTGCTGT CCGATATCCTGCGCGTGAACACCGAAATAACCAAGCGCCGCTTAGCGCCTC GATGATTAAGCGGTACGACGAGCATCACCAGGATCTCAGCTGCTCAAAGCGC TCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCC AAGAATGGGTACGCAGGGTACATCGATGGAGGCGCTAGCCAGGAAGAGTTCT ATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAGAGATGGACGGAACCGAAGAACTGCTG GTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTGCTCCGGAACAGAGAACCTTTGACAACG GATCCATTTCCACCATCATCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTTGCGGCG CCAGGAGGACTTTTACCCATTCTCAAGGACAACCGGGAAGATCGAGAAAA TTCTGACGTTCCGCATCCCGTATTACGTGGGCCCACTGGCGCGCGGCAATTC GCGCTTCGCGTGGATGACTAGAAAATCAGAGGAAACCATCACTCCTTGAATT TCGAGGAAGTTGTGGATAAGGGAGCTTCGGCACAAAGCTTCATCGAACGAATG ACCAACTTCGACAAGAATCTCCCAACGAGAAGGTGCTTCCTAAGCACAGCCT CCTTTACGAATACTTCACTGTCTACAACGAAGTAAAGTGAATACGTTAC TGAAGGAATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGTCCGGAGAACAGAAGAAAGCAATTG TCGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAAGGTGACCGTCAAGCAGCTTAAAGAG GACTACTTCAAGAAGATCGAGTGTTCGACTCAGTGGAAATCAGCGGGGTGGA GGACAGATTCAACGCTTCGCTGGGAACCTATCATGATCTCCTGAAGATCATCA AGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAAGATATC	48

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GTCCTGACCTTGACCCTTTTCGAGGATCGCGAGATGATCGAGGAGAGGCTTAA GACCTACGCTCATCTCTTCGACGATAAGGTCATGAAACAACTCAAGCGCCGCC GGTACACTGGTTGGGGCCGCCTCTCCCGCAAGCTGATCAACGGTATTCGCGA TAAACAGAGCGGTAAACTATCCTGGATTTCTCAAATCGGATGGCTTCGCTAA TCGTAACCTTCATGCAATTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAGGAGGACA TCCAAAAGCACAAGTGTCCGGACAGGGAGACTCACTCCATGAACACATCGCG AATCTGGCCGGTTCGCCGGCGATTAAGAAGGGAATTCTGCAAACGTGAAGGT GGTCGACGAGCTGGTGAAGGTCATGGGACGGCACAACCCGGAGAATATCGTG ATTGAAATGGCCCGAGAAAACCACTACCCAGAAGGGCCAGAAAACTCCCG CGAAAGGATGAAGCGGATCGAAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAAGAGCACCCGGTGGAAAACACGCAGCTGCAGAACGAGAAGCTCTACC TGTAATTTTGCAAAATGGACGGGACATGTACGTGGACCAAGAGCTGGACATC AATCGGTTGTCTGATTACGACGTGGACCACATCGTTCCACAGTCTTTCTGAAG GATGACTCGATCGATAACAAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAA GTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAGGTCTGAAGAAGATGAAGAATTACTGGC GGCAGCTCCTGAATGCGAAGCTGATTACCCAGAGAAAAGTTTGACAATCTCACT AAAGCCGAGCGCGCGGACTCTCAGAGCTGGATAAGGCTGGATTCAAAAC GGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAGATTACCAAGCACGTGGCGCAGATCTTGGA CTCCCGCATGAACACTAAATACGACGAGAACGATAAGCTCATCCGGGAAGTGA AGGTGATTACCCTGAAAAGCAAACCTTGTGTGCGACTTTTCGGAAGGACTTTTCA TTTTACAAAGTGAGAGAAATCAACAACCTACCATCACGCGCATGACGCATACCTC AACGCTGTGGTCGGTACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAACTTGAATCGGA GTTTGTGTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTGAGGAAGATGATAGCCAAGT CCGAACAGGAAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACTTCTTTTACTCAAACATCA TGAACTTTTTCAAGACTGAAATTACGCTGGCCAATGGAGAAATCAGGAAGAGG CACTGATCGAAACTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAAGGGCA GGGACTTCGCAACTGTTTCGCAAAGTGCTCTCTATGCCGCAAGTCAATATTGTG AAGAAAACCGAAGTGCAAACCGGCGGATTTTCAAAGGAATCGATCCTCCCAA GAGAAATAGCGACAAGCTCATTGCACGCAAGAAAGACTGGGACCCGAAGAAG TACGGAGGATTGATTTCGCCGACTGTGCGATACTCCGTCTCTGTTGGTGCCAA GGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCTCAAATCCGTCAAAGAGCTGCTGGGG ATTACCATCATGGAACGATCCTCGTTTCGAGAAGAACCCGATTGATTTCTCGAG GCGAAGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGGATCTGATCATCAAACTCCCCAGTA CTCACTGTTTCGAACTGGAAAATGGTCCGGAAGCGCATGCTGGCTTCGGCCGA GAACTCCAAAAGGAAATGAGCTGGCCTTGCCTAGCAAGTACGTCAACTTCCT CTATCTTGCTTCGCACTACGAAAACTCAAAGGGTCACCGGAAGATAACGAAC AGAAGCAGCTTTTTCGTGGAGCAGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCATCGAA CAAATCTCCGAGTTTTCAAAGCGCGTGATCCTCGCCGACGCCAACCTCGACAA AGTCTGTGCGCCTACAATAAGCATAGAGATAAGCCGATCAGAGAACAGGCCG AGAACATTATCCACTTGTTCACCCTGACTAACCTGGGAGCCCCAGCCGCCTTC AAGTACTTCGATACTACTATCGATCGAAAAGATACACGTCCACCAAGGAAGTT CTGGACGCGACCCCTGATCCACCAAAGCATCACTGGACTCTACGAACTAGGAT CGATCTGTGCGAGCTGGGTGGCGATTGATAGTCTAGCCATCACATTTAAAAGC ATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTC ATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAA TTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTGTGTCTCAATTAATAAAAAATGGAAG AACCTCGAG	
Транскрипт Cas9, що містить послідовність Козак з BP3	GGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTGTGTGTGTGCTTG CAGGCCTTATTCGGATCCGCCACCATGCCTAAGAAAAAGCGGAAGGTCGACG GGGATAAGAAGTACTCAATCGGGCTGGATATCGGAACTAATTCGTGGGTTGG GCAGTGATCACGGATGAATACAAAGTGCCGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGG GAACACCGATAGACACAGCATCAAGAAAAATCTCATCGGAGCCCTGCTGTTTG ACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCTCAAACGTACCGCGAGGCGAC GCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTTTCGAAC GAAATGGCAAAGGTGACGACAGCTTCTTCCACCGCCTGGAAGAATCTTTCCT GGTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGGCATCCTATCTTTGGAACATCGTCG	49

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
Cas9 з використанням кодонів із зазвичай високою експресією у людей	ACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACCCGACCATCTACCATCTGCGGAAGAAG TTGGTTGACTCAACTGACAAGGCCGACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCGC CCATATGATCAAATTCGCGGACACTTCCTGATCGAAGGCGATCTGAACCCTG ATAACTCCGACGTGGATAAGCTTTTCATTCAACTGGTGCAGACCTACAACCAAC TGTTCAAGAAAACCCAATCAATGCTAGCGGCGTCGATGCCAAGGCCATCCTG TCCGCCCGGCTGTGCAAGTCGCGGCGCCTCGAAAACCTGATCGCACAGCTGC CGGGAGAGAAAAAGAACGGACTTTTCGGCAACTTGATCGCTCTCTCACTGGGA CTCACTCCCAATTTCAAGTCCAATTTGACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTGCA ACTCTCAAAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAATTTGCTGGCACAATTTG GCGATCAGTACGCGGATCTGTTCTTGGCGCTAAGAACCTTTTCGGACGCAATC TTGCTGTCCGATATCCTGCGCTGACACCGAAATAACCAAAGCGCGCTTAG CGCCTCGATGATTAAGCGGTACGACGAGCATCACCAGGATCTCAOGCTGCTCA AAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGAC CAGTCCAAGAATGGGTACGCAGGGTACATCGATGGAGGCGCTAGCCAGGAAG AGTTCTATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAAAGATGGACGGAACCGAAGAA CTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTGCTCCGGAACAGAGAACCTTTGA CAACGGATCCATTCCCCACCAGATCCATCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTTGC GGCGCCAGGAGGACTTTTACCCATTCTCAAGGACAACCGGGAAGATCGA GAAAATTCTGACGTTCCGCATCCCGTATTACGTGGGCCCACTGGCGCGCGGC AATTTCGCGCTTCGCGTGGATGACTAGAAAATCAGAGGAAACCATCACTCCTTG GAATTTTCGAGGAAGTTGTGGATAAGGGAGCTTCGGCACAAGCTTCATCGAAC GAATGACCAACTTCGACAAGAATCTCCCAAACGAGAAGGTGCTTCCTAAGCAC AGCCTCCTTTACGAATACTTCACTGTCTACAACGAACTGACTAAAGTGAAATAC GTTACTGAAGGAATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGTCCGGAGAACAGAAGAAAG CAATTGTGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAAGGTGACCGTCAAGCAGCTT AAAGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGTTCGACTCAGTGGAAATCAGCGG GGTGGAGGACAGATTCAACGCTTCGCTGGGAACCTATCATGATCTCCTGAAGA TCATCAAGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAA GATATCGTCCTGACCTTGACCTTTTCGAGGATCGCGAGATGATCGAGGAGAG GCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGACGATAAGGTCATGAAACAACCTCAAGC GCCGCCGGTACACTGGTTGGGGCCGCTCTCCCGCAAGCTGATCAACGGTAT TCGCGATAAACAGAGCGGTAAACTATCCTGGATTTCTCAAATCGGATGGCTT CGCTAATCGTAACTTCATGCAATTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAGGA GGACATCCAAAAAGCACAAGTGTCCGGACAGGGAGACTCACTCCATGAACACA TCGCGAATCTGGCCGGTTCGCCGGCGATTAAGAAGGGAATTCTGCAAACCTGTG AAGGTGGTCGACGAGCTGGTGAAGGTCATGGGACGGCACAACCCGGAGAATA TCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAACCAAGACTACCCAGAAGGGCCAGAAAAAC TCCCGCGAAAGGATGAAGCGGATCGAAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGCAGCC AGATCCTGAAAGAGCACCCGGTGGAAAACACGCAGCTGCAGAACGAGAAGCT CTACCTGTACTATTTGCAAAATGGACGGGACATGTACGTGGACCAAGAGCTGG ACATCAATCGGTTGTCTGATTACGACGTGGACCACATCGTTCCACAGTCCTTTT TGAAGGATGACTCGATCGATAACAAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAGAACAGA GGGAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAGGTCTGAAGAAGATGAAGAATTA CTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTTGACAATC TCACTAAAGCCGAGCGCGCGGCGGACTCTCAGAGCTGGATAAGGCTGGATTTCAT CAAACGGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAGATTACCAAGCACGTGGCGCAGATC TTGGAATCCCGCATGAACACTAAATACGACGAGAACGATAAGCTCATCCGGGA AGTGAAGGTGATTACCCTGAAAAGCAAACCTTGTGTCCGACTTTTCGGAAGGACT TTCAGTTTTACAAAGTGAGAGAAATCAACAACCTACCATCACGCGCATGACGCAT ACCTCAACGCTGTGGTCCGTACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAACTTGAA TCGGAGTTTGTGTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTGAGGAAGATGATAGC CAAGTCCGAACAGGAAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACTTCTTTTACTCAAA CATCATGAACTTTTTCAAGACTGAAATTACGCTGGCCAATGGAGAAATCAGGAA GAGGCCACTGATCGAAACTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAAG GGCAGGGACTTCGCAACTGTTTCGCAAAGTGCTCTCTATGCCGCAAGTCAATAT TGTGAAGAAAACCGAAGTGCAAACCGGCGGATTTTCAAAGGAATCGATCCTCC	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CAAAGAGAAATAGCGACAAGCTCATTGCACGCAAGAAAGACTGGGACCCGAA GAAGTACGGAGGATTCGATTCCGCGACTGTGCGCATACTCCGTCCCTCGTGGTG GCCAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCTCAAATCCGTCAAAGAGCTGC TGGGGATTACCATCATGGAACGATCCTCGTTCGAGAAGAACCCGATTGATTTT CTCGAGGCGAAGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGGATCTGATCATCAAACCTCCC CAAGTACTCACTGTTCCGAAGTGGAAAATGGTCGGAAGCGCATGCTGGCTTCGG CCGGAGAAGTCCAAAAAGGAAATGAGCTGGCCTTGCCTAGCAAGTACGTCAAC TTCCTCTATCTTGCTTCGCACTACGAAAACTCAAAGGGTCACCGGAAGATAAC GAACAGAAGCAGCTTTTCGTGGAGCAGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCAT CGAACAAATCTCCGAGTTTTCAAAGCGCGTGATCCTCGCCGACGCCAACCTCG ACAAGTCTGTGCGCCTACAATAAGCATAGAGATAAGCCGATCAGAGAACAG GCCGAGAACATTATCCACTTGTTCACCTGACTAACCTGGGAGCCCCAGCCGC CTTCAAGTACTTCGATACTACTATCGATCGCAAAAGATAACAGTCCACCAAGGA AGTTCTGGACGCGACCCCTGATCCACCAAAGCATCACTGGACTCTACGAACTA GGATCGATCTGTGCGAGCTGGGTGGCGATTGATAGTCTAGCCATCATTAA AAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTT ATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAGCCAACACCCTGTCTAAAAACA TAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGG AAAGAACCTCGAG	
ВРЗ Cas9 з видале ними точками сплайси нгу; вміст U 12,75 %	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGAT GGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCTT GGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTG TTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAA GAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGC AACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACcggCTGGAAGAAAGCTTC CTGGTCTGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAAACATCGT CGACGAAGTTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAGA AGCTGGTTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACT GGCACACATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCTGATCGAAGGAGACCTGAACC CGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAAC CAGCTGTTTCGAAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAA TCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACA GCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTTCGGAACCTGATCGCACTGAGC CTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAA GCTGCGAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCA CAGATCGGAGACCAAGTACGCAGACCTGTTCTGCGAGCAAAGAACCTGAGCG ACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCA CCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGA CACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAGTACAAGGAAAT CTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCA AGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGACGG AACAGAAGAAGTCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGA GAACATTGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAAGTGA CGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACAGAG AAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCCGACCGCTG GCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAT CACACCGTGGAAGTTCGAAGAAGTCGTGACAAAGGGAGCAAGCGCACAGAGC TTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCTT GCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAAGTACAA AGGTCAAGTACGTACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGA ACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTACAG TCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTC GAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCAG ACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAACGAAGAAAACGAA GACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTGACACTGTTTGAAGACAGAGAAAT GATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCTATGA	50

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAAAAGCT GATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCCTGA AGAGCGACGGATTTCGCAAACAGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGC CTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACA GCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGG AATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGA CACAAGCCGGAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACAGACAACACA GAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATC AAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGC TGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAaAACGGAAGAGACATGTAC GTCCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACA TCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTC GTCAAGAAGATGAAGAATACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCAC ACAGAGAAAAGTTCGACAACCTGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAA CTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCAC AAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACAAAGTACGACGAAA ACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTC AGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAATA CCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCCGAACAGCACTGATC AAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTA CGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACA GCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACCTTCTCAAGACAGAAATCACA CTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAA CAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGT CCTGAGCATGCCGAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGA GGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCG CAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGAC AGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTGCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAG AAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAG CTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCA AGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTTCAACTGGAAAAC GGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAAGTGCAGAAGGGAAACGAAAC TGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAA AAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCTGTCGAAC AGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAG AGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAA GCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCA CACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATC GACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCA CCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGA GGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAAGGTCTAG	
Транскрипція Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 50, послідовність Козак та	GGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTGTTGTGTGTCGTTG CAGGCCTTATTTCGGATCCGCCACCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGA CATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTC CCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAGAA GAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACA AGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTG CTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCT TCCACcggCTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGA CACCCGATCTTCGGAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCCAGAAAAGTACCC GACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGAC CTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTTCAGAGGACACTT CCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTT ATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCAAGAAAACCCGATCAACGC AAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGA	51

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
3'-НТО ALB	AGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGT TCGGAAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAAC TTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACG ACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTT CCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGA GTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATA CGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAG CTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGC AGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGC CGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAG AGAAGACCTGCTGAGAAAAGCAGAGAACATTTCGACAACGGAAGCATCCCGCAC CAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTA CCCGTTCTGAAAGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAA TCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAAACAGCAGATTTCGCATGGAT GACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTCG ACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAG AACCTGCCGAACGAAAAGGTCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTT CACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAA AGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTT CAAGACAAACAGAAAGGTACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGA AGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAAC GCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTGA CACTGTTCTGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACAC CTGTTCTGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATG GGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTTCGAAACAGAACTTCAT GCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCA CAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAG GAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGTCGACGA ACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGG CAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAAGAA GAAGGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAA CACC CGGTGCAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACTGTACTACCT GCAaAACGGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGAAGTGGACATCAACAGACTGA GCGACTACGACGTGACACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAG CATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGAC AACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCT GCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAAGTTCGACAACCTGACAAAGGCAG AGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCT GGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGA ATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCAT CACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACA AGGTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCA GTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTTCGT CTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGAAC AGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACT TCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTG ATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTT CGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAG ACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTGAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAA ACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGG AGGATTGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAAGGTC GAAAAGGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGGAATCA CAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACC CGATCGACTTCTGGAAGCA AAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CCTGTTCTGAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAA CTGCAGAAGGGAAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTA CCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAG AAGCAGCTGTTTCGTCTGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACA GATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACAAG GTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAG AAAACATCATCCACCTGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATT AAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGT CCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAA TCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGA GAAAGGTCTAGCTAGCCATCAGATTTAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATA AGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTCTGTTGGT GTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTT TTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTCGAG	
BP3 Cas9 з кодона ми з мінімал ьним вмістом уридину , які часто викорис товують ся у людей в цілому; вміст U 12,75 %	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACAGCGTGGGCT GGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCT GGGCAACACCGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTG TTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCAGACTGAAGAGAACCGCCAGAA GAAGATACACCAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAGGAGAGCT TCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGAGACACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCACCATCTACCACCTGAGA AAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGAGACTGATCTACCTGG CCCTGGCCACATGATCAAGTTCAGAGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCT GAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACC TACAACCAGCTGTTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA AGGCCATCCTGAGCGCCAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAGAACCTGAT CGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCC CTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAATTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGG ACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCT GCTGGCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGACCTGTTCTGGCCGCCAAGAAC CTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCA CCAAGGCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCA GGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGAACAGCAGCTGCCCGAGAAGTAC AAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACG GCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAA GATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTG AGAAAGCAGAGAACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAGATCCACCTGG GCGAGCTGCACGCCATCCTGAGAAGACAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAA GGACAACAGAGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCAGAATCCCCTACTACG TGGGCCCCCTGGCCAGAGGCAACAGCAGATTGCGCTGGATGACCAGAAAGAG CGAGGAGACCATACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGC CAGCGCCAGAGCTTCATCGAGAGAATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCA ACGAGAAGGTGCTGCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTAC AACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGAGAAAGCCCGCCT TCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAA CAGAAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAG TGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACAGATTCAACGCCAGCC TGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCTGGAC AACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGTGACCTGACCTGT TCGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAGAGACTGAAGACCTACGCCACCTGTT CGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACCGGCTGGGGC AGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGCATCAGAGACAAGCAGAGCGGCAAGA CCATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACAGAACTTCATGCAG CTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCAGG TGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCA	52

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GCCCCGCCATCAAGAAGGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCT GGTGAAGGTGATGGGCAGACACAAGCCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCC AGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGGCCAGAAGAACAGCAGAGAGAGAATGA AGAGAATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCA CCCCCTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTG CAGAACGGCAGAGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACAGACTGA GCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAG CATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGCGACAAGAACAGAGGCAAGAGCGAC AACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGC TGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGAGAAAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCC GAGAGAGGCGGCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAG CTGGTGGAGACCAGACAGATCACCAAGCACGTGGCCAGATCCTGGACAGCA GAATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCAGAGAGGTGAAGGT GATCACCCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAAGGACTTCAGAAAGGACTTCAGTTCT ACAAGGTGAGAGAGATCAACAACCTACCACCACGCCACGACGCCTACCTGAAC GCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGAGAAAGATGATCGCCAAGAG CGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCA TGAACCTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCAGAAAGAGA CCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGC AGAGACTTCGCCACCGTGAGAAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCG TGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCC CAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCCAAG AAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCCTACAGCGTGCTGGTGGTGG CCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGAGAAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCC TGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCC CAAGTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCAGAAAGAGAATGCTGGCCAGC GCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTG AACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGG ACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGA GATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCC AACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCCATCA GAGAGAGGCCGAGAACATCATCCACTGTTCCACCCTGACCAACCTGGGCGC CCCC GCCGCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACAGAAAGAGATACCCA GCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCT GTACGAGACCAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCGAG CCCC AAGAAGAAGAGAAAGGTGTGA	
Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 52, послідовність Козак та 3'-НТО ALB	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTTCGTGTGTGTGCTTG CAGGCCTTATTTCGGATCCGCCACCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGG ACATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCGGTGATCACCGACGAGTACAAGGT GCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACAGACACAGCATCAAG AAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCA CCAGACTGAAGAGAACC GCCAGAAGAAGATACACCAGAAGAAAGAACAGAATC TGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCT TCTTCCACAGACTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGA GAGACACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAG TACCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACAAGG CCGACCTGAGACTGATCTACCTGGCCCTGGCCACATGATCAAGTTCAGAGGC CACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGC TGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCGAGGAGAACCCCATC AACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCAGACTGAGCAAG AGCAGAAGACTGGAGAACCTGATCGCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCAACTTCAA GAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACC TACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCG	53

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	ACCTGTTCTCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACAT CCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCTGAGCGCCAGCATGATC AAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCTGCTGAAGGCCCTGGTGA GACAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAA CGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAA GTTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCAGGAGCTGCTGGTG AAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACCTTCGACAACGGCA GCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGAGAAGACA GGAGGACTTCTACCCCTTCTGAAGGACAACAGAGAGAAGATCGAGAAGATCC TGACCTTCAGAATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCAGAGGCAACAGCAG ATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTTC GAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCAGAGCTTCATCGAGAGAATG ACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCC TGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTG ACCGAGGGCATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCC ATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACAGAAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAA GGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGC GTGGAGGACAGATTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGA TCATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGA GGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAG AGACTGAAGACCTACGCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAA GAGAAGAAGATACACCGGCTGGGGCAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGC ATCAGAGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACG GCTTCGCCAACAGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTC AAGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCAC GAGCATATCGCCAACTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGC AGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCAGACACAAGCC CGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGC CAGAAGAACAGCAGAGAGAGAATGAAGAGAATCGAGGAGGGCATCAAGGAGC TGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCAGAGACATGTACGTGGAC CAGGAGCTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGC CCCAGACTTCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAG CGACAAGAACAGAGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAA GAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGA GAAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAGCTGGA CAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAGACCAGACAGATCACCAAG CACGTGGCCAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCAGAGAGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAG CGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGAGAGAGATCAACAATACTACC ACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAA GAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTAC GACGTGAGAAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCG CCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCC TGGCCAACGGCGAGATCAGAAAGAGACCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGAC CGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCAGAGACTTCGCCACCGTGAGAAAGGTG CTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCG GCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGC CAGAAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACC GTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAG AAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGAGAAGCA GCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGT GAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCAAGTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGA ACGGCAGAAAGAGAATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACG AGCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCTGTACCTGGCCAGCCACTAC GAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCTGTG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCA GCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTA CAACAAGCACAGAGACAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAACATCATCCAC CTGTTCCACCCTGACCAACCTGGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACAC CACCATCGACAGAAAGAGATACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACC CTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCAGAATCGACCTGAGCC AGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGTGAC TAGCCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAA TGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAGCCAAACA CCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTC AATTAATAAAAAATGGAAGAACCCTCGAG	
BP3 Cas9 з кодона ми з мінімал ьним вмістом уридину , які рідко викорис товують ся у людей в цілому; вміст U 12,75 %	ATGGACAAAAAATACAGCATAGGGCTAGACATAGGGACGAACAGCGTAGGGT GGGCGGTAATAACGGACGAATACAAAGTACCGAGCAAAAAATTCAAAGTACTA GGGAACACGGACCGACACAGCATAAAAAAAACCTAATAGGGGCGCTACTATT CGACAGCGGGGAAACGGCGGAAGCGACGCGACTAAAACGAACGGCGCGACG ACGATACACGCGACGAAAAAACGAATATGCTACCTACAAGAAATATTCAGCAA CGAAATGGCGAAAGTAGACGACAGCTTCTTCCACCGACTAGAAGAAAGCTTCC TAGTAGAAGAAGACAAAAACACGAACGACACCCGATATTCGGGAACATAGTA GACGAAGTAGCGTACCACGAAAAATACCCGACGATATACCACCTACGAAAAAA ACTAGTAGACAGCACGGACAAAGCGGACCTACGACTAATATACCTAGCGCTAG CGCACATGATAAAATTCCGAGGGCACTTCTTAATAGAAGGGGACCTAAACCCG GACAACAGCGACGTAGACAAACTATTCATACAACCTAGTACAAACGTACAACCAA CTATTCGAAGAAAACCCGATAAACCGCGAGCGGGGTAGACGCGAAAGCGATAC TAAGCGCGCGACTAAGCAAAAGCCGACGACTAGAAAACCTAATAGCGCAACTA CCGGGGGAAAAAAAACGGGCTATTCCGGGAACCTAATAGCGCTAAGCCTAG GGCTAACGCCGAACCTTCAAAGCAACTTCGACCTAGCGGAAGACGCGAAACTA CAACTAAGCAAAGACACGTACGACGACGACCTAGACAACCTACTAGCGCAAAT AGGGGACCAATACGCGGACCTATTCTAGCGGGCGAAAAACCTAAGCGACGCG ATACTACTAAGCGACATACTACGAGTAAACACGGAAATAACGAAAGCGCCGCT AAGCGCGAGCATGATAAACGATACGACGAACACCACCAAGACCTAACGCTAC TAAAAGCGCTAGTAGACAACAACCTACCGGAAAAATACAAAGAAATATTCTTCG ACCAAAGCAAAAACGGGTACGCGGGGTACATAGACGGGGGGGCGAGCCAAG AAGAATTCTACAAATTCATAAAACCGATACTAGAAAAAATGGACGGGACGGAAG AACTACTAGTAAACCTAAACCGAGAAGACCTACTACGAAAACAACGAACGTTTCG ACAACGGGAGCATACCGCACCAATACACCTAGGGGAACCTACGCGGATACCTA CGACGACAAGAAGACTTCTACCCGTTCTTAAAGACAACCGAGAAAAAATAGA AAAAATACTAACGTTCCGAATACCGTACTACGTAGGGCCGCTAGCGCGAGGGGA ACAGCCGATTCCGCTGGATGACGCGAAAAAGCGAAGAAACGATAACGCCGTG GAACCTCGAAGAAGTAGTAGACAAAGGGGCGAGCGCGCAAAGCTTCATAGAA CGAATGACGAACCTTCGACAAAAACCTACCGAACGAAAAAGTACTACCGAAACA CAGCCTACTATACGAATACTTCACGGTATACAACGAACTAACGAAAGTAAATA CGTAACGGAAGGGATGCGAAAAACCGGCTTCCTAAGCGGGGAACAAAAAAA GCGATAGTAGACCTACTATTCAAACGAACCGAAAAAGTAACGGTAAAACAACCTA AAAGAAGACTACTTCAAAAAAATAGAATGCTTCGACAGCGTAGAAATAAGCGG GGTAGAAGACCGATTCAACGCGAGCCTAGGGACGTACCACGACCTACTAAAAA TAATAAAAGACAAAGACTTCTAGACAACGAAGAAAAACGAAGACATACTAGAAG ACATAGTACTAACGCTAACGCTATTCTGAAGACCGAGAAATGATAGAAGAACGA CTAAAAACGTACGCGCACCTATTTCGACGACAAAAGTAATGAAACAACCTAAAACGA CGACGATACACGGGGTGGGGGCGACTAAGCCGAAAACTAATAAACGGGATAC GAGACAAACAAAGCGGGAAAAACGATACTAGACTTCTTAAAAAGCGACGGGTTC GCGAACCGAAACCTCATGCAACTAATACACGACGACAGCCTAACGTTCAAAGA AGACATACAAAAAGCGCAAGTAAGCGGGCAAGGGGACAGCCTACACGAACAC ATAGCGAACCTAGCGGGGAGCCCGGCGATAAAAAAAGGGATACTACAAACGG TAAAAGTAGTAGACGAACCTAGTAAAAGTAATGGGGCGACACAAACCGGAAAAAC ATAGTAATAGAAATGGCGCGAGAAAACCAAACGACGCAAAAAGGGCAAAAAAA CAGCCGAGAACGAATGAAACGAATAGAAGAAGGGATAAAAGAACTAGGGGAGC	54

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CAAATACTAAAAGAACACCCGGTAGAAAACACGCAACTACAAAACGAAAACTA TACCTATACTACCTACAAAACGGGCGAGACATGTACGTAGACCAAGAACTAGA CATAAACCGACTAAGCGACTACGACGTAGACCACATAGTACCGCAAAGCTTCC TAAAAGACGACAGCATAGACAACAAAGTACTAACGCGAAGCGACAAAAACCGA GGGAAAAGCGACAACGTACCGAGCGAAGAAGTAGTAAAAAAAATGAAAACTA CTGGCGACAACCTACTAAACGCGAACTAATAACGCAACGAAAATTCGACAACC TAACGAAAGCGGAACGAGGGGGGGCTAAGCGAACTAGACAAGCGGGGTTTCAT AAAACGACAACCTAGTAGAAACGCGACAAATAACGAAACACGTAGCGCAAATAC TAGACAGCCGAATGAACACGAAATACGACGAAAACGACAACCTAATACGAGAA GTAAAAGTAATAACGCTAAAAAGCAAACCTAGTAAGCGACTTCCGAAAAGACTTC CAATTCTACAAAGTACGAGAAATAAACAACTACCACCACGCGACGCGCTA CCTAACGCGGTAGTAGGGACGGCGCTAATAAAAAAATACCCGAACTAGAAA GCGAATTCGTATACGGGGACTACAAAGTATACGACGTACGAAAAATGATAGCG AAAAGCGAACAAGAAATAGGGAAAGCGACGGCGAAATACTTCTTCTACAGCAA CATAATGAACTTCTTCAAAAACGGAAATAACGCTAGCGAACGGGGAAATACGAA AACGACCGCTAATAGAAACGAACGGGGAAACGGGGGAAATAGTATGGGACAA AGGGCGAGACTTCGCGACGGTACGAAAAGTACTAAGCATGCCGCAAGTAAAC ATAGTAAAAAAAACGGAAGTACAAACGGGGGGGTTTCAGCAAAGAAAGCATACT ACCGAAACGAAACAGCGACAACTAATAGCGCGAAAAAAAGACTGGGACCCGA AAAAATACGGGGGGTTCGACAGCCCGACGGTAGCGTACAGCGTACTAGTAGT AGCGAAAAGTAGAAAAAGGGAAAAGCAAAAACTAAAAAGCGTAAAAGAACTAC TAGGGATAACGATAATGGAACGAAGCAGCTTCGAAAAAAACCCGATAGACTTC CTAGAAGCGAAAGGGTACAAAGAAGTAAAAAAAGACCTAATAATAAACTACCG AAATACAGCCTATTCGAACTAGAAAACGGGGCGAAAACGAATGCTAGCGAGCGC GGGGGAACCTACAAAAGGGAAACGAACCTAGCGCTACCGAGCAAATACGTAAACT TCCTATACCTAGCGAGCCACTACGAAAACTAAAAAGGGAGCCCGGAAGACAAC GAACAAAAACAACCTATTCGTAGAACAACACAACACTACCTAGACGAAATAATA GAACAAATAAGCGAATTCAGCAAACGAGTAATACTAGCGGACGCGAACCTAGA CAAAGTACTAAGCGCGTACAACAACACCGAGACAAACCGATACGAGAACAAG CGGAAAACATAATACACCTATTCACGCTAACGAACCTAGGGGCGCCGGCGGC GTTCAAATACTTCGACACGACGATAGACCGAAAACGATACACGAGCACGAAAG AAGTACTAGACGCGACGCTAATACACCAAGCATAACGGGGGCTATACGAAACG CGAATAGACCTAAGCCAACCTAGGGGGGGGACGGGGGGGGGAGCCCGAAAAAA AACGAAAAAGTATGA	
Транскрипт Cas9 з 5'-НТО HSD, ВР3, яка відповідає SEQ ID NO: 54, послідовність Козак та 3'-НТО ALB	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTTCGTGTGTGTGCTTG CAGGCCTTATTTCGGATCCGCCACCATGGACAAAAAATACAGCATAGGGCTAGA CATAGGGACGAACAGCGTAGGGTGGGCGGTAATAACGGACGAATACAAAGTA CCGAGCAAAAAATTCAAAGTACTAGGGAACACGGACCGACACAGCATAAAAAA AAACCTAATAGGGGCGCTACTATTCGACAGCGGGGAAACGGCGGAAGCGACG CGACTAAAACGAACGGCGCGACGACGATACACGCGACGAAAAAACGAATAT GCTACCTACAAGAAATATTCAGCAACGAAATGGCGAAAGTAGACGACAGCTTC TTCCACCGACTAGAAGAAAGCTTCCTAGTAGAAGAAGACAAAAAACACGAACG ACACCCGATATTCGGGAACATAGTAGACGAAGTAGCGTACCACGAAAAATACC CGACGATATACCACCTACGAAAAAACTAGTAGACAGCACGGACAAAGCGGAC CTACGACTAATATACCTAGCGCTAGCGCACATGATAAAATTCCGAGGGGCACTT CCTAATAGAAGGGGACCTAAACCCGGACAACAGCGACGTAGACAAACTATTCA TACAACCTAGTACAACCTACAACCACTATTTCGAAGAAAACCCGATAAACGCGA GCGGGGTAGACGCGAAAGCGATACTAAGCGCGCGACTAAGCAAAAGCCGACG ACTAGAAAAACCTAATAGCGCAACTACCGGGGGGAAAAAAAACGGGGCTATTCTG GGAACCTAATAGCGCTAAGCCTAGGGCTAACGCCGAACCTTCAAAGCAACTTC GACCTAGCGGAAGACGCGAACTACAACCTAAGCAAAAGACACGTACGACGACG ACCTAGACAACCTACTAGCGCAAATAGGGGACCAATACGCGGACCTATTCTTA GCGGCGAAAAACCTAAGCGACGCGATACTACTAAGCGACATACTACGAGTAAA CACGGAAATAACGAAAGCGCCGCTAAGCGCGAGCATGATAAAACGATACGAC GAACACCACCAAGACCTAACGCTACTAAAAGCGCTAGTACGACAACAACCTACC GGAAAAATACAAAGAAATATTCTTCGACCAAAGCAAAAACGGGTACGCGGGGT	55

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	ACATAGACGGGGGGGCGAGCCAAGAAGAATTCTACAAATTCATAAAACCGGATA CTAGAAAAAATGGACGGGACGGAAGAATACTAGTAAACTAAACCGAGAAGA CCTACTACGAAAACAACGAACGTTTCGACAACGGGAGCATACCGCACCAATAC ACCTAGGGGAACTACACGCGATACTACGACGACAAGAAGACTTCTACCCGTTTC CTAAAAGACAACCGAGAAAAAATAGAAAAAATACTAACGTTCCGAATACCGTAC TACGTAGGGCCGCTAGCGCGAGGGAAACAGCCGATTCGCGTGGATGACGCGAA AAAGCGAAGAAACGATAACGCCGTGGAACCTTCGAAGAAGTAGTAGACAAAGGG GCGAGCGCGCAAAGCTTCATAGAACGAATGACGAACTTCGACAAAAACCTACC GAACGAAAAAGTACTACCGAAACACAGCCTACTATACGAATACTTCACGGGTATA CAACGAACTAACGAAAAGTAAAAATACGTAAACGGAAGGGATGCGAAAAACCGCGT TCCTAAGCGGGGAACAAAAAAGCGATAGTAGACCTACTATTCAAAACGAAC CGAAAAGTAACGGTAAAACAATAAAGAAGACTACTTCAAAAAAATAGAATGC TTCGACAGCGTAGAAATAAGCGGGGTAGAAGACCGATTCAACGCGAGCCTAG GGACGTACCACGACCTACTAAAAATAATAAAAGACAAAGACTTCCTAGACAACG AAGAAAACGAAGACATACTAGAAGACATAGTACTAACGCTAACGCTATTTCGAAG ACCGAGAAATGATAGAAGAACGACTAAAAACGTACGCGCACCTATTTCGACGAC AAAGTAATGAAACAATAAAACGACGACGATACACGGGGTGGGGGCGACTAA GCCGAAAACTAATAAACGGGATACGAGACAAACAAAGCGGGAAAACGATACTA GACTTCCTAAAAAGCGACGGGTTTCGCGAACCGAACTTCATGCAACTAATACA CGACGACAGCCTAACGTTCAAAGAAGACATACAAAAAGCGCAAGTAAGCGGGC AAGGGGACAGCCTACACGAACACATAGCGAACCTAGCGGGGAGCCCGGCGAT AAAAAAGGGATACTACAAACGGTAAAAGTAGTAGACGAACTAGTAAAAGTAAT GGGGCGACACAAACCGGAAAACATAGTAATAGAAATGGCGCGAGAAAACCAAA CGACGCAAAAAGGGCAAAAAACAGCCGAGAACGAATGAAACGAATAGAAGAA GGGATAAAAGAACTAGGGAGCCAAATACTAAAAGAACACCCCGGTAGAAAACAC GCAACTACAAAACGAAAACTATACCTATACTACCTACAAAACGGGCGAGACAT GTACGTAGACCAAGAACTAGACATAAACCGGACTAAGCGACTACGACGTAGACC ACATAGTACCGCAAAGCTTCCTAAAAGACGACAGCATAGACAACAAAGTACTAA CGCGAAGCGACAAAAACCGAGGGAAAAGCGACAACGTACCGAGCGAAGAAGT AGTAAAAAATGAAAACTACTGGCGACAATACTAAACGCGAACTAATAAC GCAACGAAAATTTCGACAACCTAACGAAAAGCGGAACGAGGGGGGCTAAGCGAA CTAGACAAAGCGGGGTTCTAAAACGACAATACTAGTAGAAACGCGACAAATAAC GAAACACGTAGCGCAAATACTAGACAGCCGAATGAACACGAAATACGACGAAA ACGACAACTAATACGAGAAGTAAAAGTAAATAACGCTAAAAAGCAAAGTAA GCGACTTCCGAAAAGACTTCCAATTCTACAAAGTACGAGAAATAAACAACTACC ACCACGCGCACGACGCGTACCTAACGCGGTAGTAGGGACGGCGCTAATAAA AAAATACCCGAACTAGAAAGCGAATTCGTATACGGGGACTACAAAGTATACG ACGTACGAAAAATGATAGCGAAAAGCGAACAAGAAATAGGGAAAGCGACGGC GAAATACTTCTTCTACAGCAACATAATGAACCTTCTCAAAACGGAAATAACGCTA GCGAACGGGGAAATACGAAAACGACCGCTAATAGAAACGAACGGGGAAACGG GGGAAATAGTATGGGACAAAGGGCGAGACTTCGCGACGGTACGAAAAGTACT AAGCATGCCGCAAGTAAACATAGTAAAAAAACGGAAGTACAAACGGGGGGGT TCAGCAAAGAAAGCATACTACCGAAACGAAACAGCGACAACTAATAGCGCGA AAAAAAGACTGGGACCCGAAAAAATACGGGGGGTTCGACAGCCCGACGGTAG CGTACAGCGTACTAGTAGTAGCGAAAAGTAGAAAAAGGGAAAAGCAAAAACTA AAAAGCGTAAAGAACTACTAGGGATAACGATAATGGAACGAAGCAGCTTCGA AAAAAACCCGATAGACTTCCTAGAAGCGAAAGGGTACAAAGAAGTAAAAAAG ACCTAATAATAAACTACCGAAATACAGCCTATTTCGAACTAGAAAACGGGCGAA AACGAATGCTAGCGAGCGCGGGGGAACACAAAAGGGGAACGAAGTAGCGCT ACCGAGCAAATACGTAACTTCCTATACCTAGCGAGCCACTACGAAAACTAAA AGGGAGCCCGGAAGACAACGAACAAAAACAATACTTCGTAGAACACACAAC ACTACCTAGACGAAATAATAGAACAAATAAGCGAATTCAGCAAACGAGTAATAC TAGCGGACGCGAACCTAGACAAAGTACTAAGCGCGTACAACAAACACCGAGAC AAACCGATACGAGAACAAGCGGAAAACATAATACACCTATTCACGCTAACGAA CCTAGGGGCGCCGGCGCGTTCAAATACTTCGACACGACGATAGACCGAAAA CGATACACGAGCACGAAAGAAGTACTAGACGCGACGCTAATACACCAAAGCAT	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AACGGGGCTATACGAAACGCGAATAGACCTAAGCCAACTAGGGGGGGGACGGG GGGGGGAGCCCGAAAAAAAACGAAAAAGTATGACTAGCCATCACATTTAAAAG CATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATT CATCTCTTTTTCTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAA ATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGAAA GAACCTCGAG	
Транскрип- т Cas9 з AGG в якості перших трьох нуклеотидів для використання з CleanCaspase™, 5'- НТО HSD, BP3, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО ALB	AGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTGTGTGTGTGCTTG CAGGCCTTATTCCGATCCGCCACCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGA CATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTC CCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAGAA GAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGAGAAACAGCAAGCAACA AGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAGAAGCAAGAACTCTG CTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCT TCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCTGGTCTGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGA CACCCGATCTTCGGAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCC GACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGAC CTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTTCAGAGGACACTT CCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTT ATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCAAGAAAACCCGATCAACGC AAGCGGAGTCGACGCAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGA AGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGT TCGGAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAAC TTCGACCTGGCAGAAGACGCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACG ACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTT CCTGGCAGCAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGA GTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATA CGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAG CTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGC AGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTTCATCAAGC CGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAG AGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTTCGACAACGGAAGCATCCCGCAC CAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTA CCCGTTTCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTGAGAA TCCCGTACTACGTTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGATGGAT GACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTG ACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAG AACCTGCCGAACGAAAAGGTCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTT CACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAA AGCCGGCATTCTGAGCGGAGAAACAGAAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTT CAAGACAAACAGAAAGGTACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGA AGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAAC GCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTGA CACTGTTTCAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACAC CTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATG GGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGATTTCGAAACAGAACTTCAT GCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCA CAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAG GAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCTGCGACGA ACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGG CAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAT GAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAAGTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAA CACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCT GCAGAACGGAAGAGACATGTACGTGACCCAGGAAGTGGACATCAACAGACTG AGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCTGAAGGACGACA	56

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAAGAGCGA CAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAG CTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTTCGACAACCTGACAAAGGC AGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAG CTGGTCGAAACAAGACAGATCAGAAAGCAGTCGACACAGATCCTGGACAGCA GAATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAAGTCAAGGTC ATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTA CAAGGTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACG CAGTCGTCCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAGCGAATTC GTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTGAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGA ACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCG CTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAG ACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGAGGTCAACATCGTCAAG AAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGA GAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTA CGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTGCAAAAG GTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGGAA TCACAATCATGGAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAA GCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTA CAGCCTGTTTGAAGTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGA GAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCT GTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAAGCCCGGAAGACAACGAA CAGAAGCAGCTGTTTCGTGCAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGA ACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAACCTGGACA AGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGC AGAAAACATCATCCACCTGTTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCAT TCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAA GTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAG AATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAA GAGAAAGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAA TAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTTCGTTG GTGTAAGGCCAACACCCCTGTCTAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTC TTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAGAACCTCGAG	
Транскрипт Cas9 з 5'-НТО від CMV, BP3, яка відповід ає SEQ ID NO: 4, послідо вність Козак та 3'-НТО ALB	GGGCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACA CCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT TCCCCGTGCCAAGAGTGACTCACCGTCCTTGACACGGCCACCATGGACAAGA AGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTCAT CACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCTGGGAAACACA GACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCG GAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACA AGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGC AAAGGTGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCTGGTCGAAG AAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAACATCGTCGACGAAGTC GCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGA CAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATG ATCAAGTTTCAGAGGACACTTCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAG CGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCG AAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAGGCAATCCTGAGCGC AAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAACACCTGATCGCACAGCTGCCGGGA GAAAAGAAGAACGGAAGTTCGGAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGA CACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAGCTGCAGCT GAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGA GACCAGTACGCAGACCTGTTCTGGCAGCAAGAAGCTGAGCGACGCAATCC TGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCAGAAAGGCACCGCTGAGC GCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAA	57

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACC AGAGCAAGAACGGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGA ATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAGATGGACGGAACAGAAGAAC TGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGAC AACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGA GAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAA AAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAA CAGCAGATTTCGCATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGA ACTTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTTCATCGAAAG AATGACAAACTTCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACA GCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTAC GTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGG CAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTCACAGTCAAGCAGCTG AAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGG AGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGA TCATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAA GACATCGTCTGACACTGACACTGTTTGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAG ACTGAAGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGA GAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAAT CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGA TTCGCAAACAGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAA GGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAA CACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGA CAGTCAAGGTCTGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGA AAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGA AGAACAGCAGAGAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGG AAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAA AAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGA ACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAG AGCTTCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAA GAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATG AAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTT CGACAACCTGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCA GGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCCG ACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACAAGGTACGACGAAAACGACAAGCTGA TCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGA AAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCACGCACA CGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCCGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCG AAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAA GATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCT TCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAG AAATCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTC TGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGC AGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTGAGCAAGGAA AGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACT GGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGT CCTGGTCTGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTC AAGGAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCC GATCGACTTCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCA TCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTTGAAGTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATG CTGGCAAGCGCAGGAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCA AGTACGTCAACTTCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCTGTCGAACAGCACAAAGCACTACCT GGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTTCATCCTGGCAG ACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCC GATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTTCACTGACAAACCTGG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GAGCACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATAC ACAAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAG GACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGG AAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAGCATCT CAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCT CTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAGCCAACACCCTGTCTAAAAACATAAATTC TTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAAC CTCGAG	
Транскрипт Cas9 з 5'-НТО від HBB, BP3, яка відповід ає SEQ ID NO: 4, послідо вність Козак та 3'-НТО HBB	GGGacatttgcttctgacacaactgtgtcactagcaacctcaacagacaccggatctgccaccATGGACA AGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGT CATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAACA CAGACGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGC GGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACA CAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATG GCAAGGTTCGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCTGGTTCGA AGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAACATCGTCGACGAAG TCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTC GACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACA TGATCAAGTTCAGAGGACACTTCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAAC AGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTT CGAAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGC GCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAACACCTGATCGCACAGCTGCCGG GAGAAAAGAAGAACGGACTGTTTCGGAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACT GACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAG CTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCG GAGACCAAGTACGCAGACCTGTTCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAAT CCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGA GCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACAGGACCTGACACTGCT GAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAGTACAAGGAAATCTTCTTCG ACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGA AGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAG AACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTC GACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCC TGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATC GAAAAGATCCTGACATTCAAGATCCCGTACTACGTGCGACCGCTGGCAAGAGG AAACAGCAGATTTCGATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGT GGAACCTTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGA AAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCTGCCGAAGC ACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAACCTGACAAAGGTCAAG TACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGA AGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTACAGTCAAGCAG CTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAG CGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTG AAGATCATCAAGGACAAGGACTTCTGGAACAACGAAGAAAACGAAGACATCCT GGAAGACATCGTCTGACACTGACACTGTTTCAAGACAGAGAAATGATCGAAG AAAGACTGAAGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTG AAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACG GAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCTGAAGAGCGA CGGATTCGAAACAGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACAT TCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTGAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCA CGAACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTG CAGACAGTCAAGGTCTGTCGACGAACCTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGC CGGAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACT GGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAAC GAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAGACATGTACGTCGACCA	58

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GGAAGTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTGACCCACATCGTCCCG CAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCG ACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAA GATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAGCTGATCACACAGAGAA AGTTCGACAACCTGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAA GGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAGCAGC TCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACAAGTACGACGAAAACGACAAG CTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACAAGTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTT CAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCAG CACAGCAGCATACCTGAACGCGAGTCGTGCGAACAGCACTGATCAAGAAGTAC CCGAAGCTGGAAAGCGAATTCTGTCTACGAGAGACTACAAGGTCACGACGTGAG AAAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACT TCTTCTACAGCAACATCATGAAGTCTTCAAGACAGAAATCACAAGTGGCAAACG GAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAACAACCGGAGAAACAGGAGAAATC GTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGC CGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTCAGCAA GGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAG GACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACA GCGTCCTGGTCGTGCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAG CGTCAAGGAAGTCTGGGAATCACAATCATGGAAGAAGCAGCTTCGAAAAGA ACCCGATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTTCAAGTGGAAAACGGAAGAAAGA GAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAAGTGCAGAAGGGAAACGAAGTGGCACTGCC GAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGG GAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCTGTCGAACAGCACAAAGCA CTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCC TGGCAGACGCAAACCTGGACAAGGTCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTTCACTGACAA ACCTGGGAGCACCCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAG AGATACACAAGCACAAAGGAAGTCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCAT CACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGA GGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAGctagcgctcgttctgtgtccaattcta ttaaaggttccttgttcctaagtccaactactaaactgggggatattatgaagggccttgagcatctggattctgccta ataaaaaacatttatttcattgcctcgag	
Транскрип т Cas9 з 5'-НТО від ХВГ, ВРЗ, яка відповід ає SEQ ID NO: 4, послідо вність Козак та 3'-НТО ХВГ	GGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCATGGACAAGAAGTACAGCATC GGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAAT ACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACACAG CATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAA CAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTGACG ACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTTCGAAGAAGACAAGAAG CACGAAAGACACCCGATCTTCGGAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGA AAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACA AGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTCAGA GGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTCGACA AGCTGTTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCGAAGAAAACCCG ATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCA AGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAA CGGACTGTTTCGGAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCA AGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACAC ATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCA GACCTGTTCTGTCGAGCAAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACA TCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAGGACCCGCTGAGCGCAAGCATGATC AAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCA GACAGCAGCTGCCGGAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAAG GGATACGCAAGGATACATCGACGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTT	59

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAG CTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCAT CCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAA GACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGAC ATTGAGAAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTG CATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACCTTCGAAGAA GTCGTGACAAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTT CGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCTGCGGAAGCACAGCCTGCTGTAC GAATACTTCACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGG AATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGAC CTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTA CTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACA GATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGAC AAGGACTTCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCT GACACTGACACTGTTGGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACAT ACGCACACCTGTTGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATAC ACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGC AGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGATTTCGAAACAG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCC AGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAA CCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTC GTGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAACACATCGTCAT CGAAATGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGA GAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACCTGGGAAGCCAGATCCT GAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGT ACTACCTGCAGAACGGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGAACCTGGACATCAAC AGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCTGAAGG ACGACAGCATCGACAACAAGGTCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAA GAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGG AGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGAC AAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAG AGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGA CAGCAGAATGAACACAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTGA AGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGATTCAG TTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCACGCACACGACGCATACCT GAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAGC GAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAA GAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACA TCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGA GACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGG AAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCG TCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTGAGCAAGGAAAGCATCCTGCC GAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAG AAGTACGGAGGATTTCGACAGCCCGACAGTTCGCATACAGCGTCCTGGTCTGCG CAAAGGTGAAAAGGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCT GGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCC TGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCC GAAGTACAGCCTGTTGAACTGGAAAACGGAAGAAAAGAGAATGCTGGCAAGC GCAGGAGAACTGCAGAAGGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCA ACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGA CAACGAACAGAAGCAGCTGTTGTCGAACAGCACAAAGCACTACCTGGACGAAA TCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAC CTGGACAAGGTCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAG AACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCG GCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCAC AAAGGAAGTCTGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAA GAAGAAGAGAAAGGTCTAGctagcaccagcctcaagaacacccgaatggagtctctaagctacataa taccaacttacactttacaaaatgttgtcccccataatgtagccattcgtaicgtctcctaataaaaagaagtttctca catttctctcgag	
Транскрипція з Cas9 з AGG в якості перших трьох нуклеотидів для використання з CleanCaspase™, 5'-НТО від ХВГ, ВРЗ, яка відповідає SEQ ID NO: 4, послідовність Козак та 3'-НТО ХВГ	AGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCATGGACAAGAAGTACAGCATC GGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCCGATGGGCAGTCATCACAGACGAAT ACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACACAG CATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAA CAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACG ACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCTGCTGGAAGAAGACAAAGAAG CAGCAAAAGACACCCGATCTTCGGAACATCGTCGACGAAGTCGCATACACAGCA AAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCAGACAGACA AGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTCAGA GGACACTTCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTCGACA AGCTGTTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCGAAGAAAACCCG ATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCA AGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAA CGGACTGTTTCGGAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCA AGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACAC ATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCA GACCTGTTCTGTCGAGCAAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACA TCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATC AAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCA GACAGCAGCTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAAG GGATACGCAAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTT CATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAAGTCTGCTGGTCAAG CTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCAT CCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAA GACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGAC ATTGAGAAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTG CATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAAGTTCGAAGAA GTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACTT CGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTAC GAATCTTCACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGG AATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGAC CTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTA CTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACA GATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGAC AAGGACTTCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCT GACACTGACACTGTTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACAT ACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATAC ACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGC AGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGATTTCGAAACAG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCC AGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAA CCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTC GTGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCAT CGAAATGGCAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAAGCAGCAGA GAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCT GAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGT ACTACCTGCAGAACGGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGAAGTGGACATCAAC AGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCTGAAGG ACGACAGCATCGACAACAAGGTCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAA GAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGG AGACAGCTGCTGAACGCAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGAC	60

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAG AGACAGCTGGTTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCCGACAGATCCTGGA CAGCAGAATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCA AGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACCTACCACCACGCACACGACGCATACCT GAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAGGC GAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAA GAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACA TCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGA GACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGG AAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCTGAGCATGCCGAGGTCAACATCG TCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCC GAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAG AAGTACGGAGGATTTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCTG CAAAGGTCGAAAAGGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCT GGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCC TGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCC GAAGTACAGCCTGTTTCAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGC GCAGGAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCA ACTTCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGA CAACGAACAGAAGCAGCTGTTTCTGTCGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAA TCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAAC CTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAG AACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCG GCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCAC AAAGGAAGTCTTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACG AAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAA GAAGAAGAGAAAGGTCTAGctagcaccagcctcaagaacacccgaatggagctctcaagctacataa taccaacttacactttacaaaatgtgtcccccacaaatgtagccattcgatctgctcctaataaaaagaaggtttctca cattctctcgag	
Транскр ипт Cas9 з AGG в якості перших трьох нуклеот идів для викорис тання з CleanCa p™, 5'- НТО від HSD, BP3, яка відповід ає SEQ ID NO: 4, послідо вність Козак та 3'-НТО ALB	AGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTTCGTGTGTGTGTCGTTG CAGGCCTTATTCGGATCCGCCACCATTGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGA CATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTG CCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCTCTGGGAAACACAGACAGACATCAAGAA GAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACA AGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTG CTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTTCGACGACAGCTTCT TCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCTGCTGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGA CACCCGATCTTCGGAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCC GACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGAC CTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTTCAGAGGACACTT CCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTT ATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCAAGAAAACCCGATCAACGC AAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGA AGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGT TCGGAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAAC TTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACG ACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTT CCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGA GTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATA CGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAG CTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGC AGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGC CGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAG AGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAAGATTTCGACAACGGAAGCATCCCGCAC CAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTA	61

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	CCCGTTCTCCTGAAGGACAACAGAGAAAAAGATCGAAAAAGATCCTGACATTCAGAA TCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAAACAGCAGATTTCGCATGGAT GACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTCG ACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAG AACCTGCCGAACGAAAAGGTCTCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTT CACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAA AGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTT CAAGACAAACAGAAAGGTCAAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGA AGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAAC GCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCTGCACTGA CACTGTTTGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACAC CTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATG GGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGATTTCGAAACAGAACTTCAT GCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCA CAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAG GAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGTCGACGA ACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGG CAAGAGAAAACAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAAGAAAT GAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAAGTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAA CACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCT GCAGAACGGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGAAGTGGACATCAACAGACTG AGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACA GCATCGACAACAAGGTCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAAGAGCGA CAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAAGTACTGGAGACAG CTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGACAAAGGC AGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTTCATCAAGAGACAG CTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCA GAATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTC ATCACAAGTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTA CAAGGTCAGAGAAATCAACAAGTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACG CAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAGCAAGTTC GTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGA ACAGGAAATCGGAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCG CTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAG ACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAG AAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGA GAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTA CGGAGGATTTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAG GTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAAGTCTGGGAA TCACAATCATGGAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAA GCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTA CAGCCTGTTTCAAGTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGA GAACTGCAGAAGGGAAACGAAGTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCT GTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAAGCCCGGAAGACAACGAA CAGAAGCAGCTGTTTCGTGCAACAGCACAAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGA ACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACA AGGTCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGC AGAAAACATCATCCACCTGTTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCAT TCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAA GTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAG AATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAA GAGAAAGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAA TAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTCTTTTTCGTTG	

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTCGAG	
30/30/39 послідовність полі-А	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	62
послідовність полі-А 100	AA AA	63
Гідова РНК G209	mC*mC*mA*GUCCAGCGAGGCAAAGGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUA AAAUAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCm U*mU*mU*U	64
BP3, кодує Cas9 Neisseri a meningit idis	ATGGCAGCATTCAAGCCGAACCTCGATCAACTACATCCTGGGACTGGACATCGG AATCGCATCGGTTCGGATGGGCAATGGTTCGAAATCGACGAAGAAGAAAACCCG ATCAGACTGATCGACCTGGGAGTCAGAGTCTTCGAAAGAGCAGAAGTCCCGAA GACAGGAGACTCGCTGGCAATGGCAAGAAGACTGGCAAGATCGGTCAAGA CTGACAAGAAGAAGAGCACACAGACTGCTGAGAACAAGAAGACTGCTGAAGA GAGAAGGAGTCTGTCAGGCAGCAAACCTTCGACGAAAACGGACTGATCAAGTC GCTGCCGAACACACCGTGGCAGCTGAGAGCAGCAGCACTGGACAGAAAGCTG ACACCGCTGGAATGGTTCGGCAGTCTGCTGCACCTGATCAAGCACAGAGGAT ACCTGTTCGAGAGAAAGAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAGGAAGTGGGAGC ACTGCTGAAGGGAGTCGCAGGAAACGCACACGCACTGCAGACAGGAGACTTC AGAACACCGGCAGAACTGGCACTGAACAAGTTCGAAAAGGAATCGGGACACAT CAGAAACCAGAGATCGGACTACTCGCACACATTCTCGAGAAAGGACCTGCAGG CAGAACTGATCCTGCTGTTTCGAAAAGCAGAAGGAATTCGAAACCCGCACGTC TCGGGAGGACTGAAGGAAGGAATCGAAACACTGCTGATGACACAGAGACCGG CACTGTTCGGGAGACGCAGTCCAGAAGATGCTGGGACACTGCACATTGCAACC GGCAGAACCGAAGGCAGCAAAAGAACACATACACAGCAGAAAGATTCTGCG TGACAAAGCTGAACAACCTGAGAATCCTGGAACAGGGATCGGAAAGACCGCT GACAGACACAGAAAGAGCAACACTGATGGACGAACCGTACAGAAAGTCGAAG CTGACATACGCACAGGCAAGAAAGCTGCTGGGACTGGAAGACACAGCATTCTT CAAGGGACTGAGATACGGAAGGACAACGCAGAAAGCATCGACACTGATGGAA ATGAAGGCATACCACGCAATCTCGAGAGCACTGGAAAAGGAAGGACTGAAGG ACAAGAAGTCGCCGCTGAACCTGTTCGCCGGAAGTGCAGGACGAAATCGGAAC AGCATTCTCGCTGTTCAAGACAGCAAGACATCACAGGAAGACTGAAGGACA GAATCCAGCCGGAATCCTGGAAGCACTGCTGAAGCACATCTCGTTTCGAAAG TTCGTCAGATCTCGCTGAAGGCACTGAGAAGAATCGTCCCGCTGATGGAACA GGGAAAGAGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGA AAGAAGAACACAGAAGAAAAGATCTACCTGCCGCCGATCCCGGCAGACGAAAT CAGAAACCCGGTCTGCTCTGAGAGCACTGTGCGCAGGCAAGAAAGGTCATCAAC GGAGTCGTGAGAGATACGGATCGCCGGCAAGAAATCCACATCGAAACAGCAA GAGAAGTCGGAAGTCGTTCAAGGACAGAAAGGAAATCGAAAAGAGACAGGA AGAAAACAGAAAGGACAGAGAAAAGGCAGCAGCAAAGTTCAGAGAATACTTCC CGAACTTCGTTCGGAGAACCGAAGTCAAGGACATCCTGAAGCTGAGACTGTAC GAACAGCAGCACGGAAGTGCCTGTACTCGGGAAGGAAATCAACCTGGGAA GACTGAACGAAAAGGGATACGTGAAATCGACCACGCACTGCCGTTCTCGAGA ACATGGGACGACTCGTTCAACAACAAGGTCTGCTGGTCTGGGATCGGAAAACCA GAACAAGGGAAACAGACACCGTACGAATACTTCAACGGAAGGACAAGTTCGA GAGAATGGCAGGAATTCAAGGCAAGAGTCGAAACATCGAGATTCCCGAGATCG AAGAAGCAGAGAATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAAGACGGATTCAAGGAAAG AAACCTGAACGACACAAGATACGTCAACAGATTCTGTGCCAGTTCGTGCGCAG ACAGAATGAGACTGACAGGAAAGGGAAAGAAGAGAGTCTTCGCATCGAACGG ACAGATCACAAACCTGCTGAGAGGATTCTGGGGACTGAGAAAGGTCAGAGCA GAAAACGACAGACACCGCACTGGACGCAGTCGTGCTGCGATGCTCGACAG TCGCAATGCAGCAGAAGATCACAAGATTCTGCAGATACAAGGAAATGAACGCA	65

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	TTCGACGGAAAGACAATCGACAAGGAAACAGGAGAAGTCCTGCACCAGAAGA CACACTTCCCGCAGCCGTGGGAATTCTTCGCACAGGAAGTCATGATCAGAGTC TTCGGAAGGCCGGACGGAAAGCCGGAATTTCGAAGAAGCAGACACACTGGAAA AGCTGAGAACACTGCTGGCAGAAAAGCTGTCGTCGAGACCGGAAGCAGTCCA CGAATACGTACACACCGCTGTTCTGTCGAGAGCACCCGAACAGAAAAGATGTCCG GACAGGGACACATGGAAACAGTCAAGTCGGCAAAGAGACTGGACGAAGGAGT CTCGGTCCTGAGAGTCCCGCTGACACAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAAAAG ATGGTCAACAGAGAAAAGAGAACCGAAGCTGTACGAAGCACTGAAGGCAAGACT GGAAGCACACAAGGACGACCCGGCAAAGGCATTTCGCAGAACCCTTCTACAAG TACGACAAGGCAGGAAACAGAACACAGCAGGTCAAGGCAGTCAGAGTCGAAC AGGTCAGAAAGACAGGAGTCTGGGTCAGAAACCACAACCGGAATCGCAGACAA CGCAACAATGGTCAGAGTAGACGTCTTCGAAAAGGGAGACAAGTACTACCTGG TCCCGATCTACTCGTGGCAGGTGCGCAAAGGGAATCCTGCCGGACAGAGCAGT CGTCCAGGGAAAGGACGAAGAAGACTGGCAGCTGATCGACGACTCGTTCAAC TTCAAGTTCTCGCTGCACCCGAACGACCTGGTTCGAAGTCATCACAAGAAGGC AAGAATGTTCCGATACTTCGCATCGTGCCACAGAGGAACAGGAAACATCAACA TCAGAATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGAAAGAACGGAATCCTGGAAGG AATCGGAGTCAAGACAGCACTGTCTGTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAAGTGG GAAAGGAAATCAGACCGTGCAGACTGAAGAAGAGACCGCCGGTCAGATCCGG AAAGAGAACAGCAGACGGATCGGAATTCGAATCGCCGAAGAAGAAGAGAAAG GTCTGAATGA	
ВР3, яка кодує Cas9 Neisseri а meningit idis, (без старт- або стоп- кодонів; підходи ть для включе ння в послідо вність, кодує злитий білок)	GCAGCATTCAAGCCGAACTCGATCAACTACATCCTGGGACTGGACATCGGAAT CGCATCGGTTCGGATGGGCAATGGTCGAAATCGACGAAGAAGAAAACCCGATC AGACTGATCGACCTGGGAGTCAGAGTCTTCGAAAGAGCAGAAGTCCCGAAGA CAGGAGACTCGCTGGCAATGGCAAGAAGACTGGCAAGATCGGTTCAGAAGACT GACAAGAAGAAGAGCACACAGACTGCTGAGAACAAGAAGACTGCTGAAGAGA GAAGGAGTCCTGCAGGCAGCAAATTCGACGAAAACGGACTGATCAAGTCGC TGCCGAACACACCGTGGCAGCTGAGAGCAGCAGCACTGGACAGAAAAGCTGAC ACCGCTGGAATGGTTCGGCAGTCCTGCTGCACCTGATCAAGCACAGAGGATAC CTGTTCGACAGAGAAAGAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAGGAAGTGGGAGCAC TGCTGAAGGGAGTCGCAGGAAACGCACACGCACTGCAGACAGGAGACTTCAG AACACCGGCAGAACTGGCACTGAACAAGTTCGAAAAGGAATCGGGACACATCA GAAACCAGAGATCGGACTACTCGCACACATTCTCGAGAAAAGGACCTGCAGGCA GAATGATCCTGCTGTTTCGAAAAGCAGAAGGAATTCGGAACCCGCACGCTCTC GGGAGGACTGAAGGAAGGAATCGAAACACTGCTGATGACACAGAGACCGGCA CTGTTCGGGAGACGCAGTCCAGAAGATGCTGGGACACTGCACATTTCGAACCGG CAGAACCAGAGGCAGCAAAGAACACATACACAGCAGAAAAGATTCTGCGCTG ACAAAGCTGAACAACCTGAGAATCCTGGAACAGGGATCGGAAAGACCGCTGA CAGACACAGAAAGAGCAACACTGATGGACGAACCGTACAGAAAAGTTCGAAGCT GACATACGCACAGGCAAGAAAGCTGCTGGGACTGGAAGACACAGCATTCTTCA AGGGAAGTGAAGATACGGAAAGGACAACGCAGAAAGCATCGACACTGATGGAAT GAAGGCATACCACGCAATCTCGAGAGCACTGGAAAAGGAAGGACTGAAGGAC AAGAAGTCGCCGCTGAACCTGTCTGCCGGAAGTGCAGGACGAAATCGGAACAG CATTCTCGCTGTTCAAGACAGACGAAGACATCACAGGAAGACTGAAGGACAGA ATCCAGCCGGAATCCTGGAAGCACTGCTGAAGCACATCTCGTTTCGACAAGTT CGTCCAGATCTCGCTGAAGGCACTGAGAAGAATCGTCCCGCTGATGGAACAG GGAAAGAGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGAA AGAAGAACACAGAAAGAAAAGATCTACCTGCCGCCGATCCCGGCAGACGAAATC AGAAACCCGGTTCGTCCTGAGAGCACTGTGCGCAGGCAAGAAAGGTTCATCAACG GAGTCGTCAGAAGATACGGATCGCCGGCAAGAATCCACATCGAAACAGCAAG AGAAGTCGGAAAGTCGTTCAAGGACAGAAAGGAAATCGAAAAGAGACAGGAA GAAAACAGAAAGGACAGAGAAAAGGCAGCAGCAAAGTTCAGAGAATACTTCCC GAATTCGTCGGAGAACCGAAGTCGAAGGACATCCTGAAGCTGAGACTGTAC GAACAGCAGCACGGAAAGTGCCTGTACTCGGGAAAGGAAATCAACCTGGGAA GACTGAACGAAAAGGGATACGTGGAATCGACCACGCACTGCCGTTCTCGAGA ACATGGGACGACTCGTTCAACAACAAGGTCTGGTCCTGGGATCGGAAAACCA	66

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	GAACAAGGGAAACCAGACACCGTACGAATACTTCAACGGAAAGGACAACCTCGA GAGAATGGCAGGAATTCAAGGCAAGAGTCGAAACATCGAGATTCCCGAGATCG AAGAAGCAGAGAATCCTGCTGCAGAAAGTTCGACGAAGACGGATTCAAGGAAAG AAACCTGAACGACACACAAGATACGTCAACAGATTCTGTGCCAGTTCGTGCGCAG ACAGAATGAGACTGACAGGAAAGGGAAAGAAGAGAGTCTTCGCATCGAACGG ACAGATCACAAACCTGCTGAGAGGATTCTGGGGACTGAGAAAGGTCAGAGCA GAAAACGACAGACACCACGCACTGGACGCAGTCGTCTCGTCGCATGCTCGACAG TCGCAATGCAGCAGAAGATCACAAAGATTCTGTCAGATACAAGGAAATGAACGCA TTCGACGGAAAGACAATCGACAAGGAAACAGGAGAAGTCTGACCCAGAAGA CACACTTCCCGCAGCCGTGGGAATTCTTCGCACAGGAAGTCATGATCAGAGTC TTCGGAAAGCCGGACGGAAAGCCGGAATTCTGAAGAAGCAGACACACTGGAAA AGCTGAGAACACTGCTGGCAGAAAAGCTGTCTGTCGAGACCGGAAGCAGTCCA CGAATACGTACACCCGCTGTTCTGTCGAGAGCACCCGAACAGAAAGATGTCCG GACAGGGACACATGGAAACAGTCAAGTCGGCAAAGAGACTGGACGAAGGAGT CTCGGTCTGAGAGTCCCGCTGACACAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAAAAG ATGGTCAACAGAGAAAGAGAAACCGAAGCTGTACGAAGCACTGAAGGCAAGACT GGAAGCACACAAGGACGACCCGGCAAAGGCATTTCGAGAACCCTTCTACAAG TACGACAAGGCAGGAAACAGAACACAGCAGGTCAAGGCAGTCAGAGTCGAAC AGGTCCAGAAGACAGGAGTCTGGGTGAGAAACCACAACGGAATCGCAGACAA CGCAACAATGGTCAGAGTAGACGTCTTCGAAAAGGGAGACAAGTACTACCTGG TCCCGATCTACTCGTGGCAGGTGCGAAAGGGAATCCTGCCGGACAGAGCAGT CGTCCAGGGAAAGGACGAAGAAGACTGGCAGCTGATCGACGACTCGTTCAAC TTCAAGTTCTCGCTGCACCCGAACGACCTGGTCTGAAGTCATCACAAAGAAGGC AAGAATGTTCCGATACTTCGCATCGTGCCACAGAGGAACAGGAAACATCAACA TCAGAATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGAAAGAACGGAATCCTGGAAGG AATCGGAGTCAAGACAGCACTGTCTGTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAACTGG GAAAGGAAATCAGACCGTGCAGACTGAAGAAGAGACCGCCGGTCAGATCCGG AAAGAGAACAGCAGACGGATCGGAATTCGAATCGCCGAAGAAGAAGAGAAAG GTCGAA	
Транскрипт, що містить SEQ ID NO: 65 (кодуючий Cas9 Neisseria meningitidis)	GGGAGACCCAAGCTGGCTAGCGTTTTAACTTAAGCTTGGATCCGCCACCATGG CAGCATTCAAGCCGAACCTCGATCAACTACATCCTGGGACTGGACATCGGAATC GCATCGGTCCGGATGGGCAATGGTCGAAATCGACGAAGAAGAAAACCCGATCA GACTGATCGACCTGGGAGTCAGAGTCTTCGAAAGAGCAGAAGTCCCGAAGAC AGGAGATCGCTGGCAATGGCAAGAAGACTGGCAAGATCGGTGCAAGACTG ACAAGAAGAAGAGCACACAGACTGCTGAGAACAAGAAGACTGCTGAAGAGAG AAGGAGTCCTGCAGGCAGCAAACTTCGACGAAAACGGAAGTATCAAGTCGCT GCCGAACACACCGTGGCAGCTGAGAGCAGCAGCACTGGACAGAAAGCTGACA CCGCTGGAATGGTCGGCAGTCTGCTGCACCTGATCAAGCACAGAGGATACC TGTCGCAGAGAAAGAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTGGGAGCACT GCTGAAGGGAGTCGCAGGAAACGCACACGCACTGCAGACAGGAGACTTCAGA ACACCGGCAGAACTGGCACTGAACAAGTTCGAAAAGGAATCGGGACACATCA GAAACCAGAGATCGGACTACTCGCACACATTCTCGAGAAAGGACCTGCAGGCA GAACTGATCCTGCTGTTGAAAAGCAGAAGGAATTCGGAACCCGCACGTCTC GGGAGGACTGAAGGAAGGAATCGAAACACTGCTGATGACACAGAGACCGGCA CTGTCCGGAGACGCAGTCCAGAAGATGCTGGGACACTGCACATTCTGAACCGG CAGAACCGAAGGCAGCAAAGAACACATACACAGCAGAAAGATTCTCTGGCTG ACAAAGCTGAACAACCTGAGAATCCTGGAACAGGGATCGGAAAGACCGCTGA CAGACACAGAAAGAGCAACACTGATGGACGAACCGTACAGAAAGTCGAAGCT GACATACGCACAGGCAAGAAAGCTGCTGGGACTGGAAGACACAGCATTCTTCA AGGGACTGAGATACGGAAAGGACAACGCAGAAAGCATCGACACTGATGGAAT GAAGGCATACCACGCAATCTCGAGAGCACTGGAAAAGGAAGGACTGAAGGAC AAGAAGTCGCCGCTGAACCTGTCCGCGGAAGTGCAGGACGAAATCGGAACAG CATTCTCGCTGTTCAAGACAGACGAAGACATCACAGGAAGACTGAAGGACAGA ATCCAGCCGGAAATCCTGGAAGCACTGCTGAAGCACATCTCGTTGACAAGTT CGTCCAGATCTCGCTGAAGGCACTGAGAAGAATCGTCCCGCTGATGGAACAG GGAAAGAGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGAA	67

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	AGAAGAACACAGAAGAAAAGATCTACCTGCCGCCGATCCCGGCAGACGAAATC AGAAACCCGGTCGTCTGAGAGCACTGTGCGCAGGCAAGAAAAGGTCATCAACG GAGTCGTCAGAAGATACGGATCGCCGGCAAGAATCCACATCGAAACAGCAAG AGAAGTCGGAAGTTCGTTCAAGGACAGAAAAGGAAATCGAAAAGAGACAGGAA GAAAACAGAAAAGGACAGAGAAAAGGCAGCAGCAAAGTTCAGAGAATACTTCCC GAACTTCGTTCGGAGAACCGAAGTCGAAGGACATCCTGAAGCTGAGACTGTAC GAACAGCAGCACGGAAAGTGCCTGTACTCGGGAAAGGAAATCAACCTGGGAA GACTGAACGAAAAGGGATACGTGAAATCGACCACGCACTGCCGTTCTCGAGA ACATGGGACGACTCGTTCAACAACAAGGTCTGCTGGTCTGGGATCGGAAAACCA GAACAAGGGAAACAGACACCGTACGAATACTTCAACGGAAGGACAACTCGA GAGAATGGCAGGAATTCAGGGCAAGAGTCGAAACATCGAGATTCCCGAGATCG AAGAAGCAGAGAATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAAGACGGATTCAAGGAAAG AAACCTGAACGACACAAGATACGTCAACAGATTCTGTGCCAGTTCGTGCGCAG ACAGAATGAGACTGACAGGAAAGGGAAAGAAGAGAGTCTTCGCATCGAACGG ACAGATCACAAACCTGCTGAGAGGATTCTGGGGACTGAGAAAGGTCAGAGCA GAAAACGACAGACACCACGCACTGGACGCAGTCGTGTCGCATGCTCGACAG TCGCAATGCAGCAGAAGATCACAAGATTCTGTCAGATACAAGGAAATGAACGCA TTCGACGGAAAGACAATCGACAAGGAAACAGGAGAAGTCTGCAACAGAGA CACACTTCCCGCAGCCGTGGGAATTCTTCGCACAGGAAGTCATGATCAGAGTC TTCGGAAGGCCGGACGGAAAGCCGGAATTCGAAGAAGCAGACACACTGGAAA AGCTGAGAACACTGCTGGCAGAAAAGCTGTGCTCGAGACCGGAAGCAGTCCA CGAATACGTACACCCGCTGTTCTGCTCGAGAGCACCGAACAGAAAAGATGTGCG GACAGGGACACATGGAAACAGTCAAGTCGGCAAAGAGACTGGACGAAGGAGT CTCGGTCTGAGAGTCCCGCTGACACAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAAAAG ATGGTCAACAGAGAAAAGAGAACCGAAGCTGTACGAAGCACTGAAGGCAAGACT GGAAGCACACAAGGACGACCCGGCAAAGGCATTTCGCAGAACCCTTCTACAAG TACGACAAGGCAGGAAACAGAACACAGCAGGTCAAGGCAGTCAGAGTCGAAC AGGTCCAGAAGACAGGAGTCTGGGTGAGAAACCAACCGGAATCGCAGACAA CGCAACAATGGTCAGAGTAGAGTCTTCGAAAAGGGAGACAAGTACTACCTGG TCCCGATCTACTCGTGGCAGGTGCGCAAAGGGAATCCTGCCGGACAGAGCAGT CGTCCAGGGAAAGGACGAAGAAGACTGGCAGCTGATCGACGACTCGTTCAAC TTCAAGTTCTCGCTGCACCCGAACGACCTGGTTCGAAGTCATCACAAGAAGGC AAGAATGTTCCGATACTTCGCATCGTGCCACAGAGGAACAGGAAACATCAACA TCAGAATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGAAAGAACGGAATCCTGGAAGG AATCGGAGTCAAGACAGCACTGTGTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAACCTGG GAAAGGAAATCAGACCGTGCAGACTGAAGAAGAGACCGCCGGTCAGATCCGG AAAGAGAACAGCAGACGGATCGGAATTCGAATCGCCGAAGAAGAAGAGAAAAG GTCGAATGATAGCTAGCTCGAGTCTAGAGGGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAG CCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTG CCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAG GAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGT GGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGG GGATGCGGTGGGCTCTATGG	
Аміноки слотна послідо вність Cas9 Neisseri a meningit idis	MAAFKPNISINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRFERAEVPKTGDSL AMARRLARSVRRRLTRRRARHLLRTRRLLKREGVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQL RAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHAL QTGDFRTPAELALNKFESGHIRNQSRDYSHTFSRKDLQAEILLFEKQKEFGNP HVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNITYAERFIWLT KLNNLRILEQQSERPLDTERATLMDEPYRKSCLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRY GKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKTDE DITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGD HYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREV GKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLGRLEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTP YEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFEDEGFKERNLNDTRYV NRFLCQFVADRMRLTGKGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRRHHALDA	68

Таблиця послідовностей

Опис	Послідовність	SEQ ID No.
	VVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPWEFFAQE VMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKM SGQGHMETVKSARKLDEGVSVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLE AHKDDPAKAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADNAT MVRVDVFEKGDKEYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQKGDEEDWQLIDDSFNFKFSL HPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRG TG NINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFO KYQIDELGKEIRPCRLKKRPPVRSKGRTADGSEFESPKKKRKVE	
Гідова РНК G390	mG*mC*mC*GAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmA mUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmA mAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU* mU*mU	69
Гідова РНК G502	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmA UmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m U*mU	70
Гідова РНК G509	mA*mA*mA*GUUCUAGAUGCCGUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmA UmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m U*mU	71
Гідова РНК G534	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmA UmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAm AmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m U*mU	72

* = зв'язок PS; 'm' = 2'-O-Me нуклеотид

Послідовності праймерів для NGS G000282 миші

5 Прямий праймер:
CACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTGTTTTGTTCCAGAGTCTATCACCG

Зворотний праймер:
GGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTACACGAATAAGAGCAAATGGGAAC

Послідовності праймерів для NGS G000390 щура

10 Прямий праймер:
CACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTTGATTTTCATGAGACCGAAAACA
Зворотний праймер:
GGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGCTACAGTAGAGCTGTACATAAACTT

15 Послідовність GFP:

TCGCGCGTTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCAC
AGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGG
CGGGTGTGCGGGCTGGCTTAACCTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTAAGTGTGAGAGTGCACCATATG
20 CGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCCATTGCGCCATTCA
GGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGA
AAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTG
TAAACGACGCGCCAGTGAATTCTAATACGACTCACTATAGGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGG
CTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGCTGCTGCGAGGCCTTATTCGGATCCATGGTGAGCAAGGGCGAGG
25 AGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGT
TCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTTCATCT
GCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCACCCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGC
AGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGOCATGCCCGA
AGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA
30 GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGA
GGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACAGCCACAACGTCTATATCATG
GCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAAGTTCAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGC
AGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTG

CCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGAT
 CACATGGTCTCTGCTGGAGTTCTGTACCGCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTAC
 AAGTAATAGGAATTATGCAGTCTAGCCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAG
 AGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAACACC
 5 CTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAAT
 GGAAAGAACCTCGAGAAA
 AAATCTAGACTTAAGCTTGAT
 GAGCTCTAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAAT
 TCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAA
 10 CTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAACCTGTGCTGCCAGCTGC
 ATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTTCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTC
 GCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGC
 GGTAATACGCTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAG
 CAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTG
 15 ACGAGCATCAGAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATA
 CCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGA
 TACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCT
 CAGTTCCGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGA
 CCGCTGCGCTTATCCGGTAAGTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCA
 20 CTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCT
 TGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAG
 CCAGTTACCTTCGGAAGAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCG
 GTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTG
 ATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAG
 25 ATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAATCAATCTAAAGT
 ATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGACCTATCTCAGCGATC
 TGTCTATTTCTGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGG
 CTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTA
 TCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCCGCCT
 30 CCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGGCG
 AACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTGGTATGGCTTCATTGAG
 CTCCGGTTCCTCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTAGCT
 CTTTCGGTCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTATCACTCATGGTTATGGCA
 GCACTGCATAATTCTCTTACTGTATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCA
 35 ACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGCGCTCAATACGGG
 ATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATTCATTGGAAAAACGTTCTTCGGGGCGA
 AAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTG
 ATCTTCAGCATCTTTTACTTTCAACAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCG
 CAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATT
 40 GAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAAC
 AAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATC
 ATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTG

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

45 <110> INTELLIA THERAPEUTICS, INC.

<120> КОМПОЗИЦІЇ

50 <130> 12793,0014-00304

<140> PCT/US2018/053559

<141> 28.09.2018

55 <150> 62/566 240

<151> 29.09.2017

<160> 84

60 <170> PatentIn версія 3.5

<210> 1
 <211> 4140
 <212> ДНК
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 10 полінуклеотид»

 <400> 1
 atggacaaga agtacagcat cggactggac atcggaacaa acagcgtcgg atgggcagtc 60
 15 atcacagacg aatacaaggt cccgagcaag aagttcaagg tcctgggaaa cacagacaga 120
 cacagcatca agaagaacct gatcggagca ctgctgttcg acagcggaga aacagcagaa 180
 gcaacaagac tgaagagaac agcaagaaga agatacaca gaagaaagaa cagaatctgc 240
 20 tacctgcagg aaatcttcag caacgaaatg gcaaaggctg acgacagctt ctccacaga 300
 ctggaagaaa gcttcctggt cgaagaagac aagaagcacg aaagacacc gatcttcgga 360
 25 aacatcgtcg acgaagtcg ataccacgaa aagtaccgca caatctacca cctgagaaag 420
 aagctggctg acagcacaga caaggcagac ctgagactga tctacctggc actggcacac 480
 atgatcaagt tcagaggaca ctctctgatc gaaggagacc tgaacccgga caacagcgac 540
 30 gtcgacaagc tgttcatcca gctggtccag acatacaacc agctgttcga agaaaaccg 600
 atcaacgcaa gcggagtcga cgcaaaggca atcctgagcg caagactgag caagagcaga 660
 35 agactggaaa acctgatcgc acagctgccg ggagaaaaga agaacggact gtcggaaac 720
 ctgatcgac tgagcctggg actgacaccg aactcaaga gcaactcga cctggcagaa 780
 gacgcaaagc tgcagctgag caaggacaca tacgacgacg acctggacaa cctgctggca 840
 40 cagatcggag accagtacgc agacctgtc ctggcagcaa agaacctgag cgacgcaatc 900
 ctgctgagcg acatctgag agtcaacaca gaaatcaca aggcaccgct gagcgcaagc 960
 45 atgatcaaga gatacgacga acaccaccg gacctgacac tgctgaaggc actggtcaga 1020
 cagcagctgc cggaaaagta caaggaaatc ttctcgacc agagcaagaa cggatacgca 1080
 ggatacatcg acggaggagc aagccaggaa gaattctaca agttcatcaa gccgatcctg 1140
 50 gaaaagatgg acggaacaga agaactgctg gtcaagctga acagagaaga cctgctgaga 1200
 aagcagagaa cattcgacaa cggaagcatc cgcaccaga tccacctggg agaactgcac 1260
 55 gcaatcctga gaagacagga agactctac ccgttctga aggacaacag agaaaagatc 1320
 gaaaagatcc tgacattcag aatcccgtag tacgtcggac cgctggcaag aggaaacagc 1380
 agattcgcat gcatgacaag aaagagcgaa gaaacaatca caccgtggaa cttcgaagaa 1440
 60

gtcgtcgaca agggagcaag cgcacagagc ttcacgaaa gaatgacaaa cttcgacaag 1500
aacctgccga acgaaaaggt cctgccgaag cacagcctgc tgtacgaata cttcacagtc 1560
5 tacaacgaac tgacaaaggt caagtacgtc acagaaggaa tgagaaagcc ggcattcctg 1620
agcggagaac agaagaaggc aatcgtcgac ctgctgttca agacaaacag aaaggtcaca 1680
gtcaagcagc tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gcttcgacag cgtcgaaatc 1740
10 agcggagtcg aagacagatt caacgcaagc ctgggaacat accacgacct gctgaagatc 1800
atcaaggaca aggacttctt ggacaacgaa gaaaacgaag acatcctgga agacatcgtc 1860
15 ctgacactga cactgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagactgaa gacatacgca 1920
cacctgttcg acgacaaggt catgaagcag ctgaagagaa gaagatacac aggatgggga 1980
agactgagca gaaagctgat caacggaatc agagacaagc agagcggaaa gacaatcctg 2040
20 gacttctga agagcgacgg attcgcaaac agaaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100
agcctgacat tcaaggaaga catccagaag gcacaggtca gcggacaggg agacagcctg 2160
25 cacgaacaca tcgcaaacct ggcaggaagc ccggcaatca agaagggaat cctgcagaca 2220
gtcaaggtcg tcgacgaact ggtcaaggtc atgggaagac acaagccgga aaacatcgtc 2280
atcgaaatgg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggagc agaagaacag cagagaaaaga 2340
30 atgaagagaa tcgaagaagg aatcaaggaa ctgggaagcc agatcctgaa ggaacacccg 2400
gtcgaaaaca cacagctgca gaacgaaaag ctgtacctgt actacctgca gaacggaaga 2460
35 gacatgtacg tcgaccagga actggacatc aacagactga gcgactacga cgtcgaccac 2520
atcgtcccg agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggctctt gacaagaagc 2580
gacaagaaca gaggaagag cgacaacgtc ccgagcgaag aagtcgtcaa gaagatgaag 2640
40 aactactgga gacagctgct gaacgcaaag ctgatcacac agagaaagtt cgacaacctg 2700
acaaaggcag agagaggagg actgagcga ctggacaagg caggattcat caagagacag 2760
45 ctggtcgaaa caagacagat cacaagcac gtcgcacaga tctggacag cagaatgaac 2820
acaaagtacg acgaaaacga caagctgatc agagaagtca aggtcatcac actgaagagc 2880
aagctggta gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtcagaga aatcaacaac 2940
50 taccaccacg cacacgacgc atacctgaac gcagtcgtcg gaacagcact gatcaagaag 3000
taccgaagc tggaaagcga attcgtctac ggagactaca aggtctacga cgtcagaaag 3060
55 atgatcgcaa agagcgaaca ggaaatcgga aaggcaacag caaagtactt ttctacagc 3120
aacatcatga acttcttcaa gacagaaatc acactggcaa acggagaaat cagaaagaga 3180
ccgctgatcg aaacaaacgg agaaacagga gaaatcgtct gggacaaggg aagagacttc 3240
60

	gcaacagtca gaaaggtcct gagcatgccg cagggtcaaca tcgtcaagaa gacagaagtc	3300
	cagacaggag gattcagcaa ggaaagcatc ctgccgaaga gaaacagcga caagctgac	3360
5	gcaagaaaga aggactggga cccgaagaag tacggaggat tcgacagccc gacagtcgca	3420
	tacagcgtcc tggctgtcgc aaaggtcgaa aagggaaaga gcaagaagct gaagagcgtc	3480
	aaggaactgc tgggaatcac aatcatggaa agaagcagct tcgaaaagaa cccgatcgac	3540
10	ttcctggaag caaagggata caaggaagtc aagaaggacc tgatcatcaa gctgccgaag	3600
	tacagcctgt tcgaactgga aaacggaaga aagagaatgc tggcaagcgc aggagaactg	3660
15	cagaagggaa acgaactggc actgccgagc aagtacgtca acttctgtta cctggcaagc	3720
	cactacgaaa agctgaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagct gttcgtcgaa	3780
	cagcacaagc actacctgga cgaaatcatc gaacagatca gcgaattcag caagagagtc	3840
20	atcctggcag acgcaaacct ggacaaggtc ctgagcgcac acaacaagca cagagacaag	3900
	ccgatcagag aacaggcaga aaacatcatc cacctgttca cactgacaaa cctgggagca	3960
25	ccggcagcat tcaagtactt cgacacaaca atcgacagaa agagatacac aagcacaag	4020
	gaagtcttgg acgcaaacct gatccaccag agcatcacag gactgtacga aacaagaatc	4080
	gacctgagcc agctgggagg agacggagga ggaagcccga agaagaagag aaaggtctag	4140
30	<210> 2	
	<211> 4143	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
	полінуклеотид»	
40	<400> 2	
	atggataaga agtactcaat cgggctggat atcggaacta attccgtggg ttgggcagtg	60
	atcacggatg aatacaaatg gccgtccaag aagtcaagg tcttggggaa caccgataga	120
45	cacagcatca agaaaaatct catcgagacc ctgctgtttg actccggcga aaccgcagaa	180
	gcgacccggc tcaaacttac cgcgaggcga cgctacaccc ggcggaagaa tcgcatctgc	240
50	tatctgcaag agatcttttc gaacgaaatg gcaaaggctg acgacagctt ctccaccgc	300
	ctggaagaat ctttcttgtt ggaggaggac aagaagcatg aacggcatcc tatctttgga	360
	aacatcgtcg acgaagtggc gtaccacgaa aagtaccgga ccatctacca tctgcggaag	420
55	aagttggttg actcaactga caaggccgac ctgagattga tctacttggc cctcgcccat	480
	atgatcaaat tccgcgga ca cttctgac gaaggcgatc tgaaccctga taactccgac	540
60	gtggataagc ttctattca actggtgcag acctacaacc aactgttcga agaaaacca	600

atcaatgcta gcggcgctga tgccaaggcc atcctgtccg cccggctgtc gaagtcgagg 660
 cgctcgaaa acctgatgc acagctgccg ggagagaaaa agaaccgact ttccggcaac 720
 5 ttgatcgctc tctactggg actcactccc aatttcaagt ccaattttga cctggccgag 780
 gacgcgaagc tgcaactctc aaaggacacc tacgacgacg acttgacaa ttgtctggca 840
 10 caaattggcg atcagtacgc gcatctgttc ctgtccgcta agaaccttc ggacgcaatc 900
 ttgtgtccg atatctgcg cgtgaacacc gaaataacca aagcgccgct tagcgctcg 960
 atgattaagc ggtacgacga gcatcaccag gatctacgc tgctcaaagc gctcgtgaga 1020
 15 cagcaactgc ctgaaaagta caaggagatc ttctcgacc agtocaagaa tgggtacgca 1080
 ggggtacatc atggaggcgc tagccaggaa gagttctata agttcatcaa gccaatcctg 1140
 20 gaaaagatgg acggaaccga agaactgtg gtcaagctga acagggagga tctgtccgg 1200
 aaacagagaa ccttgacaa cggatccatt cccaccaga tccatctggg tgagctgcac 1260
 gccatctgc ggcgccagga ggactttac ccattctca aggacaaccg ggaaaagatc 1320
 25 gagaaaattc tgacgtccg catccgtat tacgtggcc cactggcgcg cggcaattcg 1380
 cgcttcgctg gatgactag aaaatcagag gaaaccatca ctcttgga ttctgaggaa 1440
 30 gttgtggata agggagcttc ggcacaaagc tcatcgaac gaatgacaa ctctgacaag 1500
 aatctccaa acgagaagg gcttctaag cacagcctcc ttacgaata ctactgtc 1560
 tacaacgaac tgactaaagt gaaatacgt actgaaggaa tgaggaagcc ggccttctg 1620
 35 tccggagaac agaagaaagc aattgtcgat ctgtgttca agaccaaccg caaggtgacc 1680
 gtcaagcagc taaagagga ctactcaag aagatcgagt gttcgtactc agtggaatc 1740
 40 agcggggtgg aggacagatt caacgcttcg ctgggaacct atcatgatc cctgaagatc 1800
 atcaaggaca aggacttct tgacaacgag gagaacgagg acatcctgga agatactgc 1860
 ctgacctga ccttttca ggtacgag atgatcagg agaggctta gacctacgt 1920
 45 catctctcg acgataagg catgaaaca ctcaagcgc gccggtacac tgggtgggc 1980
 cgctctccc gcaagctgat caacggtatt cgcgataaac agagcggtaa aactatctg 2040
 50 gattctca aatcgatgg ctctgcta cgtaactca tgcaattgat ccacgacgac 2100
 agcctgacct ttaaggagga catcaaaaa gcacaagtgt ccgacaggg agactactc 2160
 catgaacaca tcgcgaatc ggccggttcg ccggcgatta agaagggaat tctgaaact 2220
 55 gtgaagggtg tcgacgagc ggtgaaggc atgggacggc aaaaaccgga gaatactg 2280
 attgaaatg cccgagaaaa ccagactacc cagaaggcc agaaaaactc ccgcaagg 2340
 60 atgaagcga tcgaagaagg aatcaaggag ctgggcagcc agatctgaa agacacccg 2400

gtggaaaaca cgcagctgca gaacgagaag ctctacctgt actatttgca aaatggacgg 2460
gacatgtacg tggaccaaga gctggacatc aatcggttgt ctgattacga cgtggaccac 2520
5 atcgttccac agtcctttct gaaggatgac tcgatcgata acaagggtgt gactcgcagc 2580
gacaagaaca gagggaagtc agataatgtg ccatcggagg aggtcgtgaa gaagatgaag 2640
10 aattactggc ggcagctcct gaatgcgaag ctgattaccc agagaaagtt tgacaatctc 2700
actaaagccg agcgcggcgg actctcagag ctggataagg ctggattcat caaacggcag 2760
ctggtcgaga ctggcagat taccaagcac gtggcgcaga tcttgactc ccgcatgaac 2820
15 actaaatcgc acgagaacga taagctcctc cggaagtga aggtgattac cctgaaaagc 2880
aaacttgtgt cggactttcg gaaggacttt cagttttaca aagtgcgaga aatcaacaac 2940
20 taccatcacg cgcagcgcgc atacctcaac gctgtggtcg gtaccgccct gatcaaaaag 3000
taccctaaac ttgaatcgga gtttgtgtac ggagactaca aggtctacga cgtgaggaag 3060
atgatagcca agtccgaaca ggaaatcggg aaagcaactg cgaaatactt cttttactca 3120
25 aacatcatga actttttcaa gactgaaatt acgctggcca atggagaaat caggaagagg 3180
ccactgatcg aaactaacgg agaaacgggc gaaatcgtgt gggacaaggg cagggacttc 3240
30 gcaactgttc gcaaagtgtc ctctatgccg caagtcaata ttgtgaagaa aaccgaagtg 3300
caaaccggcg gattttcaaa ggaatcgatc ctccaaaga gaaatagcga caagctcatt 3360
gcacgcaaga aagactggga cccgaagaag tacggaggat tcgattcgcc gactgtcgca 3420
35 tactccgtcc tcgtggtggc caagggtggag aagggaaga gcaaaaagct caaatccgtc 3480
aaagagctgc tggggattac catcatggaa cgatcctcgt tcgagaagaa cccgattgat 3540
40 ttctcgagg cgaagggtta caaggagggt aagaaggatc tgatcatcaa actccccaag 3600
tactactgt tcgaactgga aaatggtcgg aagcgcgcgc tggcttcggc cggagaactc 3660
caaaaaggaa atgagctggc cttgcctagc aagtacgtca acttctcta tcttgcttcg 3720
45 cactacgaaa aactcaaagg gtcaccggaa gataacgaac agaagcagct ttctgtggag 3780
cagcacaagc attatctgga tgaaatcatc gaacaaatct ccgagttttc aaagcgcgtg 3840
50 atcctcgccg acgccaacct cgacaaagtc ctgtcggcct acaataagca tagagataag 3900
ccgatcagag aacaggccga gaacattatc cacttgttca cctgactaa cctgggagcc 3960
ccagccgcct tcaagtactt cgatactact atcgatcgca aaagatacac gtccaccaag 4020
55 gaagtcttgg acgcgaccct gatccaccaa agcatcactg gactctacga aactaggatc 4080
gatctgtcgc agctgggtgg cgatggcggg ggaatccga aaaagaagag aaagggtgaa 4140
60 tga 4143

<210> 3
 <211> 1379
 <212> Білок
 5 <213> Невідомо

 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис невідомого:
 10 послідовність Cas9»

 <400> 3
 Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
 1 5 10 15
 15 Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
 20 25 30
 Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
 20 35 40 45
 Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
 50 55 60
 25 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
 85 90 95
 30 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
 100 105 110
 His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
 35 115 120 125
 His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
 130 135 140
 40 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
 145 150 155 160
 Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 165 170 175
 45 Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
 180 185 190
 Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
 50 195 200 205
 Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 210 215 220
 55 Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
 225 230 235 240
 Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
 245 250 255
 60

Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
 260 265 270
 5 Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
 275 280 285
 Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
 290 295 300
 10 Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
 305 310 315 320
 Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
 325 330 335
 15 Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
 340 345 350
 Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
 355 360 365
 20 Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
 370 375 380
 Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
 385 390 395 400
 Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
 405 410 415
 30 Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
 420 425 430
 Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
 435 440 445
 35 Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
 450 455 460
 Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
 465 470 475 480
 Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
 485 490 495
 45 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
 500 505 510
 Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
 515 520 525
 Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
 530 535 540
 55 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
 545 550 555 560
 Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
 565 570 575
 60

Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590

Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
5 595 600 605

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

10 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655

15 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
20 675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
690 695 700

25 Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735

30 Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
35 755 760 765

Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
770 775 780

40 Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
785 790 795 800

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
805 810 815

45 Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
820 825 830

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
50 835 840 845

Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
850 855 860

55 Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
885 890 895

60

Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
 900 905 910
 5 Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
 915 920 925
 Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
 930 935 940
 10 Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
 945 950 955 960
 Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
 965 970 975
 15 Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
 980 985 990
 Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
 995 1000 1005
 20 Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
 1010 1015 1020
 Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
 1025 1030 1035
 Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
 1040 1045 1050
 30 Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
 1055 1060 1065
 Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
 1070 1075 1080
 35 Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
 1085 1090 1095
 Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
 1100 1105 1110
 Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
 1115 1120 1125
 45 Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val
 1130 1135 1140
 Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
 1145 1150 1155
 Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser
 1160 1165 1170
 55 Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys
 1175 1180 1185
 Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu
 1190 1195 1200
 60

	Phe Glu	Leu Glu	Asn Gly	Arg	Lys Arg	Met Leu	Ala	Ser Ala	Gly	
	1205		1210		1215					
5	Glu Leu	Gln Lys	Gly Asn	Glu	Leu Ala	Leu Pro	Ser	Lys Tyr	Val	
	1220		1225		1230					
	Asn Phe	Leu Tyr	Leu Ala	Ser	His Tyr	Glu Lys	Leu	Lys Gly	Ser	
	1235		1240		1245					
10	Pro Glu	Asp Asn	Glu Gln	Lys	Gln Leu	Phe Val	Glu	Gln His	Lys	
	1250		1255		1260					
	His Tyr	Leu Asp	Glu Ile	Ile	Glu Gln	Ile Ser	Glu	Phe Ser	Lys	
15	1265		1270		1275					
	Arg Val	Ile Leu	Ala Asp	Ala	Asn Leu	Asp Lys	Val	Leu Ser	Ala	
	1280		1285		1290					
	Tyr Asn	Lys His	Arg Asp	Lys	Pro Ile	Arg Glu	Gln	Ala Glu	Asn	
20	1295		1300		1305					
	Ile Ile	His Leu	Phe Thr	Leu	Thr Asn	Leu Gly	Ala	Pro Ala	Ala	
	1310		1315		1320					
25	Phe Lys	Tyr Phe	Asp Thr	Thr	Ile Asp	Arg Lys	Arg	Tyr Thr	Ser	
	1325		1330		1335					
	Thr Lys	Glu Val	Leu Asp	Ala	Thr Leu	Ile His	Gln	Ser Ile	Thr	
30	1340		1345		1350					
	Gly Leu	Tyr Glu	Thr Arg	Ile	Asp Leu	Ser Gln	Leu	Gly Gly	Asp	
	1355		1360		1365					
	Gly Gly	Gly Ser	Pro Lys	Lys	Lys Arg	Lys Val				
35	1370		1375							
	<210> 4									
	<211> 4140									
	<212> РНК									
40	<213> Штучна послідовність									
	<220>									
	<221> джерело									
45	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»									
	<400> 4									
	аuggасаага агуасагсаи сggасигgас аисgгаасаа асagсгucgg аugggсaguc									60
50	аисасagасg ааиасаaggu сссgagсаag аагуисаagg uccigggaаа сасagасaga									120
	сасagсаиса агаагаасси гаисggagса сигсигиucg асagсggaga аасagсagaa									180
	гсаасаагас uгаагagaас агсаагаага агаиасасаа гаагааагаа сагааисигс									240
55	иассигсagg аааициисag саасгaaаug гсааaggucg асgасagсии сииссасaga									300
	сiggаагааа гсииссигgu сгаагаагас аагаагсасg ааагасасcc гаициисgga									360
60	аасаисгucg асгаагucгс аиассасгаа аагуаcccга сааициacca ссигагаааg									420

	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480
5	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaacccgga caacagcgac	540
	gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acauacaacc agcuguucga agaaaacccg	600
	aucaacgcaa gcgagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660
10	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaacggacu guucggaaac	720
	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuuaaga gcaacuucga ccuggcagaa	780
15	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840
	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
20	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
	cagcagcugc cggaaaagua caaggaaauc uucuucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
25	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucauaa gccgauccug	1140
	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc cgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
30	gcaauccuga gaagacagga agacuucuac ccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
	gaaaagaucc ugacauucag aaucccgua uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
35	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaugacaaa cuucgacaag	1500
	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
40	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
45	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuuaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaaauc	1740
	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
50	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
55	agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaag gacaauccug	2040
	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacagguca gcggacaggg agacagccug	2160
60	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220

	gucaaggucg ucgacgaacu ggucagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
5	aucgaaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggac agaagaacag cagagaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
10	gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
	aucgucccg agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
15	gacaagaaca gaggaaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
20	cuggucgaaa caagacagau cacaaagcac gucgacaga uccuggacag cagaugaac	2820
	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
25	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca agguacagaga aaucacaac	2940
	uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
	uacccgaagc uggaagcgga auucgucuac ggagacuaca agguacuacga cgucagaaag	3060
30	augaucgcaa agagcgaaca ggaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
	aacauauga acuucuuaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
35	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc	3240
	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg cagguaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
40	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
	uacagcgucc uggucgucgc aaaggucgaa aagggaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
45	aaggaacugc ugggaaucac aaucaggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
	uuccuggaag caaagggauc caaggaaguc aagaaggacc ugaucacaa gcugccgaag	3600
	uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaagc uggcaagcgc aggagaacug	3660
50	cagaaggga acgaacuggc acugccgagc aguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
	cacuacgaaa agcugaaggg aagcccgga gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780
55	cagcacaagc acuaccugga cgaaaucauc gaacagauca gcgaauucag caagagaguc	3840
	auccuggcag acgcaaaccu ggacaagguc cugagcgau acaacaagca cagagacaag	3900
	ccgaucagag aacaggcaga aaacaucauc caccuguuca cacugacaaa ccugggagca	3960
60	ccggcagcau ucaaguacuu cgacacaaca aucgacagaa agagauacac aagcacaag	4020

	gaaguccugg acgcaacacu gauccaccag agcaucacag gacugucag aacaagaauc	4080
5	gaccugagcc agcugggagg agacggagga ggaagcccga agaagaagag aaaggucuaag	4140
	<210> 5	
	<211> 4143	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
15	<400> 5	
	auggauaaga aguacisaau cgggucggau auctggaacua auuccguggg uugggcagug	60
	aucacggauu aauacaaagu gccguccaag aaguucaagg uccuggggaa caccgauaga	120
20	cacagcaua agaaaaauci caucggagcc cugcuguuug acuccggcga aaccgcagaa	180
	gcgaccggc ucaaacguac cgcgaggcga cguacaccc gccggaagaa ucgcaucugc	240
25	uauugcaag agaucuuuuc gaacgaaug gcaaggucg acgacagcui cuuccaccgc	300
	cuggaagaau cuuuccuggu ggaggaggac aagaagcaug aacggcaucc uaucuuugga	360
	aacaucgucg acgaaguggc guaccacgaa aaguaccga ccauciacca ucugcggaag	420
30	aaguugguug acucaacuga caaggccgac cucagauuga ucuacuuggc ccucgccaui	480
	augaucaau uccgcggaca cuuccugauc gaaggcgauc ugaaccuga uaacuccgac	540
35	guggauaagc uuuucauua acuggugcag accuacaacc aacuguuca agaaaacca	600
	aucaaugcua gcggcgucga ugccaaggcc auccuguccg cccggcuguc gaagucgagg	660
	cgcucgaaa accugaucgc acagcugccg ggagagaaa agaaccgacu uuucggcaac	720
40	uugaucguc ucucacuggg acucacucc aauuuaagu ccauuuuga ccuggccgag	780
	gacgcgaagc ugcaacucuc aaaggacacc uacgacgag auiuggaca uuugcuggca	840
45	caaauggcg aucaguacgc ggaucuguuc cuugccgcu agaacuuuc ggacgcauc	900
	uuugcuguccg auaucugcg cguagaacacc gaaauaacca aagcgccgcu uagcgccucg	960
	augauuaagc gguacgacga gcaucaccag gaucacacgc ugcuaaagc gcucgugaga	1020
50	cagcaacugc cugaaaagua caaggagauc ucuucgacc aguccaagaa uggguacgca	1080
	ggguacaucg auggaggcgc uagccaggaa gaguucuaa aguucauca gccaaucug	1140
55	gaaaagaugg acggaaccga agaacugcug gucaagcuga acagggagga ucugcuccgg	1200
	aaacagagaa ccuugacaa cggauccau cccaccaga uccaucuggg ugagcugcac	1260
60	gccaucugc ggccgagga ggacuuuac ccauuccua aggacaaccg ggaagaaguc	1320

gagaaaauuc ugacguuccg caucccgauu uacgugggcc cacuggcgcg cggcaauucg 1380

cgcuucgcu ggaugacuag aaaaucagag gaaaccauca cuccuuggaa uuucgaggaa 1440

5 guuguggaua agggagcuuc ggcacaaagc uucaucgaac gaaugacca cuucgacaag 1500

aaucucccaa acgagaaggu gcuuccuaag cacagccucc uuucgaaua cuucacuguc 1560

uacaacgaac ugacuaaagu gaaauacguu acugaaggaa ugaggaagcc ggccuuucg 1620

10 uccggagaac agaagaaagc aaugucgau cugcuguuca agaccaaccg caaggugacc 1680

gucaagcagc uaaaagagga cuacuuaag aagaucgagu guuucgacuc aguggaaauc 1740

15 agcggggugg aggcagauu caacgcuucg cugggaaccu aucaugaucu ccugaagauc 1800

aucaaggaca aggacuuccu ugacaacgag gagaacgagg acauccugga agauaucguc 1860

cugaccuuga cccuuuucga ggaucgagc augaucgagg agaggcuua gaccuacgcu 1920

20 caucucuucg acgauaaggu caugaaaca cucaagcgcc gccgguacac ugguuggggc 1980

cgccucucc gcaagcugau caacggauu cgcgauaaac agagcgguua aacuaucug 2040

25 gauuuccuca aaucggaugg cuucgcuaau cguaacuua ugcaauugau ccacgacgac 2100

agccugaccu uuaaggagga cauccaaaa gcacaagugu ccggacaggg agacucacuc 2160

caugaacaca ucgcgaauu gcccgguucg ccggcgauua agaagggaau ucugcaaacu 2220

30 gugaaggugg ucgacgagcu ggugaagguc augggacggc acaaaccgga gaauaucgug 2280

auugaaaugg cccgagaaaa ccagacuacc cagaagggcc agaaaaacuc ccgcgaaagg 2340

35 augaagcgga ucgaagaagg aaucaggag cugggcagcc agauccugaa agagcaccg 2400

guggaaaaca cgcagcugca gaacgagaag cucuaccugu acuaauugca aauggacgg 2460

gacauguacg uggaccaaga gcuggacauc aaucgguguu cugauuacga cguggaccac 2520

40 aucguuccac aguccuuuc gaaggauac ucgaucgaua acaagguguu gacucgcagc 2580

gacaagaaca gagggaguc agauaauug ccaucggagg aggucgugaa gaagaugaag 2640

45 aaauacuggc ggcagcuccu gaaugcgaag cugauuacc agagaaugu ugacaauuc 2700

acuaaagccg agcgcgccg acucucagag cuggauaagg cuggauucau caaacggcag 2760

cuggucgaga cucggcagau uaccaagcac guggcgaga ucuuggacuc ccgaugaac 2820

50 acuaaaucg acgagaacga uaagcuauc cgggaaguga aggugauuac ccugaaaagc 2880

aaacuugugu cggacuucg gaaggacuuu caguuuuaca aagugagaga aaacaacaac 2940

55 uaccaucag cgcaugacgc auaccucaac gcuguggucg guaccgccc gaucaaaaag 3000

uaccuuaac uugaaucgga guuuguguac ggagacuaca agguacuacg cgugaggaag 3060

augauagcca aguccgaaca ggaaucggg aaagcaacug cgaaauacuu cuuuuacuca 3120

60

	aacaucauga acuuuuuca gacugaaau acgcuggcca auggagaaau caggaagagg	3180
	ccacugaucg aaacuaacgg agaaacgggc gaaaucgugu gggacaaggc cagggacuu	3240
5	gcaacuguu gcaaagugcu cucuaugccg caagucaaua uugugaagaa aaccgaagug	3300
	caaaccggcg gauuuucaaa ggaauugauc succcaaaaga gaaauagcga caagcucuu	3360
10	gcacgcaaga aagacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgaauccgc gacugucgca	3420
	uacuccgucc ucgugguggc caagguggag aagggaaga gcaaaaagcu caaaucguc	3480
	aaagagcugc uggggaauc caucauggaa cgauccucgu ucgagaagaa cccgaugau	3540
15	uuccucgagg cgaaggguu caaggaggug aagaaggauc ugaucauaa acucccaag	3600
	uacucacugu ucgaacugga aaauugucgg aagcgaugc ugguucggc cggagaacuc	3660
20	caaaaaggaa augagcuggc cuugccuagc aaguacguc acuccucua ucugcuucg	3720
	cacucgaaa aacucaaaag gucaccggaa gaaacgaac agaagcagcu uuucguggag	3780
	cagcacaagc auuauucgga ugaaucauc gaacaauc cagauuuuc aaagcgcug	3840
25	auccucgccg acgccaaccu cgacaaaguc cugucggccu acauaagca uagagauaag	3900
	ccgaucagag aacaggccga gaacauuuc cacuuguuca cccugacuaa ccugggagcc	3960
30	ccagccgccu ucaaguacuu cgaucacuc aucaucgca aaagauacac guccaccaag	4020
	gaaguucugg acgcgaccu gaucaccaaa agcaucacug gacucucga aacuaggauc	4080
	gaucugucgc agcugggugg cgauggcggu ggaucuccga aaaagaagag aaagguguaa	4140
35	uga	4143
	<210> 6	
	<211> 1379	
	<212> Білок	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
45	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»	
	<400> 6	
	Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val	
50	1 5 10 15	
	Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe	
	20 25 30	
55	Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile	
	35 40 45	
	Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu	
	50 55 60	
60	Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys	

	65	70	75	80
	Tyr	Leu	Gln	Glu
	Ile	Phe	Ser	Asn
	Glu	Met	Ala	Lys
	Val	Asp	Asp	Ser
	85	90	95	
5	Phe	Phe	His	Arg
	Leu	Glu	Glu	Ser
	Phe	Leu	Val	Glu
	Glu	Asp	Lys	Lys
	100	105	110	
	His	Glu	Arg	His
	Pro	Ile	Phe	Gly
	Asn	Ile	Val	Asp
	Glu	Val	Ala	Tyr
10	115	120	125	
	His	Glu	Lys	Tyr
	Pro	Thr	Ile	Tyr
	His	Leu	Arg	Lys
	Lys	Lys	Leu	Val
	Asp			
	130	135	140	
15	Ser	Thr	Asp	Lys
	Ala	Asp	Leu	Arg
	Leu	Ile	Tyr	Leu
	Ala	Leu	Ala	His
	145	150	155	160
	Met	Ile	Lys	Phe
	Arg	Gly	His	Phe
	Leu	Ile	Glu	Gly
	Asp	Leu	Asn	Pro
	165	170	175	
20	Asp	Asn	Ser	Asp
	Val	Asp	Lys	Leu
	Phe	Ile	Gln	Leu
	Val	Gln	Thr	Tyr
	180	185	190	
	Asn	Gln	Leu	Phe
	Glu	Glu	Asn	Pro
	Ile	Asn	Ala	Ser
	Gly	Val	Asp	Ala
25	195	200	205	
	Lys	Ala	Ile	Leu
	Ser	Ala	Arg	Leu
	Ser	Lys	Ser	Arg
	Arg	Leu	Glu	Asn
	210	215	220	
30	Leu	Ile	Ala	Gln
	Leu	Pro	Gly	Glu
	Lys	Lys	Asn	Gly
	Leu	Phe	Gly	Asn
	225	230	235	240
	Leu	Ile	Ala	Leu
	Ser	Leu	Gly	Leu
	Thr	Pro	Asn	Phe
	Lys	Ser	Asn	Phe
35	245	250	255	
	Asp	Leu	Ala	Glu
	Asp	Ala	Lys	Leu
	Gln	Leu	Ser	Lys
	Asp	Thr	Tyr	Asp
	260	265	270	
	Asp	Asp	Leu	Asp
	Asn	Leu	Leu	Ala
	Gln	Ile	Gly	Asp
	Gln	Tyr	Ala	Asp
40	275	280	285	
	Leu	Phe	Leu	Ala
	Ala	Lys	Asn	Leu
	Ser	Asp	Ala	Ile
	Leu	Leu	Ser	Asp
	290	295	300	
45	Ile	Leu	Arg	Val
	Asn	Thr	Glu	Ile
	Thr	Lys	Ala	Pro
	Leu	Ser	Ala	Ser
	305	310	315	320
	Met	Ile	Lys	Arg
	Tyr	Asp	Glu	His
	His	Gln	Asp	Leu
	Thr	Leu	Leu	Lys
	325	330	335	
50	Ala	Leu	Val	Arg
	Gln	Gln	Leu	Pro
	Glu	Lys	Tyr	Lys
	Glu	Ile	Phe	Phe
	340	345	350	
	Asp	Gln	Ser	Lys
	Asn	Gly	Tyr	Ala
	Gly	Tyr	Ile	Asp
	Gly	Gly	Ala	Ser
55	355	360	365	
	Gln	Glu	Glu	Phe
	Tyr	Lys	Phe	Ile
	Lys	Pro	Ile	Leu
	Glu	Lys	Met	Asp
	370	375	380	
60	Gly	Thr	Glu	Glu
	Leu	Leu	Val	Lys
	Leu	Asn	Arg	Glu
	Asp	Leu	Leu	Arg

	385	390	395	400												
	Lys	Gln	Arg	Thr	Phe	Asp	Asn	Gly	Ser	Ile	Pro	His	Gln	Ile	His	Leu
			405				410				415					
5																
	Gly	Glu	Leu	His	Ala	Ile	Leu	Arg	Arg	Gln	Glu	Asp	Phe	Tyr	Pro	Phe
			420				425				430					
10																
	Leu	Lys	Asp	Asn	Arg	Glu	Lys	Ile	Glu	Lys	Ile	Leu	Thr	Phe	Arg	Ile
			435				440				445					
	Pro	Tyr	Tyr	Val	Gly	Pro	Leu	Ala	Arg	Gly	Asn	Ser	Arg	Phe	Ala	Trp
			450				455				460					
15																
	Met	Thr	Arg	Lys	Ser	Glu	Glu	Thr	Ile	Thr	Pro	Trp	Asn	Phe	Glu	Glu
	465			470					475				480			
	Val	Val	Asp	Lys	Gly	Ala	Ser	Ala	Gln	Ser	Phe	Ile	Glu	Arg	Met	Thr
			485				490				495					
20																
	Asn	Phe	Asp	Lys	Asn	Leu	Pro	Asn	Glu	Lys	Val	Leu	Pro	Lys	His	Ser
			500				505				510					
	Leu	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Phe	Thr	Val	Tyr	Asn	Glu	Leu	Thr	Lys	Val	Lys
25			515				520				525					
	Tyr	Val	Thr	Glu	Gly	Met	Arg	Lys	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Gly	Glu	Gln
			530				535				540					
30																
	Lys	Lys	Ala	Ile	Val	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	Thr	Asn	Arg	Lys	Val	Thr
	545			550					555			560				
	Val	Lys	Gln	Leu	Lys	Glu	Asp	Tyr	Phe	Lys	Lys	Ile	Glu	Cys	Phe	Asp
			565				570				575					
35																
	Ser	Val	Glu	Ile	Ser	Gly	Val	Glu	Asp	Arg	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Gly
			580				585				590					
	Thr	Tyr	His	Asp	Leu	Leu	Lys	Ile	Ile	Lys	Asp	Lys	Asp	Phe	Leu	Asp
40			595				600				605					
	Asn	Glu	Glu	Asn	Glu	Asp	Ile	Leu	Glu	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Leu	Thr
		610					615				620					
45																
	Leu	Phe	Glu	Asp	Arg	Glu	Met	Ile	Glu	Glu	Arg	Leu	Lys	Thr	Tyr	Ala
	625			630					635			640				
	His	Leu	Phe	Asp	Asp	Lys	Val	Met	Lys	Gln	Leu	Lys	Arg	Arg	Arg	Tyr
			645				650				655					
50																
	Thr	Gly	Trp	Gly	Arg	Leu	Ser	Arg	Lys	Leu	Ile	Asn	Gly	Ile	Arg	Asp
			660				665				670					
	Lys	Gln	Ser	Gly	Lys	Thr	Ile	Leu	Asp	Phe	Leu	Lys	Ser	Asp	Gly	Phe
55			675				680				685					
	Ala	Asn	Arg	Asn	Phe	Met	Gln	Leu	Ile	His	Asp	Asp	Ser	Leu	Thr	Phe
			690				695				700					
60																
	Lys	Glu	Asp	Ile	Gln	Lys	Ala	Gln	Val	Ser	Gly	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu

	705	710	715	720
	His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly			
		725	730	735
5	Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly			
		740	745	750
10	Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln			
		755	760	765
	Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile			
		770	775	780
15	Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro			
		785	790	795
				800
	Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu			
		805	810	815
20	Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg			
		820	825	830
	Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys			
25		835	840	845
	Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg			
		850	855	860
30	Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys			
		865	870	875
				880
	Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys			
		885	890	895
35	Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp			
		900	905	910
	Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr			
40		915	920	925
	Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp			
		930	935	940
45	Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser			
		945	950	955
				960
	Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg			
		965	970	975
50	Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val			
		980	985	990
	Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe			
55		995	1000	1005
	Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala			
		1010	1015	1020
60	Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe			

	1025	1030	1035
	Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe	Phe Lys Thr Glu Ile	Thr Leu Ala
	1040	1045	1050
5	Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg	Pro Leu Ile Glu Thr	Asn Gly Glu
	1055	1060	1065
	Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp	Lys Gly Arg Asp Phe	Ala Thr Val
10	1070	1075	1080
	Arg Lys Val Leu Ser Met Pro	Gln Val Asn Ile Val	Lys Lys Thr
	1085	1090	1095
15	Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe	Ser Lys Glu Ser Ile	Leu Pro Lys
	1100	1105	1110
	Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile	Ala Arg Lys Lys Asp	Trp Asp Pro
	1115	1120	1125
20	Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp	Ser Pro Thr Val Ala	Tyr Ser Val
	1130	1135	1140
	Leu Val Val Ala Lys Val Glu	Lys Gly Lys Ser Lys	Lys Leu Lys
25	1145	1150	1155
	Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly	Ile Thr Ile Met Glu	Arg Ser Ser
	1160	1165	1170
30	Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp	Phe Leu Glu Ala Lys	Gly Tyr Lys
	1175	1180	1185
	Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile	Ile Lys Leu Pro Lys	Tyr Ser Leu
	1190	1195	1200
35	Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg	Lys Arg Met Leu Ala	Ser Ala Gly
	1205	1210	1215
	Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu	Leu Ala Leu Pro Ser	Lys Tyr Val
40	1220	1225	1230
	Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser	His Tyr Glu Lys Leu	Lys Gly Ser
	1235	1240	1245
45	Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys	Gln Leu Phe Val Glu	Gln His Lys
	1250	1255	1260
	His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile	Glu Gln Ile Ser Glu	Phe Ser Lys
	1265	1270	1275
50	Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala	Asn Leu Asp Lys Val	Leu Ser Ala
	1280	1285	1290
	Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys	Pro Ile Arg Glu Gln	Ala Glu Asn
55	1295	1300	1305
	Ile Ile His Leu Phe Thr Leu	Thr Asn Leu Gly Ala	Pro Ala Ala
	1310	1315	1320
60	Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr	Ile Asp Arg Lys Arg	Tyr Thr Ser

	1325	1330	1335	
	Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr			
	1340	1345	1350	
5	Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp			
	1355	1360	1365	
10	Gly Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val			
	1370	1375		
	<210> 7			
	<211> 4140			
	<212> РНК			
15	<213> Штучна послідовність			
	<220>			
	<221> джерело			
20	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»			
	<400> 7			
	auggacaaga aguacagcau cggacuggca aucggaaca acagcgucgg augggcaguc	60		
25	aucacagacg aaucasaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga	120		
	cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguucg acagcggaga aacagcagaa	180		
30	gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacaca gaagaaagaa cagaauucg	240		
	uaccugcagg aaauucucag caacgaaug gcaaggucg acgacagcuu cuuccacaga	300		
	cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccg gaucuuucgga	360		
35	aacaucgucg acgaagucgc auaccacgaa aaguaccgca caaucuacca ccugagaaag	420		
	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480		
40	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaaccgga caacagcgac	540		
	gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acauacaacc agcuguucga agaaaaccg	600		
	aucaacgcaa gcggagucga cgaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660		
45	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaaccgacu guucggaaac	720		
	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aaucucaaga gcaaucuga ccuggcagaa	780		
50	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840		
	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900		
	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960		
55	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020		
	cagcagcugc cgaaaaagua caaggaaauc uucuuagacc agagcaagaa cggauacgca	1080		
60	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaa aguucauca gccgauccug	1140		

	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc cgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
5	gcaauccuga gaagacagga agacuucuac ccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
	gaaaagaucc ugacauucag aaucggguac uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
10	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaaugacaaa cuucgacaag	1500
	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
15	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
20	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuucaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaauc	1740
	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagau	1800
	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
25	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
30	agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacagguca gcggacaggg agacagccug	2160
35	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
	gucaaggucg ucgacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
40	aucgaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggac agaagaacag cagagaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
45	gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
	aucgucccg agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
50	gacaagaaca gaggaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
55	cuggucgaaa caagacagau cacaagcac gucgacaga uccuggacag cagaugaac	2820
	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
60	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca agguacagaga aaucacaac	2940

	uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
	uacccgaagc uggaagcga auucgucuaс ggagacuaca agguсuacga cgucagaaaг	3060
5	augaucgcaa agagcgaaсa ggaaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuaсagc	3120
	aacaucauga acuuсuuсaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
10	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaaucgucu gggacaaggг aagagacuuс	3240
	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg caggucaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
15	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
	uacagcgucc ugгucgucgc aaaggucgaa aaggгaaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
	aaggaaсucg ugгgaauсac aaucauggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
20	uuсcuggaag caaaggгaua caaggaaгuc aagaaggacc uгаucauaа gcugccgaag	3600
	uacagccugu ucgaacugga aaacggaaга aagagaaguc ugгcaagcgc agгagaacug	3660
25	cagaaggгaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuсcugua ccuggcaagc	3720
	cacuacgaaa агcugaaggг aagcccгaa gacaacgaac agaagcagcu гуucgucgaa	3780
30	cagcacaagc acuaсcugga cгaaaucauc gaacagauca gcgaauucag caagagaguc	3840
	auсcuggcag acгcaaaccu гgacaagguc cugagcgcau aсaaсaagca cagagacaag	3900
	ccgaucagag aacaggcaga aaacaucauc caccuguuca cacugacaaa ccugggagca	3960
35	ccггcagcau uсaaguacuu cгacacaaca aucгacagaa agagauacac aagcacaag	4020
	gaaguccugg acгaaacacuu гаuccaccag агcaucacag гacuguaсga aacaagaauc	4080
40	гaccugagcc агcugggagg агacггagga гgaagcccga agaagaagag aaaggucuaг	4140
	<210> 8	
	<211> 1379	
	<212> Білок	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»	
50	<400> 8	
	Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val	
	1 5 10 15	
55	Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe	
	20 25 30	
	Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile	
60	35 40 45	

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
 50 55 60
 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
 5 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
 85 90 95
 10 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
 100 105 110
 His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
 115 120 125
 15 His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
 130 135 140
 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
 20 145 150 155 160
 Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 165 170 175
 25 Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
 180 185 190
 Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
 195 200 205
 30 Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 210 215 220
 Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
 35 225 230 235 240
 Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
 245 250 255
 40 Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
 260 265 270
 Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
 275 280 285
 45 Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
 290 295 300
 Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
 50 305 310 315 320
 Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
 325 330 335
 55 Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
 340 345 350
 Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
 355 360 365
 60

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
 370 375 380
 Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
 5 385 390 395 400
 Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
 405 410 415
 10 Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
 420 425 430
 Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
 435 440 445
 15 Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
 450 455 460
 Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
 20 465 470 475 480
 Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
 485 490 495
 25 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
 500 505 510
 Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
 515 520 525
 30 Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
 530 535 540
 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
 35 545 550 555 560
 Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
 565 570 575
 40 Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
 580 585 590
 Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
 595 600 605
 45 Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
 610 615 620
 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
 50 625 630 635 640
 His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
 645 650 655
 55 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
 660 665 670
 Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
 675 680 685
 60

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
690 695 700

5 Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735

10 Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
755 760 765

15 Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
770 775 780

Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
20 785 790 795 800

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
805 810 815

25 Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
820 825 830

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp Ala Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
835 840 845

30 Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
850 855 860

Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
35 865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
885 890 895

40 Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
900 905 910

Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
915 920 925

45 Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
930 935 940

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
50 945 950 955 960

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
965 970 975

55 Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
980 985 990

Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
995 1000 1005

60

	Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala	
	1010 1015 1020	
5	Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe	
	1025 1030 1035	
	Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala	
	1040 1045 1050	
10	Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu	
	1055 1060 1065	
	Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val	
	1070 1075 1080	
15	Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr	
	1085 1090 1095	
	Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys	
20	1100 1105 1110	
	Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro	
	1115 1120 1125	
25	Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val	
	1130 1135 1140	
	Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys	
	1145 1150 1155	
30	Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser	
	1160 1165 1170	
	Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys	
35	1175 1180 1185	
	Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu	
	1190 1195 1200	
40	Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly	
	1205 1210 1215	
	Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val	
	1220 1225 1230	
45	Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser	
	1235 1240 1245	
	Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys	
50	1250 1255 1260	
	His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys	
	1265 1270 1275	
55	Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala	
	1280 1285 1290	
	Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn	
	1295 1300 1305	
60		

	Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala	
	1310 1315 1320	
5	Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser	
	1325 1330 1335	
	Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr	
	1340 1345 1350	
10	Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp	
	1355 1360 1365	
	Gly Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val	
	1370 1375	
15	<210> 9	
	<211> 4140	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
25	<400> 9	
	auggacaaga aguacagcau cggacuggca aucggaaca acagcgucgg augggcaguc	60
	aucacagacg aaucasaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga	120
30	cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguucg acagcggaga aacagcagaa	180
	gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacasa gaagaaaga cagaaucugc	240
35	uaccugcagg aaauucuag caacgaaaug gcaaaggucg acgacagcuu cuuccacaga	300
	cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacacc gaucuucgga	360
	aacaucgucg acgaagucgc auaccacgaa aaguaccgga caaucuacca ccugagaaag	420
40	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480
	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaaccggga caacagcgac	540
45	gucgacaagc uguucaucca gcugguaccg acauacaacc agcuguucga agaaaaccgg	600
	aucaacgcaa gcggagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660
	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaaccggacu guucggaaac	720
50	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuuaaga gcaacuucga ccuggcagaa	780
	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840
55	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
60		

	cagcagcugc cggaaaagua caaggaaauc uucuucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucauaa gccgauccug	1140
5	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc cgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
	gcaauccuga gaagacagga agacuucuac ccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
10	gaaaagaucc ugacauucag aaucccgua uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
15	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaugacaaa cuucgacaag	1500
	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
20	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuucaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaaauc	1740
25	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagau	1800
	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
30	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
	agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
35	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacaggua gcggacaggg agacagccug	2160
	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
40	gucaaggucg ugcacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
	aucgaaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggac agaagaacag cagagaaaga	2340
45	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
	gacauguacg ugcaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgacgca	2520
50	aucguccgc agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
	gacaagaaca gaggaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
55	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
60	cuggucgaaa caagacagau cacaagcac gucgcacaga uccuggacag cagaugaac	2820

	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuс caguucuaca agguсagaga aaucaacaac	2940
5	uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
	uacccgaagc uggaaagcga auucgucuaс ggagacuaca agguсuacga cguсagaaaг	3060
10	augaucgcaa agagcgaaca ggaaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
	aacaucauga acuuсuuсaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaaucgucu gggacaaggг aagagacuuс	3240
15	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg caggucaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
20	uacagcgucc ugguсgucgc aaaggucgaa aaggгaaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
	aaggaaсugc uggгaaucac aaucauggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
25	uuccuggaag caaaggгaa caaggaaguc aagaaggacc ugaucauaа gcugccgaag	3600
	uacagccugu ucgaacugga aaacгgaaga aagagaaucг uggcaagcgc agгagaacug	3660
30	cagaaggгaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
	casuacгaa агcuгaaггг aagcccггaa gacaacгaac agaagcagcu гуucгucгaa	3780
	cagcacaagc acuaaccugga cгaaaucauc gaacagauca gcгaauuсag caagagaguc	3840
35	auccuggcag acгaaaccu ггacaagguc cugagcgcau acaacaagca cagagacaag	3900
	ccgaucagag aacaggcaga aaacaucauc caccuguuca cacugacaaa ccugggagca	3960
40	ccггcagcau ucaaguacuu cгacacaaca aucгacagaa agagauacac aagcacaag	4020
	gaaguccugg acгaaacacuu гаuccaccag агcaucacag gacuguaсga aacaagaauc	4080
	гaccugagcc агcuггггггг агacггггггa гgaagcccгa agaagaagag aaaggucuaг	4140
45	<210> 10 <211> 4134 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <221> джерело <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
55	<400> 10 гacaagaau acagcaucгг acugггacauc гgaacaаaca гcgucггauг гgcagucauc	60
	acagacгaaи acaagguccc гagcaagaag иucaaggucc uggгaaacac агacagacac	120
60	агcaucaaga агаaccугau cггagcacug cигиucгaca гcgгagaaac агcagaagca	180

	acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacacaagaa gaaagaacag aaucugcuac	240
	cugcaggaaa ucuucagcaa cgaaauggca aaggucgacg acagcuucuu ccacagacug	300
5	gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacacccgau cuucggaaac	360
	aucgucgacg aagucgcaua ccacgaaaag uacccgacaa ucuaccaccu gagaaagaag	420
10	cuggucgaca gcacagacaa ggcagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
	aucaaguuca gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccggacaa cagcgacguc	540
	gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaacccgauc	600
15	aacgcaagcg gagucgacgc aaaggcaauc cugagcgcaa gacugagcaa gagcagaaga	660
	cuggaaaacc ugaucgcaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaccug	720
20	aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca acuucgaccu ggcagaagac	780
	gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcacag	840
	aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaga accugagcga cgcaauccug	900
25	cugagcgaca uccugagagu caacacagaa aucacaaagg caccgcugag cgcaagcaug	960
	aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcacu ggucagacag	1020
30	cagcugcccg aaaaguacaa ggaaauuc uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080
	uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucaacaagu ucaucaagcc gaucuggaa	1140
	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaaag	1200
35	cagagaacau ugcacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
40	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
	gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
45	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
50	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
	ggagucgaag acagauucua cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
55	aaggacaagg acuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
60	cuguucgacg acaaggucua gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980

	cugagcagaa agcugaucaa cggaucaga gacaagcaga gcggaaagac aauccuggac	2040
	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
5	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagcccg gcaaucaaga agggaaucuu gcagacaguc	2220
10	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
	gaaauaggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggagcaga agaacagcag agaaagaau	2340
	aagagaauucg aagaaggauu caaggaaucg ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
15	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacau	2520
20	gucccgagaa gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcagc	2580
	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
25	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaucg gacaaggcag gauucauaa gagacagcug	2760
	gucgaaacaa gacagaucaac aaagcacguc gcacagaucc uggacagcag aaugaacaca	2820
30	aaguacgagc aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
	cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
35	ccgaagcugg aaagcgaaau cgucuacgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuucuu cuacagcaac	3120
40	aucaugaacu ucuucaagac agaaucaca cuggcaaagc gagaaucag aaagagaccg	3180
	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuucgca	3240
	acagucagaa agguccugag caugccgag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
45	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcauac	3420
50	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
	gaacugcugg gaucacaaau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgacuuc	3540
	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
55	agccuguucg aacuggaaaa cggaagaaag agaauucgug caagcgagg agaacugcag	3660
	aagggaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac	3720
60	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780

	cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc	3840
5	cuggcagacg saaacugga saagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg	3900
	aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg	3960
	gcagcauua aguaciucga cacaacauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa	4020
10	guccuggacg саасасугаи ссассагасг аусасаггас uguacgaaac aagaaucgac	4080
	cugagccagc ugaggaggaga cggaggagga agcccgaaga agaagagaaa gguc	4134
15	<210> 11	
	<211> 4134	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
25	<400> 11	
	gacaagaau acagcaucgg acuggsauc ggaacaaca gcgucggaug ggcagucauc	60
	acagacgaau acaagguccc gagcaagaag uucaaggucc uggaaacac agacagacac	120
30	agcaucaaga agaaccugau cggagcacug cuguucgaca gcggagaaac agcagaagca	180
	acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacacaaga gaaagaacag aaucugcuac	240
	cugcaggaaa ucuucagcaa cgaauuggca aagguccagc acagcuucu cсacagacug	300
35	gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacccccgau cuucggaaac	360
	aucgucgacg aagucgcaua ccacgaaaag uaccgacaa ucuaccaccu gagaagaag	420
40	cuggucgaca gcacagacaa ggcagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
	aucaaguua gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccgacaa cagcgacguc	540
	gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaaccgauc	600
45	aacgcaagcg gagucgacgc aaaggcauc cugagcgcaa gacugagcaa gagcagaaga	660
	cuggaaaacc ugaucgcaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaccug	720
50	aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca aсuucgaccu ggcagaagac	780
	gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc ugгacaaccu gcuggcacag	840
	aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaaga accugagcga cgcauuccug	900
55	cugagcgaca uccugagagu саасасагаа аусасааagg сaccgcugag cgcaagcaug	960
	aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcaci ggucagacag	1020
60	cagcugccgg aaaaguacaa ggaauciuc uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080

	uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucuacaagu ucaucaagcc gauccuggaa	1140
	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaaag	1200
5	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
10	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
	gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
15	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
20	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
	ggagucgaag acagauucaa cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
25	aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
	cuguucgacg acaaggucuu gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
30	cugagcagaa agcugaucaa cggaucaga gacaagcaga gcggaaagac aauccuggac	2040
	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
35	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagcccg gcaaucaaga agggaauccu gcagacaguc	2220
	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
40	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggacaga agaacagcag agaaagaug	2340
	aagagaaucg aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
45	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacau	2520
	gucccgaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
50	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
55	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
	gucgaaacaa gacagaucaac aaagcacguc gcacagaucc uggacagcag aaugaacaca	2820
60	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880

	cuggucagcg acucagaaa ggacucagc uucacaaagg ucagagaaau caacaacuc	2940
	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
5	ccgaagcugg aaagcgaaui cguciacgga gacucacagg ucucagacgu cagaaagau	3060
	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacucuu cuacagcaac	3120
	aucaugaacu ucucsaagac agaaaucaca cuggcaaacg gaaaaucag aaagagaccg	3180
10	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacucgca	3240
	acagucagaa agguccugag caugccgcag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
15	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcauac	3420
	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcguaag	3480
20	gaacugcugg gaucacaaui cauggaaaga agcagcucg aaaagaaccg gaucgacuc	3540
	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
25	agccugucg aacuggaaaa cggaagaaag agaaucgugg caagcgagg agaacugcag	3660
	aagggaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucacu uccugucacu ggcaagccac	3720
	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780
30	cacaagcacu accuggacga aaucacgaa cagaucagcg aaucacgaa gagagucac	3840
	cuggcagacg caaacugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg	3900
35	aucagagaac aggcagaaaa caucaaccac cugucacac ucacaaaccu gggagcaccg	3960
	gcagcauua aguacucga cacaacauc gacagaaaga gaaacacaag cacaagga	4020
	guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaucgac	4080
40	cugagccagc ugggaggaga cggaggagga agcccgaaga agaagagaaa gguc	4134
	<210> 12	
	<211> 4134	
45	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
50	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 12	
55	gacaagaui acagcaucgg acuggcaauc ggaacaaca gcgucggaug ggcagucac	60
	acagacgaui acaagguccc gagcaagaag uucaaggucc ugggaaacac agacagacac	120
	agcaucaaga agaaccugau cggagcacug cugucgaca gcggagaaac agcagaagca	180
60	acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacacaaga gaaagaacag aaucugcuc	240

	cugcaggaaa ucuucagcaa cgaaauggca aaggucgacg acagcuucuu ccacagacug	300
	gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacacccgau cuucggaaac	360
5	aucgucgacg aagucgcava ccacgaaaag uacccgacaa ucuaccaccu gagaaagaag	420
	cuggucgaca gcacagacaa ggcagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
10	aucaaguuca gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccggacaa cagcgacguc	540
	gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaacccgauc	600
	aacgcaagcg gagucgacgc aaaggcaauc cugagcgcaa gacugagcaa gagcagaaga	660
15	cuggaaaacc ugaucgcaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaccug	720
	aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca acuucgaccu ggcagaagac	780
20	gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcacag	840
	aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaga accugagcga cgcaauccug	900
	cugagcgaca uccugagagu caacacagaa aucacaaagg caccgcugag cgcaagcaug	960
25	aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcacu ggucagacag	1020
	cagcugcccg aaaaguacaa ggaaauucu uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080
30	uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucuacaagu ucaucaagcc gauccuggaa	1140
	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaag	1200
	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
35	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
40	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
	gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
45	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggauga gaaagccggc auuccugagc	1620
	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
50	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaaucagc	1740
	ggagucgaag acagauucua cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
	aaggacaagg acuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
55	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
	cuguucgacg acaaggucua gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
60	cugagcagaa agcugaucaa cggaucaga gacaagcaga gcggaaagac aauccuggac	2040

	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
5	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagcccg gcaaucaaga agggauuccu gcagacaguc	2220
	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
10	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggggacaga agaacagcag agaaagaau	2340
	aagagaauucg aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acacccgguc	2400
15	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgacgcauc	2520
	gucccgaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
20	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
25	gucgaaacaa gacagaucaac aaagcacguc gcacagauc uggacagcag aaugaacaca	2820
	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
30	cuggucagcg acuuacagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
	ccgaagcugg aaagcgaaau cgucuacgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
35	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuucuu cuacagcaac	3120
	aucaugaacu ucuucaagac agaaucaca cuggcaaacg gagaaucag aaagagaccg	3180
40	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuucgca	3240
	acagucagaa agguccugag caugccgcag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
45	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcacuac	3420
	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
50	gaacugcugg gaaucacaau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgacuuc	3540
	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
	agccuguucg aacuggaaaa cggaagaaag agaauvcugg caagcgagg agaacugcag	3660
55	aagggaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac	3720
	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780
60	cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc	3840

cuggcagacg caaacccugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg 3900

aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg 3960

5 gcagcauua aguaciuuca cacaacauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa 4020

guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaaucgac 4080

10 cugagccagc ugggaggaga cggaggagga agcccgaaga agaagagaaa gguc 4134

<210> 13

<211> 1368

<212> Білок

15 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний

20 поліпептид»

<400> 13

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val

1 5 10 15

25 Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe

20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile

30 35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu

50 55 60

35 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser

85 90 95

40 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys

100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr

45 115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp

130 135 140

50 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His

145 150 155 160

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro

165 170 175

55 Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr

180 185 190

Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala

60 195 200 205

Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 210 215 220
 5 Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
 225 230 235 240
 Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
 245 250 255
 10 Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
 260 265 270
 Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
 15 275 280 285
 Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
 290 295 300
 20 Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
 305 310 315 320
 Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
 325 330 335
 25 Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
 340 345 350
 Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
 30 355 360 365
 Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
 370 375 380
 35 Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
 385 390 395 400
 Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
 405 410 415
 40 Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
 420 425 430
 Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
 45 435 440 445
 Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
 450 455 460
 50 Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
 465 470 475 480
 Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
 485 490 495
 55 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
 500 505 510
 Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
 60 515 520 525

Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
 530 535 540
 5 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
 545 550 555 560
 Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
 565 570 575
 10 Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
 580 585 590
 Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
 595 600 605
 15 Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
 610 615 620
 20 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
 625 630 635 640
 His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
 645 650 655
 25 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
 660 665 670
 Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
 675 680 685
 30 Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
 690 695 700
 35 Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
 705 710 715 720
 His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
 725 730 735
 40 Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
 740 745 750
 Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
 755 760 765
 45 Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
 770 775 780
 50 Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
 785 790 795 800
 Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 805 810 815
 55 Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
 820 825 830
 60 Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
 835 840 845

	Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
	850 855 860
5	Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
	865 870 875 880
	Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
	885 890 895
10	Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
	900 905 910
	Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
15	915 920 925
	Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
	930 935 940
20	Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
	945 950 955 960
	Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
	965 970 975
25	Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
	980 985 990
	Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
30	995 1000 1005
	Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
	1010 1015 1020
35	Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
	1025 1030 1035
	Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
	1040 1045 1050
40	Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
	1055 1060 1065
	Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
45	1070 1075 1080
	Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
	1085 1090 1095
50	Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
	1100 1105 1110
	Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
	1115 1120 1125
55	Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val
	1130 1135 1140
	Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
60	1145 1150 1155

	Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser	
	1160 1165 1170	
5	Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys	
	1175 1180 1185	
	Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu	
10	1190 1195 1200	
	Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly	
	1205 1210 1215	
15	Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val	
	1220 1225 1230	
	Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser	
	1235 1240 1245	
20	Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys	
	1250 1255 1260	
	His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys	
25	1265 1270 1275	
	Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala	
	1280 1285 1290	
30	Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn	
	1295 1300 1305	
	Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala	
	1310 1315 1320	
35	Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser	
	1325 1330 1335	
	Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr	
40	1340 1345 1350	
	Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp	
	1355 1360 1365	
45	<210> 14	
	<211> 4107	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
	полінуклеотид»	
55	<400> 14	
	auggacaaga aguacagcau cggacuggac aucggaaca acagcgucgg augggcaguc	60
	aucacagacg aauacaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga	120
60	cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguucg acagcggaga aacagcagaa	180

	gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacacaa gaagaaagaa cagaauucug	240
	uaccugcagg aaauucucag caacgaaaug gcaaaggucg acgacagcuu cuuccacaga	300
5	cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc gaucuuucgga	360
	aacauucgucg acgaagucgc auaccacgaa aaguaccgga caaucuacca ccugagaaaag	420
	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480
10	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaaccgga caacagcgac	540
	gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acauacaacc agcuguucga agaaaacccg	600
15	aucaacgcaa gcggagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660
	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaaccggacu guucggaaaac	720
	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuucaga gcaacuucga ccuggcagaa	780
20	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgagc accuggacaa ccugcuggca	840
	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
25	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
	cagcagcugc cggaagagua caaggaauc uucucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
30	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucauca gccgauccug	1140
	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
35	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc ccgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
	gcaauccuga gaagacagga agacuucac ccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
	gaaaagaucc ugacauucag aaucuccuac uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
40	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaugacaaa cuucgacaag	1500
45	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
50	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuucag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaauc	1740
	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
55	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacauucguc	1860
	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
60	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980

	agacugagca gaaagcugau caacggaauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
5	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacaggua gcgacaggg agacagccug	2160
	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc cgggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
	gucaaggucg ugcacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
10	aucgaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggac agaagaacag cagagaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
15	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
	gacauguacg ugcaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
	aucguccgc agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
20	gacaagaaca gaggaaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
25	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
	cuggucgaaa caagacagau cacaagcac gucgcacaga uccuggacag cagaugaac	2820
	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
30	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca aggucagaga aaucacaac	2940
	uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
35	uacccgaagc uggaagcgaa auucgucuac ggagacuaca aggucuacga cgucagaaag	3060
	augaucgcaa agagcgaaca ggaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
	aacauauga acuucuuaa gacagaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
40	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc	3240
	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg cagguaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
45	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ugcacagccc gacagucgca	3420
	uacagcgucc ugguucgucg aaaggucgaa aagggaaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
50	aaggaacugc uggaauacac aaucaggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
	uuccuggaag caaagggaau caaggaaguc aagaaggacc ugaucauca gcuccgaag	3600
55	uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaagc uggcaagcgc aggagaacug	3660
	cagaagggaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
60	cacuacgaaa agcugaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780

	cagcacaagc асиассугга сгаааусаиc гаасагаица гсгааиуцаг саагагаиуc	3840
	аиссуггсгаг асгсааасси ггаасааггис сугагсгсаи асаасаагса сагагаасааг	3900
5	сггаицагаг ааааггсгаа ааасаусаиc сассигиуца сасугаааа ссугггагса	3960
	сггсгагсаи усаагиасиу сгасасааа аусгасагаа агагаиасас аагсасаааг	4020
10	гаагиссугг асгсаасаси гаиссассгаг агсаиасасга гасигиасга аааагааиc	4080
	гассигагсс агсигггагг агасиаг	4107
	<210> 15	
	<211> 4101	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
20	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 15	
25	гасаагааи асагсиагг асиггасаиc ггаасаааа гсгисггаиу гсгасиасаи	60
	асагасгааи асааггиссс ггагсаагааг иицааггисс угггааасас агагасасас	120
	агсаицаага агаассигаи сггагсасиу сигиуцгаса гсггагааас агсагаагса	180
30	асаагасиуа агагаасасг аагаагаага иасасаагаа ггааагаасга ааиуиуиас	240
	сигсггааа ииуиасгаа сгааауггса ааггисгасг асгсиуиуи ссасасасиу	300
	гаагааагси иссиггисга агаагасааг аагсасгааа гасасссгаи сиуцггааас	360
35	аусгисгасг аагисгсаи ссасгааааг иасссгасаа исиассасси гагааагааг	420
	сиггисгаса гсасасасаа гсгасгасиу агасиуаси асиггсаси гсгасасаиу	480
40	аусаагиуца гaggасасиу ссигиуцгаа ггагасиуа ассггасаа сасгасгис	540
	гасаагсиги исаицсаси ггуцсгаса иасааасасг игиуцгааа ааааагсас	600
	аагсасаагсг гасиуцсасг аааггсааиу сугагсгсаа гасиуагсаа гасгасаага	660
45	сиггааааас игаиуцсаса гсигсгггаа ггааагаага асггасиуи сггаааааг	720
	аусгсасиуа гсиггггаси гасасгсаа иицаагсга асиуцсасси гсгасаагас	780
50	гсааагсигс агсигагсаа ггагасаиуа гасгасгасс уггасааааа гсиггсасг	840
	аусгггагасс агиагсгаса ссигиуцсиг гсгсгааага асигагсга сгсааиуиу	900
	сугагсгаса иссигагаги саасасасаа аиасааааг сасгсигаг сгсаагсаиу	960
55	аусаагагаи асгасгасаа ссасгггас сугасасиуа игааагсаси ггуиасасг	1020
	сасигсггг аааагиасаа ггаааиуиу иуцсасгаса гсааааагг аиасгсггаа	1080
60	иасаиуцсгсг гaggагсааг ссггаагааа ииуиасааги исаицаагсс гаиуцсггаа	1140

	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaaag	1200
5	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
10	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
	gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
15	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
20	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
	ggagucgaag acagauucua cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
25	aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
	cuguucgacg acaaggucua gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
30	cugagcagaa agcugaucaa cggaucaga gacaagcaga gcggaaagac aauccuggac	2040
	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
35	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagcccg gcaaucaaga agggaauccu gcagacaguc	2220
	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
40	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggacaga agaacagcag agaaagaau	2340
	aagagaaucg aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
45	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacauc	2520
	gucccgacga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
50	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
55	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
	gucgaaacaa gacagaucac aaagcacguc gcacagauc uggacagcag aaugaacaca	2820
	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
60	cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940

	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
5	ccgaagcugg aaagcgaauu cgucuacgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuuuuu cuacagcaac	3120
	aucaugaacu ucuucaagac agaaaucaca cuggcaaacg gaaaaucag aaagagaccg	3180
10	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuuugca	3240
	acagucagaa agguccugag caugccgcag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
15	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcauac	3420
	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
20	gaacugcugg gaaucasaau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgacuuu	3540
	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
	agccugiuucg aacuggaaaa cggaagaaag agaaucgugg caagcgcagg agaacugcag	3660
25	aagggaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac	3720
	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780
30	cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc	3840
	cuggcagacg caaacugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg	3900
35	aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg	3960
	gcagcauua aguacuuugc cacaacaauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa	4020
	guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaaucgac	4080
40	cugagccagc ugggaggaga c	4101
	<210> 16	
	<211> 1368	
	<212> Білок	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
50	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»	
	<400> 16	
	Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val	
55	1 5 10 15	
	Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe	
	20 25 30	
60	Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile	
	35 40 45	

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
 50 55 60
 5 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
 85 90 95
 10 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
 100 105 110
 His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
 115 120 125
 His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
 130 135 140
 20 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
 145 150 155 160
 Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 165 170 175
 25 Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
 180 185 190
 Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
 195 200 205
 Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 210 215 220
 35 Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
 225 230 235 240
 Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
 245 250 255
 40 Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
 260 265 270
 Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
 275 280 285
 45 Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
 290 295 300
 Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
 305 310 315 320
 Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
 325 330 335
 55 Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
 340 345 350
 Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
 355 360 365
 60

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
370 375 380

5 Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
385 390 395 400

Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
405 410 415

10 Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
420 425 430

Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
15 435 440 445

Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
450 455 460

20 Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465 470 475 480

Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
485 490 495

25 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
500 505 510

Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
30 515 520 525

Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
530 535 540

35 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545 550 555 560

Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
565 570 575

40 Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590

Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
45 595 600 605

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

50 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655

55 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
60 675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
690 695 700

5 Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735

10 Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
15 755 760 765

Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
770 775 780

20 Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
785 790 795 800

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
805 810 815

25 Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
820 825 830

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
30 835 840 845

Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
850 855 860

35 Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
885 890 895

40 Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
900 905 910

Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
45 915 920 925

Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
930 935 940

50 Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
945 950 955 960

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
965 970 975

55 Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
980 985 990

Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
60 995 1000 1005

	Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala	
	1010 1015 1020	
5	Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe	
	1025 1030 1035	
	Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala	
	1040 1045 1050	
10	Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu	
	1055 1060 1065	
	Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val	
15	1070 1075 1080	
	Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr	
	1085 1090 1095	
20	Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys	
	1100 1105 1110	
	Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro	
	1115 1120 1125	
25	Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val	
	1130 1135 1140	
	Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys	
30	1145 1150 1155	
	Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser	
	1160 1165 1170	
35	Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys	
	1175 1180 1185	
	Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu	
	1190 1195 1200	
40	Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly	
	1205 1210 1215	
	Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val	
45	1220 1225 1230	
	Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser	
	1235 1240 1245	
50	Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys	
	1250 1255 1260	
	His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys	
	1265 1270 1275	
55	Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala	
	1280 1285 1290	
	Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn	
60	1295 1300 1305	

	Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala	
	1310 1315 1320	
5	Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser	
	1325 1330 1335	
	Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr	
	1340 1345 1350	
10	Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp	
	1355 1360 1365	
	<210> 17	
15	<211> 4107	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 17	
25	auggacaaga aguacagcau cggacuggca aucggaaca acagcgucgg augggcaguc	60
	aucacagacg aaucacaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga	120
	cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguucg acagcggaga aacagcagaa	180
30	gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacaca gaagaaagaa cagaaucugc	240
	uaccugcagg aaauucucag caacgaaaug gcaaggucg acgacagcuu cuuccacaga	300
35	cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc gaucuucgga	360
	aacaucgucg acgaagucgc auaccacgaa aaguaccgga caaucuacca ccugagaaag	420
	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480
40	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaacccgga caacagcgac	540
	gucgacaagc uguucaucca gcugguicag acauacaacc agcuguucga agaaaacccg	600
45	aucaacgcaa gcgagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660
	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaaccgacu guucggaaac	720
	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuuaaga gcaaucuuga ccuggcagaa	780
50	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840
	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
55	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
	cagcagcugc cggaaaagua caaggaaauc uuciuugacc agagcaagaa cggauacgca	1080
60		

	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucauca gccgauccug	1140
	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
5	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc cgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
	gcaauccuga gaagacagga agacuucuac ccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
10	gaaaagaucc ugacauucag aaucccgua uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaugacaaa cuucgacaag	1500
15	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
20	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuucaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaaauc	1740
	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
25	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
30	agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
35	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacaggua gcggacaggg agacagccug	2160
	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
	gucaaggucg ucgacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
40	aucgaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggac agaagaacag cagagaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
45	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
	gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
	aucguccgc agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
50	gacaagaaca gaggaaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
55	aaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
	cuggucgaaa caagacagau cacaagcac gucgacaga uccuggacag cagaugaac	2820
60	aaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880

	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca agguccagaga aaucacaac	2940
	uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
5	uacccgaagc uggaaagcga auucgucuac ggagacuaca agguccuacga cgucagaaaag	3060
	augaucgcaa agagcgaaca ggaaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
10	aacaucauga acuuuuucaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaaau cagaaagaga	3180
	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc	3240
	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg caggucaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
15	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc sugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
20	uacagcgucc ugguucgucg aaaggucgaa aagggaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
	aaggaacugc ugggaauacac aaucauggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
	uucsiggaag caaagggaua caaggaaguc aagaaggacc ugaucauaa gcugccgaag	3600
25	uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaugc uggcaagcgc aggagaacug	3660
	cagaagggaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
30	cacuacgaaa agcugaaggg aagcccgaa gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780
	cagcacaagc acuaaccugga cgaaucauc gaacagaucg gcgaauucag caagagaguc	3840
	auccuggcag acgcaaacuu ggacaagguc sugagcgcau acaacaagca cagagacaag	3900
35	ccgaucagag aacaggcaga aaacaucac caccuguuca cacugacaaa ccugggagca	3960
	ccggcagcau ucaaguacuu cgacacaaca aucgacagaa agagauacac aagcacaag	4020
40	gaaguccugg acgcaacacu gauccaccag agcaucacag gacugucgca aacaagauc	4080
	gaccugagcc agcugggagg agacuag	4107
	<210> 18	
	<211> 4101	
45	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
50	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 18	
55	gacaagaau acagcaucgg acuggcaauc ggaacaaca gcgucggaug ggcagucauc	60
	acagacgaau acaaggucss gagcaagaag uucaaggucss ugggaacac agacagacac	120
	agcaucaaga agaaccugau cggagcacug suguucgaca gcggagaaac agcagaagca	180
60	acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacacaagaa gaaagaacag aaucugcuac	240

	cugcaggaaa ucuucagcaa cgaaauggca aaggucgacg acagcuucuu ccacagacug	300
	gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacacccgau cuucggaaac	360
5	aucgucgacg aagucgcava ccacgaaaag uacccgacaa ucuaccaccu gagaaagaag	420
	cuggucgaca gcacagacaa ggcagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
10	aucaaguuca gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccggacaa cagcgacguc	540
	gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaacccgauc	600
	aacgcaagcg gagucgacgc aaaggcaauc cugagcgcaa gacugagcaa gagcagaaga	660
15	cuggaaaacc ugaucgcaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaccug	720
	aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca acuucgaccu ggcagaagac	780
20	gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcacag	840
	aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaga accugagcga cgcaauccug	900
	cugagcgaca uccugagagu caacacagaa aucacaaagg caccgcugag cgcaagcaug	960
25	aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcacu ggucagacag	1020
	cagcugcccg aaaaguacaa ggaaauucu uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080
30	uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucuacaagu ucaucaagcc gauccuggaa	1140
	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaag	1200
	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
35	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
40	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
	gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
45	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggauga gaaagccggc auuccugagc	1620
	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
50	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaaucagc	1740
	ggagucgaag acagauucua cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
	aaggacaagg acuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
55	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
	cuguucgacg acaaggucua gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
60	cugagcagaa agcugaucaa cggaucaga gacaagcaga gcggaaagac aauccuggac	2040

	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
5	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagcccg gcaaucaaga agggauuccu gcagacaguc	2220
	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
10	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggagacaga agaacagcag agaaagaau	2340
	aagagaauucg aagaaggauu caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acacccgguc	2400
15	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacau	2520
	gucccgagcaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
20	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
25	gucgaaacaa gacagaucaac aaagcacguc gcacagaucg uggacagcag aaugaacaca	2820
	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
30	cuggucagcg acuuacagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
	ccgaagcugg aaagcgaaau cgucuacgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
35	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuucuu cuacagcaac	3120
	aucaugaacu ucuucaagac agaaucaca cuggcaaacg gagaaucag aaagagaccg	3180
40	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuucgca	3240
	acagucagaa agguccugag caugccgcag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
45	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcacuac	3420
	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
50	gaacugcugg gaaucacaau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgacuuc	3540
	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
	agccuguucg aacuggaaaa cggaagaaag agaauvcugg caagcgagg agaacugcag	3660
55	aagggaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac	3720
	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780
60	cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc	3840

cuggcagacg caaacccugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg 3900

aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg 3960

5 gcagcauua aguaciucga cacaacauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa 4020

guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaaucgac 4080

10 cugagccagc ugggaggaga c 4101

<210> 19

<211> 1368

<212> Білок

15 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний

20 поліпептид»

<400> 19

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val

1 5 10 15

25 Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe

20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile

30 35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu

50 55 60

35 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser

85 90 95

40 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys

100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr

45 115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp

130 135 140

50 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His

145 150 155 160

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro

165 170 175

55 Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr

180 185 190

Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala

60 195 200 205

Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 210 215 220
 5 Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
 225 230 235 240
 Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
 245 250 255
 10 Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
 260 265 270
 Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
 15 275 280 285
 Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
 290 295 300
 20 Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
 305 310 315 320
 Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
 325 330 335
 25 Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
 340 345 350
 Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
 30 355 360 365
 Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
 370 375 380
 35 Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
 385 390 395 400
 Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
 405 410 415
 40 Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
 420 425 430
 Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
 45 435 440 445
 Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
 450 455 460
 50 Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
 465 470 475 480
 Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
 485 490 495
 55 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
 500 505 510
 Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
 60 515 520 525

Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
 530 535 540
 5 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
 545 550 555 560
 Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
 565 570 575
 10 Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
 580 585 590
 Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
 15 595 600 605
 Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
 610 615 620
 20 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
 625 630 635 640
 His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
 645 650 655
 25 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
 660 665 670
 Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
 30 675 680 685
 Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
 690 695 700
 35 Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
 705 710 715 720
 His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
 725 730 735
 40 Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
 740 745 750
 Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
 45 755 760 765
 Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
 770 775 780
 50 Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
 785 790 795 800
 Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 805 810 815
 55 Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
 820 825 830
 Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp Ala Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
 60 835 840 845

	Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
	850 855 860
5	Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
	865 870 875 880
	Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
	885 890 895
10	Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
	900 905 910
	Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
15	915 920 925
	Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
	930 935 940
20	Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
	945 950 955 960
	Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
	965 970 975
25	Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
	980 985 990
	Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
30	995 1000 1005
	Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
	1010 1015 1020
35	Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
	1025 1030 1035
	Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
	1040 1045 1050
40	Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
	1055 1060 1065
	Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
45	1070 1075 1080
	Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
	1085 1090 1095
50	Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
	1100 1105 1110
	Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
	1115 1120 1125
55	Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val
	1130 1135 1140
	Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
60	1145 1150 1155

	Ser Val	Lys Glu	Leu Leu	Gly Ile	Thr Ile	Met Glu	Arg Ser	Ser	
	1160		1165		1170				
5	Phe Glu	Lys Asn	Pro Ile	Asp Phe	Leu Glu	Ala Lys	Gly Tyr	Lys	
	1175		1180		1185				
	Glu Val	Lys Lys	Asp Leu	Ile Ile	Lys Leu	Pro Lys	Tyr Ser	Leu	
10	1190		1195		1200				
	Phe Glu	Leu Glu	Asn Gly	Arg Lys	Arg Met	Leu Ala	Ser Ala	Gly	
	1205		1210		1215				
15	Glu Leu	Gln Lys	Gly Asn	Glu Leu	Ala Leu	Pro Ser	Lys Tyr	Val	
	1220		1225		1230				
	Asn Phe	Leu Tyr	Leu Ala	Ser His	Tyr Glu	Lys Leu	Lys Gly	Ser	
	1235		1240		1245				
20	Pro Glu	Asp Asn	Glu Gln	Lys Gln	Leu Phe	Val Glu	Gln His	Lys	
	1250		1255		1260				
	His Tyr	Leu Asp	Glu Ile	Ile Glu	Gln Ile	Ser Glu	Phe Ser	Lys	
25	1265		1270		1275				
	Arg Val	Ile Leu	Ala Asp	Ala Asn	Leu Asp	Lys Val	Leu Ser	Ala	
	1280		1285		1290				
30	Tyr Asn	Lys His	Arg Asp	Lys Pro	Ile Arg	Glu Gln	Ala Glu	Asn	
	1295		1300		1305				
	Ile Ile	His Leu	Phe Thr	Leu Thr	Asn Leu	Gly Ala	Pro Ala	Ala	
	1310		1315		1320				
35	Phe Lys	Tyr Phe	Asp Thr	Thr Ile	Asp Arg	Lys Arg	Tyr Thr	Ser	
	1325		1330		1335				
	Thr Lys	Glu Val	Leu Asp	Ala Thr	Leu Ile	His Gln	Ser Ile	Thr	
40	1340		1345		1350				
	Gly Leu	Tyr Glu	Thr Arg	Ile Asp	Leu Ser	Gln Leu	Gly Gly	Asp	
	1355		1360		1365				
45	<210> 20								
	<211> 4107								
	<212> РНК								
	<213> Штучна послідовність								
50	<220>								
	<221> джерело								
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний								
	полінуклеотид»								
55	<400> 20								
	ауггасаага агуасагсаи сggасиггса аисггаааа асасгсигсгг аugggcaguc								60
	аисасагасг ааиасаагgu сссгасгааг аагуисаагг uccugggaaa сасагасага								120
60	сасагсауса агаагаасси гаусггасга сугсугиуусг асасгггага аасагсагаа								180

	gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacacaa gaagaaagaa cagaaucugc	240
	uaccugcagg aaauucucag caacgaaaug gcaaaggucg acgacagcuu cuuccacaga	300
5	cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc gaucucgga	360
	aacaucgucg acgaagucgc auaccacgaa aaguacccga caaucuacca ccugagaaaag	420
	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480
10	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaacccgga caacagcgac	540
	gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acauacaacc agcuguucga agaaaacccg	600
15	aucaacgcaa gcggagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660
	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaacggacu guucggaaac	720
	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuucaga gcaacuucga ccuggcagaa	780
20	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840
	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
25	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
	cagcagcugc cggaagaaqua caaggaauc uucucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
30	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucauca gccgauccug	1140
	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
35	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc ccgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
	gcaauccuga gaagacagga agacuucua cccuuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
	gaaaagaucc ugacauucag auucccgua uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
40	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaauagacaa cuucgacaag	1500
45	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
50	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuucag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaauc	1740
	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
55	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
60	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980

	agacugagca gaaagcugau caacggaauc agagacaagc agagcggaag gacaauccug	2040
	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100
5	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacaggua gcgacaggg agacagccug	2160
	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc cggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
	gucaaggucg ucgacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
10	aucgaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggac agaagaacag cagagaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
15	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
	gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgacgca	2520
	aucguccgc agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
20	gacaagaaca gaggaaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
25	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
	cuggucgaaa caagacagau cacaagcac gucgacaga uccuggacag cagaugaac	2820
	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
30	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca agguacagaga aaucacaac	2940
	uaccaccag cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
35	uaccgaagc uggaagcga auucgucuac ggagacuaca agguacuacga cgucagaaag	3060
	augaucgcaa agagcgaaca ggaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
	aacauauga acuucuuaa gacagaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
40	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc	3240
	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg cagguaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
45	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
	uacagcgucc ugguucgucg aaaggucgaa aagggaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
50	aaggaacugc uggaauacac aaucaggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
	uuccuggaag caaagggaau caaggaaguc aagaaggacc ugaucauca gcuccgaag	3600
55	uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaagc uggcaagcgc aggagaacug	3660
	cagaaggga acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
60	cacuacgaaa agcugaaggg aagccggaa gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780

	cagcacaagc асиассугга сгаааусаиc гаасагаиcа гсгааиисаg сааgаgаgиc	3840
	аиссиггсаg асгсаааисси ggасааggиc сигаgсгсаи асаасааgса саgаgасааg	3900
5	сггаисаgаg аасаggсага ааасаиcаиc сассигииса сасигасааа ссигggаgса	3960
	сгггсаgсаи исаагиаии сгасасааcа аисгасагаа агагаиасас аагсасаааg	4020
10	гаагиссигг асгсаасаси гаиссассаg агсаиcасаg гасигиасга аасаагааиc	4080
	гассигаgсс агсигggаgg агасиаg	4107
	<210> 21	
	<211> 4113	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
20	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 21	
25	гасаагааги асагсиагг асиггсааиc ггаасаааса гсгисггаиg гgcагисаиc	60
	асагасгааи асааggиccc гaгсаагааg иисааggиcc иggгаасас агасагасас	120
	агсаиcаага агааиссигаи сггагсасиг сигиисгаса гсггагааас агсагааgса	180
30	асаагасига агагаасагс аагаагаага иасасаагаа ггаагаасаg ааиcигсиас	240
	сигсаggааа исиисагсаа сгаааиggса ааggиcгасг асагсиуии ссасагасиг	300
35	гаагааагси иссиггисга агаагасааg аагсасггаа гасасccггаи сиисггааас	360
	аисгисгасг аагисгсаи ссасггаааg иаcccгасаа исиаиссисси гагааагааg	420
	сиггисгаса гсасагасаа гgcаgаccиг агасигаиcи асиггсаси гgcасасаиg	480
40	аиcаагииса гaggасасиу ссигаиcгаа ггаgаccига аcccггасаа саgсгасгиc	540
	гасаагсиги исаиcсаси ггуccагаса иасааcсасг игуиcгаага аааcccгаиc	600
	аагсгаагсг гагисгасгс аааggсааиc сигагсгсаа гасигагсаа гaгсагаага	660
45	сигггаааас игаиcгсаса гсигсccггга ггааагаага асггасигиу сггаааисиг	720
	аисгсасига гссигггаси гасассгаас ииcаагагса асиисгасси гgcагаагас	780
50	гсааагсигс агсигагсаа ггаcасаиас гасгасгасс иggасааисси гсиггсасаg	840
	аисггагасс агуаcгсаса ссигииссиг гсaгсааага асигагсга сгсааиcсиг	900
	сигагсгаса иссигагаги саасасагаа аиcасаааgg сассгсигаg сгсаагсаиg	960
55	аиcаагагаи асгасгааса ссассaggас сигасасигс игааggсаси ггуcагасаg	1020
	сагсигсccгг аааагиасаа ггаааиcиуc иисгассага гсаагааcгг аиасгсaгга	1080
60	иасаиcгасг гaggагсааg ссaггаагаа ииcиасааги исаиcаагсс гаиcсигггаа	1140

	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaag	1200
5	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
10	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acauacacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
	gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
15	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
20	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
	ggagucgaag acagauucua cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
25	aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
	cuguucgacg acaaggucua gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
30	cugagcagaa agcugaucaa cggaauacaga gacaagcaga gcggaaagac aauccuggac	2040
	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
35	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagcccg gcaaucaaga agggaauccu gcagacaguc	2220
	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
40	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggacaga agaacagcag agaaagaug	2340
	aagagaaucg aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
45	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgacgcauc	2520
	gucccgacga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
50	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
55	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
	gucgaaacaa gacagaucaac aaagcacguc gcacagauc uggacagcag aaugaacaca	2820
	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
60	cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940

	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucgucggaa cagcacugau caagaaguac	3000
5	ccgaagcugg aaagcgaauu cgucuacgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuuuuu cuacagcaac	3120
	aucaugaacu ucuucaagac agaaaucaca cuggcaaacg gagaaaucag aaagagaccg	3180
10	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuuugca	3240
	acagucagaa agguccugag caugccgcag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
15	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgcac agucgcgauac	3420
	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
20	gaacugcugg gaaucasaau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgacuuc	3540
	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
	agccugiuucg aacuggaaaa cggaagaaag agaaucgugg caagcgcagg agaacugcag	3660
25	aagggaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac	3720
	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780
30	cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc	3840
	cuggcagacg caaacugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg	3900
	aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg	3960
35	gcagcauua aguacuuugc cacaacaauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa	4020
	guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaauugac	4080
40	cugagccagc ugggaggaga cggaggagga agc	4113
	<210> 22	
	<211> 1392	
	<212> Білок	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
50	поліпептид»	
	<400> 22	
	Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val	
	1 5 10 15	
55	Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe	
	20 25 30	
	Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile	
60	35 40 45	

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
 50 55 60
 5 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
 85 90 95
 10 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
 100 105 110
 His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
 115 120 125
 His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
 130 135 140
 20 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
 145 150 155 160
 Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 165 170 175
 25 Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
 180 185 190
 Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
 195 200 205
 Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 210 215 220
 35 Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
 225 230 235 240
 Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
 245 250 255
 40 Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
 260 265 270
 Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
 275 280 285
 45 Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
 290 295 300
 Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
 305 310 315 320
 Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
 325 330 335
 55 Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
 340 345 350
 Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
 355 360 365
 60

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
370 375 380

5 Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
385 390 395 400

Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
405 410 415

10 Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
420 425 430

Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
15 435 440 445

Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
450 455 460

20 Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465 470 475 480

Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
485 490 495

25 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
500 505 510

Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
30 515 520 525

Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
530 535 540

35 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545 550 555 560

Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
565 570 575

40 Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590

Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
45 595 600 605

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

50 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655

55 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
60 675 680 685

	Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
	690 695 700
5	Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
	705 710 715 720
	His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
	725 730 735
10	Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
	740 745 750
	Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
15	755 760 765
	Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
	770 775 780
20	Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
	785 790 795 800
	Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
	805 810 815
25	Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
	820 825 830
	Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
30	835 840 845
	Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
	850 855 860
35	Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
	865 870 875 880
	Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
	885 890 895
40	Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
	900 905 910
	Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
45	915 920 925
	Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
	930 935 940
50	Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
	945 950 955 960
	Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
	965 970 975
55	Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
	980 985 990
	Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
60	995 1000 1005

	Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
	1010 1015 1020
5	Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
	1025 1030 1035
	Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
	1040 1045 1050
10	Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
	1055 1060 1065
	Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
15	1070 1075 1080
	Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
	1085 1090 1095
20	Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
	1100 1105 1110
	Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
	1115 1120 1125
25	Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val
	1130 1135 1140
	Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
30	1145 1150 1155
	Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser
	1160 1165 1170
35	Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys
	1175 1180 1185
	Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu
	1190 1195 1200
40	Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly
	1205 1210 1215
	Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val
45	1220 1225 1230
	Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser
	1235 1240 1245
50	Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys
	1250 1255 1260
	His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys
	1265 1270 1275
55	Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala
	1280 1285 1290
	Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn
60	1295 1300 1305

	Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala	
	1310 1315 1320	
5	Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser	
	1325 1330 1335	
	Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr	
	1340 1345 1350	
10	Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp	
	1355 1360 1365	
	Gly Ser Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Asp Gly Ser Pro	
15	1370 1375 1380	
	Lys Lys Lys Arg Lys Val Asp Ser Gly	
	1385 1390	
20	<210> 23	
	<211> 4179	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
25	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
30	<400> 23	
	auggacaaga aguacagcau cggacuggac aucggaaca acagcgucgg augggcaguc	60
	aucacagacg aaucasaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga	120
35	cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguucg acagcggaga aacagcagaa	180
	gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacaca gaagaaagaa cagaaucugc	240
	uaccugcagg aaauucuacg caacgaaaug gcaaaggucg acgacagcuu cuuccacaga	300
40	cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc gaucuucgga	360
	aacaucgucg acgaagucgc auaccacgaa aaguaccgga caauuacca ccugagaaag	420
45	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480
	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaaccggga caacagcgac	540
	gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acauacaacc agcuguucga agaaaacccg	600
50	aucaacgcaa gcggagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660
	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaaccggacu guucggaaac	720
55	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuuaaga gcaacuucga ccuggcagaa	780
	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840
	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
60		

	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
5	cagcagcugc cggaagagua caaggaauc uucuucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucaucaa gccgauccug	1140
10	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc cgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
	gcaauccuga gaagacagga agacuucuac ccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
15	gaaaagaucc ugacauucag aaucggcguac uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaaugacaaa cuucgacaag	1500
20	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
25	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuucaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaauc	1740
	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
30	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
35	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
	agacugagca gaaagcugau caacggaauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuuca ugcagcugau ccacgacgac	2100
40	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacagguca gcggacaggg agacagccug	2160
	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaagggaa cuucgagaca	2220
45	gucaaggucg ucgacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
	aucgaaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggagc agaagaacag cagagaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
50	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
	gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
55	aucguccgc agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
	gacaagaaca gaggaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
60	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700

	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
	cuggucgaaa caagacagau cacaaagcac gucgcacaga uccuggacag cagaaugaac	2820
5	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuu caguucuaa aggucagaga aaucacaac	2940
10	uaccaccacg cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
	uacccgaagc uggaaagcga auucgucuac ggagacuaca agguuacga cgucagaaag	3060
	augaucgcaa agagcgaaca ggaaauccga aaggcaacag caaaguacuu cuucacagc	3120
15	aacaucaga acuuuucaa gacagaauc acacuggcaa acggagaaau cagaagaga	3180
	ccgcugaucg aaacaacgg agaaacagga gaaucgucu gggacaaggg aagagacuuu	3240
20	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg cagguaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
25	uacagcgucc ugguucgucg aaaggucgaa aagggaaga gcaagaagcu gaagagcugc	3480
	aagggaucgc ugggaauac acuuauaggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
30	uuccuggaag caaagggaau caaggaaguc aagaaggacc ugaucacaa gcugccgaag	3600
	uacagccugu ucgaucgga aaacggaaga aagagaagc uggcaagcgc aggagaacug	3660
	cagaagggaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguc acuuccugua ccuggcaagc	3720
35	cacucgaaa agcugaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780
	cagcacaagc acuaucgga cgaaucauc gaacagauca gcgaauucag caagagaguc	3840
40	auccuggcag acgcaaaccu ggacaagguc cugagcgcau acaacaagca cagagacaag	3900
	ccgaucagag aacaggcaga aaacaucac caccuguuca cacugacaaa ccugggagca	3960
	ccggcagcau ucaaguacuu cgacacaaca aucgacagaa agagauacac aagcacaag	4020
45	gaaguccugg acgcaacacu gaucaccag agcaucacag gacugucgaa aacaagauc	4080
	gaccugagcc agcugggagg agacggaagc ggaagcccga agaagaagag aaaggucgac	4140
50	ggaagcccga agaagaagag aaaggucgac agcggauag	4179
	<210> 24	
	<211> 4173	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
60	полінуклеотид»	

	<400> 24	
	gacaagaagu acagcaucgg acuggacauc ggaacaaaca gcgucggaug ggcagucauc	60
5	acagacgaau acaagguccc gagcaagaag uucaaggucc ugaggaaacac agacagacac	120
	agcaucaaga agaaccugau cggagcacug cuguucgaca gcggagaaac agcagaagca	180
	acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacacaagaa gaaagaacag aaucugcuac	240
10	cugcaggaaa ucuucagcaa cgaaauggca aaggucgacg acagcuucuu ccacagacug	300
	gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacacccgau cuucggaaac	360
15	aucgucgacg aagucgcava ccacgaaaag uacccgacaa ucuaccaccu gagaaagaag	420
	cuggucgaca gcacagacaa ggcagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
	aucaaguuca gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccggacaa cagcgacguc	540
20	gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaacccgauc	600
	aacgcaagcg gagucgacgc aaaggcaauc cugagcgcaa gacugagcaa gagcagaaga	660
25	cuggaaaacc ugaucgcaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaccug	720
	aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca acuucgaccu ggcagaagac	780
	gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcacag	840
30	aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaga accugagcga cgcaauccug	900
	cugagcgaca uccugagagu caacacagaa aucacaaagg caccgcugag cgcaagcaug	960
35	aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcacu ggucagacag	1020
	cagcugccgg aaaaguacaa ggaaaucuuc uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080
	uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucuacaagu ucaucaagcc gauccuggaa	1140
40	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaag	1200
	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
45	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaaccu cgaagaaguc	1440
50	gucgacaagg gagcaagcg acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
55	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaaucagc	1740
60	ggagucgaag acagauucua cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucac	1800

	aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
5	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
	cuguucgacg acaaggucan gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
	cugagcagaa agcugaucaa cggaauacaga gacaagcaga gcggaaagac aauccuggac	2040
10	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacuucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
15	gaacacaucg caaaccuggc aggaagcccg gcaaucaaga agggaauccu gcagacaguc	2220
	aaggucgucg acgaacuggu caaggucan ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggacaga agaacagcag agaaagaug	2340
20	aagagaaucg aagaaggau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
25	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacau	2520
	gucccgaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcag	2580
	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
30	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucaucaa gagacagcug	2760
35	gucgaaacaa gacagaucaac aaagcacguc gcacagaucc uggacagcag aaugaacaca	2820
	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
	cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
40	caccacgcac acgacgcau ccugaacgca gucugcgaa cagcacugau caagaaguac	3000
	ccgaagcugg aaagcgauu cgucacgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
45	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuucu cuacagcaac	3120
	aucaugaacu ucucaagac agaaucaca cuggcaaagc gagaaucag aaagagaccg	3180
	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuucgca	3240
50	acagucagaa agguccugag caugccgag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
55	agaaagaagg acugggacc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcacuac	3420
	agcguccugg ucgucgcaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
	gaacugcugg gaaucacaau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgacuuc	3540
60	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600

agccuguiucg aacuggaaaa cggaagaaag agaaugcugg caagcgcagg agaacugcag 3660

5 aagggaaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac 3720

uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag 3780

cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc 3840

10 cuggcagacg caaacugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg 3900

aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg 3960

15 gcagcauua aguacuuca cacaacauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa 4020

guccuggacg caacacugau ccaccagagc auctacaggac uguacgaaac aagaauagcag 4080

cugagccagc ugggaggaga cggaagcgga agcccgaaga agaagagaaa ggucgacgga 4140

20 agcccgaaga agaagagaaa ggucgacagc gga 4173

<210> 25
 <211> 1392
 <212> Білок
 25 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 30 поліпептид»

<400> 25
 Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val
 1 5 10 15

35 Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
 20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
 40 35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
 50 55 60

45 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
 65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
 85 90 95

50 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
 100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
 55 115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
 130 135 140

60 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His

	145	150	155	160
	Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro			
	165	170	175	
5	Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr			
	180	185	190	
10	Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala			
	195	200	205	
	Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn			
	210	215	220	
15	Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn			
	225	230	235	240
	Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe			
	245	250	255	
20	Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp			
	260	265	270	
	Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp			
25	275	280	285	
	Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp			
	290	295	300	
30	Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser			
	305	310	315	320
	Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys			
	325	330	335	
35	Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe			
	340	345	350	
	Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser			
40	355	360	365	
	Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp			
	370	375	380	
45	Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg			
	385	390	395	400
	Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu			
	405	410	415	
50	Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe			
	420	425	430	
	Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile			
55	435	440	445	
	Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp			
	450	455	460	
60	Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu			

465 470 475 480
 Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
 485 490 495
 5
 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
 500 505 510
 10
 Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
 515 520 525
 Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
 530 535 540
 15
 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
 545 550 555 560
 Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
 565 570 575
 20
 Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
 580 585 590
 25
 Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
 595 600 605
 Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
 610 615 620
 30
 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
 625 630 635 640
 His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
 645 650 655
 35
 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
 660 665 670
 40
 Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
 675 680 685
 Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
 690 695 700
 45
 Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
 705 710 715 720
 His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
 725 730 735
 50
 Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
 740 745 750
 55
 Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
 755 760 765
 Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
 770 775 780
 60
 Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro

	785	790	795	800
	Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu			
	805	810	815	
5	Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg			
	820	825	830	
10	Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys			
	835	840	845	
	Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg			
	850	855	860	
15	Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys			
	865	870	875	880
	Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys			
	885	890	895	
20	Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp			
	900	905	910	
	Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr			
25	915	920	925	
	Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp			
	930	935	940	
30	Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser			
	945	950	955	960
	Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg			
	965	970	975	
35	Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val			
	980	985	990	
	Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe			
40	995	1000	1005	
	Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala			
	1010	1015	1020	
45	Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe			
	1025	1030	1035	
	Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala			
	1040	1045	1050	
50	Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu			
	1055	1060	1065	
	Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val			
55	1070	1075	1080	
	Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr			
	1085	1090	1095	
60	Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys			

	1100	1105	1110
	Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile	Ala Arg Lys Lys Asp	Trp Asp Pro
	1115	1120	1125
5	Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp	Ser Pro Thr Val Ala	Tyr Ser Val
	1130	1135	1140
10	Leu Val Val Ala Lys Val Glu	Lys Gly Lys Ser Lys	Lys Leu Lys
	1145	1150	1155
	Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly	Ile Thr Ile Met Glu	Arg Ser Ser
	1160	1165	1170
15	Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp	Phe Leu Glu Ala Lys	Gly Tyr Lys
	1175	1180	1185
	Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile	Ile Lys Leu Pro Lys	Tyr Ser Leu
	1190	1195	1200
20	Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg	Lys Arg Met Leu Ala	Ser Ala Gly
	1205	1210	1215
	Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu	Leu Ala Leu Pro Ser	Lys Tyr Val
25	1220	1225	1230
	Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser	His Tyr Glu Lys Leu	Lys Gly Ser
	1235	1240	1245
30	Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys	Gln Leu Phe Val Glu	Gln His Lys
	1250	1255	1260
	His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile	Glu Gln Ile Ser Glu	Phe Ser Lys
	1265	1270	1275
35	Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala	Asn Leu Asp Lys Val	Leu Ser Ala
	1280	1285	1290
	Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys	Pro Ile Arg Glu Gln	Ala Glu Asn
40	1295	1300	1305
	Ile Ile His Leu Phe Thr Leu	Thr Asn Leu Gly Ala	Pro Ala Ala
	1310	1315	1320
45	Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr	Ile Asp Arg Lys Arg	Tyr Thr Ser
	1325	1330	1335
	Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala	Thr Leu Ile His Gln	Ser Ile Thr
	1340	1345	1350
50	Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile	Asp Leu Ser Gln Leu	Gly Gly Asp
	1355	1360	1365
	Gly Ser Gly Ser Pro Lys Lys	Lys Arg Lys Val Asp	Gly Ser Pro
55	1370	1375	1380
	Lys Lys Lys Arg Lys Val Asp	Ser Gly	
	1385	1390	
60	<210> 26		

<211> 4179
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

5	<220> <221> джерело <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
10	<400> 26 ауггасаага агуасадсаи сгдасиuggса аусггаасаа асасгсисгг аugggсaguc 60 аусасадасг ааиасаагgu сссгдгсааг аагуиасаагг иссигggааа сасадасага 120	
15	сасадсаиса агаагаасси гаусггдгса сугсигиисг асасгггдга аасадсдгаа 180 гсаасаагас угаагагаас агсаагаага агаиасасаа гаагааагаа сагааисигс 240	
20	иассигсagg аааиуиасг саасггааауг гсааaggисг асгасадсии сиуссасдга 300 сиггаагааа гсиуссигги сгаагаагас аагаагсасг аагадасccc гауиуцгга 360	
25	аасаисгисг асгаагисгс аиассасгаа аагуаcccга сааиуиасса ссигдгаааг 420 аагсиггисг асасдасдга сааггсдгас сугадасдга иуиассиггс асиггсасас 480	
30	аугаусаагу исагaggаа сиуссигаис гааггдгасс угааcccгга саасадсгас 540 гисгдсаагс угуиуиасса гсиггиссгг асаиасааасс агсигиуцга агааааcccг 600	
35	аусаасгсаа гсггдгисгга сгсааaggа ауссигдгсг саагасигдг саагдсдга 660 агасигггааа ассигаисгс асасгисгсг гдгаааага агаасггаси гуицгггаас 720	
40	сугаисгсас угдгссиггг асигдасцгг ааиуиасаа гсааиуцга ссиггсдгаа 780 гасгсааагс угсдгсигдг сааггдсдса иасдгсдгсг ассиггдсаа ссигсиггса 840	
45	сдгаицггггг ассдгасгс агассигиуи сиггсдгсаа агаассигдг сгасгсааис 900 сигсигдгсг асаиуиасг агусаасдса ггааиуиасаа аггсасгсггг гдгсгсаагс 960	
50	аугаусаага гаиасдгсдга асассасггг гассигдсас угсигааггс асиггисдга 1020 сдгсдгсгсг сгггаааагуа саагггаааис иуиуицгггсг агдгсаагаа сгггаиасгса 1080	
55	гггаиасаисг асггдгдгсг аагссдггаа гааиуиаса агиуиасаа гссгаиуиуи 1140 ггааагауиуи асггаасдга агаасигсгг гусаагсдга асдгааага ссигсигдга 1200	
60	аагсдгааа саиуиасдсаа сггаагсдс ссгсасдга иссассиггг агаасигсас 1260 гсааиуиуи гаагдсдгга адасиуиуи ссгиуиуиуи аггдсаасдг агаааагаис 1320	
	ггааагаиуи угдсаиуиасг ааиуиуиуи иасгисгггсг сгсиггсдга агггаасдгс 1380 агаиуиуиуи ггаиуиасааг ааагдгсдга ггааааиуи сасгигггаа сиуиуиасаа 1440	
	гисгисгдса агггдгсдга сгсдсдгсг иуиуиуиуиуи ггаиуиасаа сиуиуиасааг 1500	

	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
5	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuuaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaaauc	1740
	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
10	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
15	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
	agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugacgugau ccacgacgac	2100
20	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacagguca gcggacaggg agacagccug	2160
	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
25	gucaaggucg ucgacgaacu ggucagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
	aucgaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggac agaagaacag cagagaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
30	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
	gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgaccac	2520
35	aucgucccg agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
	gacaagaaca gaggaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
40	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
	cuggucgaaa caagacagau cacaagcac gucgacaga uccuggacag cagaugaac	2820
45	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca agguacagaga aaucacaac	2940
	uaccaccag cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
50	uaccgaagc uggaaagcga auucgucuac ggagacuaca agguacuacga cgucagaaag	3060
	augaucgcaa agagcgaaca ggaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
55	aacauauga acuucuuaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc	3240
60	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg caggucaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300

	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc sugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
5	uacagcgucc ugguugucgc aaaggucgaa aagggaaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
	aaggaacugc ugghaaucac aaucauggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
10	uuccuggaag caaagggaua caaggaaguc aagaaggacc ugaucauca gcucccgaag	3600
	uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaaugc uggcaagcgc aggagaacug	3660
	cagaagggaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
15	cacuacgaaa agcugaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780
	cagcacaagc acuaccugga cgaaucauc gaacagauc gcauuucag caagagaguc	3840
20	auccuggcag acgcaaacuu ggacaagguc cugagcgcau acaacaagca cagagacaag	3900
	ccgaucagag aacaggcaga aaacaucac caccuguuca cacugacaaa ccugggagca	3960
	ccggcagcau ucaaguacuu cgacacaaca aucgacagaa agagauacac aagcacaag	4020
25	gaaguccugg acgcaacacu gaucaccag agcaucacag gacugucgca aacaagauc	4080
	gaccugagcc agcugggagg agacggaagc ggaagcccga agaagaagag aaaggucgac	4140
30	ggaagcccga agaagaagag aaaggucgac agcggauag	4179
	<210> 27	
	<211> 4173	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
	полінуклеотид»	
40	<400> 27	
	gacaagaagu acagcaucgg acuggcaauc ggaacaaca gcgucggaug ggcagucauc	60
	acagacgaau acaagguccc gagcaagaag uucaaggucc ugghaaacac agacagacac	120
45	agcaucaaga agaaccugau cggagcaguc suguucgaca gcggagaaac agcagaagca	180
	acaagacuga agagaacagc aagaagaaga uacasaagaa gaaagaacag aaucugcuac	240
50	cugcaggaaa ucuucagcaa cgaauuggca aaggucgacg acagcuucuu ccacagacug	300
	gaagaaagcu uccuggucga agaagacaag aagcacgaaa gacaccggaу cuucggaaac	360
	aucgucgacg aagucgcaua ccacgaaaag uaccgacaa ucuaccaccu gagaagaag	420
55	cuggucgaca gcacagacaa ggcagaccug agacugaucu accuggcacu ggcacacaug	480
	aucaaguuca gaggacacuu ccugaucgaa ggagaccuga acccgacaa cagcgacguc	540
60	gacaagcugu ucauccagcu gguccagaca uacaaccagc uguucgaaga aaaccgac	600

	aacgcaagcg gagucgacgc aaaggcaauc cugagcgcaa gacugagcaa gagcagaaga	660
	cuggaaaacc ugaucgcaca gcugccggga gaaaagaaga acggacuguu cggaaccug	720
5	aucgcacuga gccugggacu gacaccgaac uucaagagca acuucgaccu ggacagaagac	780
	gcaaagcugc agcugagcaa ggacacauac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcacag	840
10	aucggagacc aguacgcaga ccuguuccug gcagcaaaga accugagcga cgcaauccug	900
	cugagcgaca uccugagagu caacacagaa aucacaaagg caccgcugag cgcaagcaug	960
	aucaagagau acgacgaaca ccaccaggac cugacacugc ugaaggcacu ggucagacag	1020
15	cagcugccgg aaaaguacaa ggaaauuc uucgaccaga gcaagaacgg auacgcagga	1080
	uacaucgacg gaggagcaag ccaggaagaa uucaacaagu ucaucaagcc gauccuggaa	1140
20	aagauggacg gaacagaaga acugcugguc aagcugaaca gagaagaccu gcugagaaag	1200
	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
25	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acauacacac cguggaacuu cgaagaaguc	1440
30	gucgacaagg gagcaagcg acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacuu cgacaagaac	1500
	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacuu cacagucuac	1560
	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
35	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
40	ggagucgaag acagauuca cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
	aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
45	cuguucgacg acaaggucua gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
	cugagcagaa agcugaucaa cggaucaga gacaagcaga gcggaagac aaucuggac	2040
50	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagccc gcaaucaaga agggaaucuu gcagacaguc	2220
55	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggacaga agaacagcag agaaagaug	2340
60	aagagaucg aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400

	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgaccacauc	2520
5	gucccgagaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
	aagaacagag gaaagagcga caacgucccg agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
10	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucauca gagacagcug	2760
	gucgaaacaa gacagaucac aaagcacguc gcacagaucc uggacagcag aaugaacaca	2820
15	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
	cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
20	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucugcggaa cagcacugau caagaaguac	3000
	ccgaagcugg aaagcgaaau cgucuacgga gacuacaagg ucuacgacgu cagaaagaug	3060
	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguacuucuu cuacagcaac	3120
25	aucaugaacu ucuucaagac agaaucaca cuggcaaacg gagaaucag aaagagaccg	3180
	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agacuucgca	3240
30	acagucagaa agguccugag caugccgag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcacuac	3420
35	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaaagagca agaagcugaa gagcguaag	3480
	gaacugcugg gaucacaaau cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgacuuc	3540
40	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
	agccuguucg aacuggaaaa cggaagaaag agaauccugg caagcgcagg agaacugcag	3660
	aagggaacg aacuggcacu gccgagcaag uacgucaacu uccuguaccu ggcaagccac	3720
45	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780
	cacaagcacu accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc	3840
50	cuggcagacg caaaccugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg	3900
	aucagagaac aggcagaaaa caucauccac cuguucacac ugacaaaccu gggagcaccg	3960
	gcagcauua aguacuucga cacaacauc gacagaaaga gauacacaag cacaaggaa	4020
55	guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaaucgac	4080
	cugagccagc ugggaggaga cggaagcgga agcccgaaga agaagagaaa ggucgacgga	4140
60	agcccgaaga agaagagaaa ggucgacagc gga	4173

<210> 28
 <211> 1392
 <212> Білок
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 10 поліпептид»

 <400> 28
 Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val
 1 5 10 15
 15 Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
 20 25 30
 Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
 20 35 40 45
 Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
 50 55 60
 25 Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
 85 90 95
 30 Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
 100 105 110
 His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
 35 115 120 125
 His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
 130 135 140
 40 Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
 145 150 155 160
 Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 165 170 175
 45 Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
 180 185 190
 Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
 50 195 200 205
 Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 210 215 220
 55 Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
 225 230 235 240
 Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
 245 250 255
 60

Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
 260 265 270
 5 Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
 275 280 285
 Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
 290 295 300
 10 Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
 305 310 315 320
 Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
 325 330 335
 15 Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
 340 345 350
 Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
 355 360 365
 20 Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
 370 375 380
 Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
 385 390 395 400
 Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
 405 410 415
 30 Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
 420 425 430
 Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
 435 440 445
 35 Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
 450 455 460
 Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
 465 470 475 480
 Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
 485 490 495
 45 Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
 500 505 510
 Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
 515 520 525
 Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
 530 535 540
 55 Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
 545 550 555 560
 Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
 565 570 575
 60

Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590

Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
5 595 600 605

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

10 Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655

15 Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
20 675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
690 695 700

25 Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735

30 Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
35 755 760 765

Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
770 775 780

40 Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
785 790 795 800

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
805 810 815

45 Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
820 825 830

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp Ala Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
50 835 840 845

Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
850 855 860

55 Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
885 890 895

60

Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
 900 905 910
 5 Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
 915 920 925
 Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
 930 935 940
 10 Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
 945 950 955 960
 Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
 965 970 975
 15 Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
 980 985 990
 Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
 995 1000 1005
 20 Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
 1010 1015 1020
 Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
 1025 1030 1035
 Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
 1040 1045 1050
 30 Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
 1055 1060 1065
 Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
 1070 1075 1080
 35 Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
 1085 1090 1095
 Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
 1100 1105 1110
 Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
 1115 1120 1125
 45 Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val
 1130 1135 1140
 Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
 1145 1150 1155
 Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser
 1160 1165 1170
 55 Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys
 1175 1180 1185
 Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu
 1190 1195 1200
 60

	Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly	
	1205 1210 1215	
5	Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val	
	1220 1225 1230	
	Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser	
	1235 1240 1245	
10	Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys	
	1250 1255 1260	
	His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys	
15	1265 1270 1275	
	Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala	
	1280 1285 1290	
20	Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn	
	1295 1300 1305	
	Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala	
	1310 1315 1320	
25	Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser	
	1325 1330 1335	
	Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr	
30	1340 1345 1350	
	Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp	
	1355 1360 1365	
35	Gly Ser Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Asp Gly Ser Pro	
	1370 1375 1380	
	Lys Lys Lys Arg Lys Val Asp Ser Gly	
	1385 1390	
40	<210> 29	
	<211> 4179	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
50	<400> 29	
	auggacaaga aguacagcau cggacuggca aucggaacaa acagcgucgg augggcaguc	60
	aucacagacg aaucacaaggu cccgagcaag aaguucaagg uccugggaaa cacagacaga	120
55	cacagcauca agaagaaccu gaucggagca cugcuguuucg acagcggaga aacagcagaa	180
	gcaacaagac ugaagagaac agcaagaaga agauacacaa gaagaaagaa cagaaucugc	240
	uaccugcagg aaauuuucag caacgaaaug gcaaaggucg acgacagcuu cuuccacaga	300
60		

	cuggaagaaa gcuuccuggu cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc gaucuucgga	360
	aacaucgucg acgaagucgc auaccacgaa aguaacccga caaucuacca ccugagaaaag	420
5	aagcuggucg acagcacaga caaggcagac cugagacuga ucuaccuggc acuggcacac	480
	augaucaagu ucagaggaca cuuccugauc gaaggagacc ugaacccgga caacagcgac	540
10	gucgacaagc uguucaucca gcugguccag acauacaacc agcuguucga agaaaacccg	600
	aucaacgcaa gcggagucga cgcaaaggca auccugagcg caagacugag caagagcaga	660
	agacuggaaa accugaucgc acagcugccg ggagaaaaga agaacggacu guucggaaac	720
15	cugaucgcac ugagccuggg acugacaccg aacuuaaga gcaacuucga ccuggcagaa	780
	gacgcaaagc ugcagcugag caaggacaca uacgacgacg accuggacaa ccugcuggca	840
20	cagaucggag accaguacgc agaccuguuc cuggcagcaa agaaccugag cgacgcaauc	900
	cugcugagcg acauccugag agucaacaca gaaucacaa aggcaccgcu gagcgcaagc	960
	augaucaaga gauacgacga acaccaccag gaccugacac ugcugaaggc acuggucaga	1020
25	cagcagcugc cggaaaagua caaggaaauc uucuucgacc agagcaagaa cggauacgca	1080
	ggauacaucg acggaggagc aagccaggaa gaauucuaca aguucauaa gccgauccug	1140
30	gaaaagaugg acggaacaga agaacugcug gucaagcuga acagagaaga ccugcugaga	1200
	aagcagagaa cauucgacaa cggaagcauc ccgcaccaga uccaccuggg agaacugcac	1260
	gcaauccuga gaagacagga agacuucuac ccguuccuga aggacaacag agaaaagauc	1320
35	gaaaagaucc ugacauucag aaucggcuac uacgucggac cgcuggcaag aggaaacagc	1380
	agauucgcau ggaugacaag aaagagcgaa gaaacaauca caccguggaa cuucgaagaa	1440
40	gucgucgaca agggagcaag cgcacagagc uucaucgaaa gaauagacaaa cuucgacaag	1500
	aaccugccga acgaaaaggu ccugccgaag cacagccugc uguacgaaua cuucacaguc	1560
	uacaacgaac ugacaaaggu caaguacguc acagaaggaa ugagaaagcc ggcauuccug	1620
45	agcggagaac agaagaaggc aaucgucgac cugcuguuca agacaaacag aaaggucaca	1680
	gucaagcagc ugaaggaaga cuacuuaag aagaucgaau gcuucgacag cgucgaaauc	1740
50	agcggagucg aagacagauu caacgcaagc cugggaacau accacgaccu gcugaagauc	1800
	aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgaa gaaaacgaag acauccugga agacaucguc	1860
	cugacacuga cacuguucga agacagagaa augaucgaag aaagacugaa gacauacgca	1920
55	caccuguucg acgacaaggu caugaagcag cugaagagaa gaagauacac aggaugggga	1980
	agacugagca gaaagcugau caacggauc agagacaagc agagcggaaa gacaauccug	2040
60	gacuuccuga agagcgacgg auucgcaaac agaaacuua ugcagcugau ccacgacgac	2100

	agccugacau ucaaggaaga cauccagaag gcacagguca gcggacaggg agacagccug	2160
	cacgaacaca ucgcaaaccu ggcaggaagc ccggcaauca agaagggaau ccugcagaca	2220
5	gucaaggucg ucgacgaacu ggucaagguc augggaagac acaagccgga aaacaucguc	2280
	aucgaaaugg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggac agaagaacag cagagaaaaga	2340
	augaagagaa ucgaagaagg aaucaggaa cugggaagcc agauccugaa ggaacacccg	2400
10	gucgaaaaca cacagcugca gaacgaaaag cuguaccugu acuaccugca gaacggaaga	2460
	gacauguacg ucgaccagga acuggacauc aacagacuga gcgacuacga cgucgacgca	2520
15	aucgucccg agagcuuccu gaaggacgac agcaucgaca acaagguccu gacaagaagc	2580
	gacaagaaca gaggaaagag cgacaacguc ccgagcgaag aagucgucaa gaagaugaag	2640
	aacuacugga gacagcugcu gaacgcaaag cugaucacac agagaaaguu cgacaaccug	2700
20	acaaaggcag agagaggagg acugagcgaa cuggacaagg caggauucau caagagacag	2760
	cuggucgaaa caagacagau cacaagcac gucgacaga uccuggacag cagaaugaac	2820
25	acaaaguacg acgaaaacga caagcugauc agagaaguca aggucaucac acugaagagc	2880
	aagcugguca gcgacuucag aaaggacuuc caguucuaca agguacagaga aaucacaac	2940
	uaccaccag cacacgacgc auaccugaac gcagucgucg gaacagcacu gaucaagaag	3000
30	uaccgaagc uggaagcga auucgucuac ggagacuaca agguacuacga cgucagaaag	3060
	augaucgcaa agagcgaaca ggaaucgga aaggcaacag caaaguacuu cuucuacagc	3120
35	aacaucauga acuucuuaa gacagaaauc acacuggcaa acggagaaau cagaaagaga	3180
	ccgcugaucg aaacaaacgg agaaacagga gaaucgucu gggacaaggg aagagacuuc	3240
	gcaacaguca gaaagguccu gagcaugccg cagguaaca ucgucaagaa gacagaaguc	3300
40	cagacaggag gauucagcaa ggaaagcauc cugccgaaga gaaacagcga caagcugauc	3360
	gcaagaaaga aggacuggga cccgaagaag uacggaggau ucgacagccc gacagucgca	3420
45	uacagcgucc ugguucgucg aaaggucgaa aagggaaaga gcaagaagcu gaagagcguc	3480
	aaggaacugc uggaauacac aaucaggaa agaagcagcu ucgaaaagaa cccgaucgac	3540
	uuccuggaag caaagggava caaggaaguc aagaaggacc ugaucauaa gcugccgaag	3600
50	uacagccugu ucgaacugga aaacggaaga aagagaugc uggcaagcgc aggagaacug	3660
	cagaagggaa acgaacuggc acugccgagc aaguacguca acuuccugua ccuggcaagc	3720
55	cacuacgaaa agcugaaggg aagcccgga gacaacgaac agaagcagcu guucgucgaa	3780
	cagcacaagc acuaccugga cgaaaucauc gaacagauca gcgaauucag caagagaguc	3840
	auccuggcag acgcaaaccu ggacaagguc cugagcgcau acaacaagca cagagacaag	3900
60		

	ccgaucagag aacaggcaga aaacaуcaуc caccугуuca cacyгacaaa ccugggagca	3960
	ccggcagcau ucaaguacyu cгacacaaca auгcacagaa agagauacac aagcacaaaг	4020
5	gaaguccugg acгcaacacy гауccaccag agcaуcacag гacyгуacгa aacaagaauс	4080
	гaccуgagcc agcygggagg agacгgaagc ggaagcccгa agaagaagag aaaggucгac	4140
10	ggaagcccгa agaagaagag aaaggucгac agcggauag	4179
	<210> 30	
	<211> 4173	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
15	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
20	<400> 30	
	гacaagaau асagcaуcгг acуggcaуc ggaacaaca гcyгcгgaug ggcagucaуc	60
	acagacгaaи аcaaggucc гagcaagaag uucaaggucc ugгgaaacac agacagacac	120
25	agcaуcaaga agaaccуgau cгgagcacyг cyгуuсгaca гcгgagaaac agcagaagca	180
	acaagacyга agagaacagc aagaagaaga uacacaagaa gaaagaacag aaucyгcyac	240
30	cyгcagгaaa ucyuсagcaa cгaaauggca aaggucгacг acagcyuuy ccacagacyг	300
	gaagaaagcy uccuggucгa agaagacaag aagcacгaaa гacaccгgau cyuсгgaaac	360
	aucyгcгacг aagucгcauа ccacгaaaag uaccггacaа ucyaccaccу gagaagaag	420
35	cuggucгaca гcacagacaа ggcagaccуg agacygaуcy accuggcacy ggcacacyug	480
	aucaagyuca gaggacacyu ccуgaуcгaa гgagaccуga acccгgacaа cagcгacгuc	540
40	гacaagcyгу ucauccacy cyuccagaca uacaaccagc uгуuсгaaga aaaccгgaуc	600
	aacгcaagcг gacyгcгacгc aaaggcaуc cyгagcгcaa гacyгagcaa гagcagaaga	660
	cuggaaaacc uгауcгcaca гcyгccггga gaaaagaaga acгgacyгуu cгgaaaccуg	720
45	aucгcacyга gccugggacy гacaccгaac uucaagagca acyуcгaccу ggcagaagac	780
	гcaaagcyгc agcyгagcaa ггacacauac гacгacгacc ugгacaaccу гcyggcacag	840
50	aucгgagacc agyacгcaga ccугуuuccуг гcagcaaaga accуgagcгa cгcaauccуg	900
	cyгagcгaca uccуgagagy caacacagaa aucaaaaгг caccгcyгag cгcaagcaug	960
	aucaagagau acгacгaaca ccaccaggac cyгacacyгc ugaaggcacy ggucagacag	1020
55	cagcyгccгг aaaaуacaа ggaaucyuс uуcгaccaga гcaagaacгг auacгcagga	1080
	uacaуcagcг gaggagcaag ccagggaaga ucyuacaagy ucaucaagcc гаuccuggaa	1140
60	aagauggacг gaacagaaga acyгcyggуc aagcyгаaca гagaagaccу гcyгagaaaг	1200

	cagagaacau ucgacaacgg aagcaucccg caccagaucc accugggaga acugcacgca	1260
5	auccugagaa gacaggaaga cuucuacccg uuccugaagg acaacagaga aaagaucgaa	1320
	aagauccuga cauucagaau cccguacuac gucggaccgc uggcaagagg aaacagcaga	1380
	uucgcaugga ugacaagaaa gagcgaagaa acaaucacac cguggaacu cgaagaaguc	1440
10	gucgacaagg gagcaagcgc acagagcuuc aucgaaagaa ugacaaacu cgacaagaac	1500
	cugccgaacg aaaagguccu gccgaagcac agccugcugu acgaauacu cacagucuac	1560
15	aacgaacuga caaaggucua guacgucaca gaaggaauga gaaagccggc auuccugagc	1620
	ggagaacaga agaaggcaau cgucgaccug cuguucaaga caaacagaaa ggucacaguc	1680
	aagcagcuga aggaagacua cuucaagaag aucgaaugcu ucgacagcgu cgaaucagc	1740
20	ggagucgaag acagauuca cgcaagccug ggaacauacc acgaccugcu gaagaucauc	1800
	aaggacaagg acuuccugga caacgaagaa aacgaagaca uccuggaaga caucguccug	1860
	acacugacac uguucgaaga cagagaaaug aucgaagaaa gacugaagac auacgcacac	1920
25	cuguucgacg acaaggucua gaagcagcug aagagaagaa gauacacagg auggggaaga	1980
	cugagcagaa agcugaucaa cggaucaga gacaagcaga gcggaagac aauccuggac	2040
30	uuccugaaga gcgacggauu cgcaaacaga aacucaugc agcugaucca cgacgacagc	2100
	cugacauuca aggaagacau ccagaaggca caggucagcg gacagggaga cagccugcac	2160
	gaacacaucg caaaccuggc aggaagccc gcaaucaaga agggaauccu gcagacaguc	2220
35	aaggucgucg acgaacuggu caaggucaug ggaagacaca agccggaaaa caucgucauc	2280
	gaaauggcaa gagaaaacca gacaacacag aaggagcaga agaacagcag agaaagaug	2340
40	aagagaaucg aagaaggaau caaggaacug ggaagccaga uccugaagga acaccgguc	2400
	gaaaacacac agcugcagaa cgaaaagcug uaccuguacu accugcagaa cggaagagac	2460
	auguacgucg accaggaacu ggacaucaac agacugagcg acuacgacgu cgacgcaauc	2520
45	guccgcaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca agguccugac aagaagcgac	2580
	aagaacagag gaaagagcga caacguccc agcgaagaag ucgucaagaa gaugaagaac	2640
50	uacuggagac agcugcugaa cgcaaagcug aucacacaga gaaaguucga caaccugaca	2700
	aaggcagaga gaggaggacu gagcgaacug gacaaggcag gauucauca gagacagcug	2760
	gucgaaacaa gacagaucac aaagcacguc gcacagaucc uggacagcag aaugaacaca	2820
55	aaguacgacg aaaacgacaa gcugaucaga gaagucaagg ucaucacacu gaagagcaag	2880
	cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaagg ucagagaaau caacaacuac	2940
60	caccacgcac acgacgcaua ccugaacgca gucugcggaa cagcacugau caagaaguac	3000

	ccgaagcugg aaagcgaauu cguciacgga gacuacaagg uciacgacgu cagaaagaug	3060
5	aucgcaaaga gcgaacagga aaucggaaag gcaacagcaa aguaciucuu cuacagcaac	3120
	ausaugaacu uciucaagac agaaaucaca cuggcaaacg gagaaaucag aaagagaccg	3180
	cugaucgaaa caaacggaga aacaggagaa aucgucuggg acaagggaag agaciucgca	3240
10	acagucagaa agguccugag caugccgcag gucaacaucg ucaagaagac agaaguccag	3300
	acaggaggau ucagcaagga aagcauccug ccgaagagaa acagcgacaa gcugaucgca	3360
	agaaagaagg acugggaccc gaagaaguac ggaggauucg acagcccgac agucgcuiac	3420
15	agcguccugg ucgucgcaaa ggucgaaaag ggaagagca agaagcugaa gagcgucaag	3480
	gaacugcugg gaaucaaaui cauggaaaga agcagcuucg aaaagaaccc gaucgaciuc	3540
20	cuggaagcaa agggauacaa ggaagucaag aaggaccuga ucaucaagcu gccgaaguac	3600
	agccugiuucg aacuggaaaa cggaagaaag agaaucgugg caagcgcagg agaacugcag	3660
	aagggaacg aacuggcaci gccgagcaag uacgucaacu ucciguaccu ggcaagccac	3720
25	uacgaaaagc ugaagggaag cccggaagac aacgaacaga agcagcuguu cgucgaacag	3780
	cacaagcaci accuggacga aaucaucgaa cagaucagcg aaucagcaa gagagucauc	3840
30	cuggcagacg caaacugga caagguccug agcgcauaca acaagcacag agacaagccg	3900
	aucagagaac aggcagaaaa caucauccac ciguucacac ugacaaaccu gggagcaccg	3960
	gcagcauua aguaciucga cacaacauc gacagaaaga gauacacaag cacaaaggaa	4020
35	guccuggacg caacacugau ccaccagagc aucacaggac uguacgaaac aagaaucgac	4080
	cugagccagc ugaggaggaga cggaagcgga agcccgaaga agaagagaaa ggucgacgga	4140
40	agcccgaaga agaagagaaa ggucgacagc gga	4173
	<210> 31	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
50	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний олігонуклеотид»	
	<400> 31	
	taatacgact cactata	17
55	<210> 32	
	<211> 50	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
60	<400> 32	

	acatttgctt ctgacacaac tgtgttcaact agcaacctca aacagacacc	50
	<210> 33	
	<211> 132	
5	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 33	
10	gctcgcttct ttgctgtcca atttctatta aagggtcctt tgttcctaa gtccaactac	60
	taaactgggg gatattatga agggccttga gcatctggat tctgcctaataaaaaacatt	120
	tattttcatt gc	132
15	<210> 34	
	<211> 66	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 34	
	cataaacctt ggcgcgctcg cggcccggca ctctctggt cccacagac tcagagagaa	60
	cccacc	66
25	<210> 35	
	<211> 110	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 35	
	gctggagcct cgggtggccat gcttcttggc ccttgggcct cccccagcc cctcctcccc	60
	ttctgcacc cgtacccccg tggcttttga ataaagtctg agtgggcggc	110
35	<210> 36	
	<211> 29	
	<212> ДНК	
	<213> Xenopus laevis	
40	<400> 36	
	aagctcagaa taaacgctca actttggcc	29
	<210> 37	
	<211> 130	
45	<212> ДНК	
	<213> Xenopus laevis	
	<400> 37	
50	accagcctca agaacaccg aatggagtct ctaagctaca taataccaac ttacacttta	60
	caaaatgttg tccccaaaa ttagccatt cgtatctgct cctaataaaa agaaagttc	120
	ttcacattct	130
55	<210> 38	
	<211> 27	
	<212> ДНК	
	<213> Bos sp.	
60	<400> 38	

cagggctctg tggacagctc accagct 27

<210> 39
 <211> 102
 5 <212> ДНК
 <213> Bos sp.

<400> 39
 ttgccagcca tctgtgttt gccctcccc cgtgccttcc ttgacctgg aaggtgccac 60
 10 tccactgtc cttcctaataaaaatgagga aattgcatcg ca 102

<210> 40
 <211> 93
 15 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<400> 40
 gctgccttct gcgggggcttg cctctggcc atgcccttct tctctcctt gcacctgtac 60
 20 ctcttggtct ttgaataaag cctgagtagg aag 93

<210> 41
 <211> 61
 25 <212> ДНК
 <213> Невідомо

<220>
 <221> джерело
 30 <223> /примітка=«Опис невідомого:
 послідовність HSD17B4 5' UTR»

<400> 41
 tcccgcatgc ggcgtccagc ggctctgctt gttcgtgtgt gtgtcgttgc aggccttatt 60
 35 c 61

<210> 42
 <211> 100
 40 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 45 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид»

<220>
 <221> модифікована_основа
 50 <222> (1)..(3)
 <223> 2'-О-метил модифікований

<220>
 <221> інша_ознака
 55 <222> (1)..(4)
 <223> фосфоротіоатний зв'язок

<220>
 <221> модифікована_основа
 60 <222> (29)..(40)

<223> 2'-О-метил модифікований

<220>
<221> модифікована_основа
5 <222> (69)..(100)
<223> 2'-О-метил модифікований

<220>
<221> інша_ознака
10 <222> (97)..(100)
<223> фосфоротіоатний зв'язок

<400> 42
15 uиасagссас gисиасagса гуиuiиagagс uаgаааиagс аагуиааааи аaggсиagис 60
сгуииаусаас ииgааааагу ggcaccсgагу сggugсиuiи 100

<210> 43
<211> 4411
20 <212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
25 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид»

<400> 43
30 gggтccсgса gтcggсgtcc агсggгctгt cttgtтcгtг tgtgtгtсгt tгcaggсctт 60
attсggatcc gccaccatgg асааgаagта cagcatсgga ctggacatсg гаасааасag 120
сgtсggatgg gсagтcatca cagacgaata caaggтccсg агсааgаagt тсаaggтсct 180
35 gggааacаса gacagacаса gcatcaagаа гаacctgatс ggagcactгс tgtтсgacag 240
сggаgаааса gсagаagсаа саagactгаа gаgаacagса аgааgаagat acасааgаag 300
ааgааacаgа аттгctacc тгсaggааат ctтсgасаас gааатggсаа агgtсgacга 360
40 cagctтctтc cacagactgg аgаааagctт cctggтсgаа гаagасааgа агсacгаааg 420
acaccсgatс ттсggаааса тсgtсgacга агтсgcatac cаcгааааgt accсgааат 480
45 ctaccacctг agаааgааgс тggтсgacag cacagасааg gсagacctгa gactgatcta 540
cctggcactг gсacacatгa тсаagtтcag агgacactтc ctgatсgааg gagacctгaа 600
cccгgасаас агсgacгтсg асаagctгтt catccagctг gtccagacat асаaccagct 660
50 gттсgааgаа аaccсgatca acгсааgсgg агтсgacгса аaggcaatcc тgagсgсааg 720
actгagсааg агсаgааgac тggаааacct gatсgсacag ctгccgggгag ааааgааgаа 780
55 сggactгтtс ggааacctгa тсgсactгag cctgggactг acaccgаact тсааgаgсаа 840
ctтсgacctг gсаgааgacг сааagctгca gctгagсааg gacacataсg acгacгacct 900
ggасаacctг ctggсacаgа тсggagacca gtacгсagac ctгтtсctгg cagсаааgаа 960
60

cctgagcgac gcaatcctgc tgagcgacat cctgagagtc aacacagaaa tcacaaaggc 1020
accgctgagc gcaagcatga tcaagagata cgacgaacac caccaggacc tgacactgct 1080
5 gaaggcactg gtcagacagc agctgccgga aaagtacaag gaaatcttct tcgaccagag 1140
caagaacgga tacgcaggat acatcgacgg aggagcaagc caggaagaat tctacaagtt 1200
catcaagccg atcctggaaa agatggacgg aacagaagaa ctgctgggtca agctgaacag 1260
10 agaagacctg ctgagaaaag agagaacatt cgacaacgga agcatcccg accagatcca 1320
cctgggagaa ctgcacgcaa tcttgagaag acaggaagac ttctaccgt tctgaagga 1380
15 caacagagaa aagatcgaaa agatcctgac attcagaatc cgtactacg tcggaccgct 1440
ggcaagagga aacagcagat tcgcatggat gacaagaaag agcgaagaaa caatcacacc 1500
gtggaacttc gaagaagtgc tcgacaaggg agcaagcgca cagagcttca tcgaaagaat 1560
20 gacaaacttc gacaagaacc tgccgaacga aaaggtcctg ccgaagcaca gcctgctgta 1620
cgaatacttc acagtctaca acgaactgac aaaggtcaag tacgtcacag aaggaatgag 1680
25 aaagccggca ttctgagcg gagaacagaa gaaggcaatc gtcgacctgc tgtcaagac 1740
aaacagaaaag gtcacagtca agcagctgaa ggaagactac ttcaagaaga tcgaatgctt 1800
cgacagcgtc gaaatcagcg gagtcaaga cagattcaac gcaagcctgg gaacatacca 1860
30 cgacctgctg aagatcatca aggacaagga ctctctggac aacgaagaaa acgaagacat 1920
cctggaagac atcgctctga cactgacact gttcgaagac agagaaatga tcgaagaaag 1980
35 actgaagaca tacgcacacc tgttcgacga caaggtcatg aagcagctga agagaagaag 2040
atacacagga tggggaagac tgagcagaaa gctgatcaac ggaatcagag acaagcagag 2100
cgaaagaca atcctggact tctgaagag cgacggattc gcaaacagaa acttcatgca 2160
40 gctgatccac gacgacagcc tgacattcaa ggaagacatc cagaaggcac aggtcagcgg 2220
acagggagac agcctgcacg aacacatcg aaacctggca ggaagcccgg caatcaagaa 2280
45 gggaatcctg cagacagtca aggtcgtcga cgaactggc aaggtcatgg gaagacacaa 2340
gccggaaaac atcgatcatg aaatggcaag agaaaaccag acaacacaga agggacagaa 2400
gaacagcaga gaaagaatga agagaatcga agaaggaatc aaggaactgg gaagccagat 2460
50 cctgaaggaa cccccggtcg aaaacacaca gctgcagaac gaaaagctgt acctgtacta 2520
cctgcagaac ggaagagaca tgtacgtcga ccaggaactg gacatcaaca gactgagcga 2580
55 ctacgacgtc gaccacatcg tccgcagag ctctctgaag gacgacagca tcgacaacaa 2640
ggtcctgaca agaagcgaca agaacagagg aaagagcgac aacgtcccga gcgaagaagt 2700
60 cgtcaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gcaaagctga tcacacagag 2760

aaagttcgac aacctgacaa aggcagagag aggaggactg agcgaactgg acaaggcagg 2820
 attcatcaag agacagctgg tcgaaacaag acagatcaca aagcacgtcg cacagatcct 2880
 5 ggacagcaga atgaacacaa agtacgacga aaacgacaag ctgatcagag aagtcaaggt 2940
 catcacactg aagagcaagc tggtcagcga cttcagaaaag gacttccagt tctacaaggt 3000
 cagagaaatc aacaactacc accacgcaca cgacgcatac ctgaacgcag tcgtcggaac 3060
 10 agcactgac aagaagtacc cgaagctgga aagcgaattc gtctacggag actacaaggt 3120
 ctacgacgtc agaaagatga tcgcaaagag cgaacaggaa atcgaaaagg caacagcaaa 3180
 15 gtacttcttc tacagcaaca tcatgaactt cttcaagaca gaaatcacac tggcaaacgg 3240
 agaaatcaga aagagaccgc tgatcgaaac aaacggagaa acaggagaaa tcgtctggga 3300
 caagggaaga gacttcgcaa cagtcagaaa ggtcctgagc atgccgcagg tcaacatcgt 3360
 20 caagaagaca gaagtccaga caggaggatt cagcaaggaa agcatcctgc cgaagagaaa 3420
 cagcgacaag ctgatcgcaa gaaagaagga ctgggacccg aagaagtacg gaggattcga 3480
 25 cagcccgaca gtcgcataca gcgtcctggt cgtcgcaaag gtcgaaaagg gaaagagcaa 3540
 gaagctgaag agcgtcaagg aactgctggg aatcacatc atggaaagaa gcagcttca 3600
 aaagaacccg atcgacttcc tggaagcaaa gggatacaag gaagtcaaga aggacctgat 3660
 30 catcaagctg ccgaagtaca gcctgttca actggaaaac ggaagaaaga gaatgctggc 3720
 aagcgcagga gaactgcaga agggaaacga actggcactg ccgagcaagt acgtcaactt 3780
 35 cctgtacctg gcaagccact acgaaaagct gaagggaagc ccggaagaca acgaacagaa 3840
 gcagctgttc gtcgaacagc acaagcacta cctggacgaa atcatcgaac agatcagcga 3900
 attcagcaag agagtcattc tggcagacgc aaacctggac aaggtcctga gcgcatacaa 3960
 40 caagcacaga gacaagccga tcagagaaca ggcagaaaac atcatccacc tgttcacact 4020
 gacaaacctg ggagcaccgg cagcattcaa gtacttcgac acaacaatcg acagaaagag 4080
 45 atacacaagc acaaaggaag tcctggacgc aacactgac caccagagca tcacaggact 4140
 gtacgaaaca agaatcgacc tgagccagct gggaggagac ggaggaggaa gcccgaagaa 4200
 gaagagaaag gtctagctag ccattcacatt taaaagcatc tcagcctacc atgagaataa 4260
 50 gagaaagaaa atgaagatca atagcttatt catctctttt tcttttctgt tgggtgaaag 4320
 ccaacaccct gtctaaaaaa cataaattc ttaaatcatt ttgcctcttt tctctgtgct 4380
 55 tcaattaata aaaaatggaa agaacctcga g 4411

<210> 44

<211> 4405

<212> ДНК

60 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид»

5

<400> 44

gggtcccgca gtcggcgctcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60

10 attcggtacc atggacaaga agtacagcat cggactggac atcggaacaa acagcgtcgg 120

atgggcagtc atcacagacg aatacaaggt cccgagcaag aagttcaagg tcttgggaaa 180

15 cacagacaga cacagcatca agaagaacct gatcggagca ctgctgttcg acagcggaga 240

aacagcagaa gcaacaagac tgaagagaac agcaagaaga agatacaca gaagaaagaa 300

cagaatctgc tacctgcagg aaatcttcag caacgaaatg gcaaaggctg acgacagctt 360

20 ctccacaga ctggaagaaa gcttcttgtt cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc 420

gatcttcgga aacatcgtcg acgaagtcgc ataccacgaa aagtaccgga caatctacca 480

25 cctgagaaag aagctggctg acagcacaga caaggcagac ctgagactga tctacctggc 540

actggcacac atgatcaagt tcagaggaca ctctctgac gaaggagacc tgaacccgga 600

caacagcgac gtgcacaagc tgttcacca gctgggccag acatacaacc agctgttcga 660

30 agaaaacccg atcaacgcaa gcggagtcga cgcaaaggca atctgagcgc caagactgag 720

caagagcaga agactggaaa acctgatcgc acagctgccg ggagaaaaga agaaccggact 780

gttcggaaac ctgatcgac tgagcctggg actgacaccg aacttcaaga gcaacttcga 840

35 cctggcagaa gacgcaaagc tgcagctgag caaggacaca tacgacgacg acctggacaa 900

cctgtggca cagatcggag accagtacgc agacctgttc ctggcagcaa agaacctgag 960

40 cgacgcaatc ctgtgagcgc acatcctgag agtcaacaca gaaatcaca aggaccgct 1020

gagcgcaagc atgatcaaga gatacgacga acaccaccag gacctgacac tctgaaggc 1080

actggtcaga cagcagctgc cggaaaagta caaggaaatc ttcttcgacc agagcaagaa 1140

45 cggatacgca ggatacatg acggaggagc aagccaggaa gaattctaca agttcatcaa 1200

gccgatcctg gaaaagatgg acggaacaga agaactgctg gtcaagctga acagagaaga 1260

50 cctgtctgaga aagcagagaa cattcgacaa cggaagcatc ccgcaccaga tcacacctggg 1320

agaactgcac gcaatcctga gaagacagga agactctac ccgttcctga aggacaacag 1380

agaaaagatc gaaaagatcc tgacattcag aatcccgtac tacgtcggac cgctggcaag 1440

55 aggaaacagc agattcgcac ggatgacaag aaagagcgaa gaaacaatca caccgtggaa 1500

cttcgaagaa gtcgtcgaca agggagcaag cgcacagagc ttcatcgaaa gaatgacaaa 1560

60 cttcgacaag aacctgccga acgaaaaggt cctgccgaag cacagcctgc tgtacgaata 1620

cttcacagtc tacaacgaac tgacaaaggt caagtacgtc acagaaggaa tgagaaagcc 1680
5 ggcattcctg agcggagaac agaagaaggc aatcgtcgac ctgctgttca agacaaacag 1740
aaaggtcaca gtcaagcagc tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gttcgcagag 1800
cgtcgaaatc agcggagtcg aagacagatt caacgcaagc ctgggaacat accacgacct 1860
10 gctgaagatc atcaaggaca aggacttctt ggacaacgaa gaaaacgaag acatcctgga 1920
agacatcgtc ctgacactga cactgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagactgaa 1980
gacatacgca cacctgttcg acgacaaggt catgaagcag ctgaagagaa gaagatacac 2040
15 aggatgggga agactgagca gaaagctgat caacggaatc agagacaagc agagcggaaa 2100
gacaatcctg gacttctga agagcgacgg attcgcaaac agaaacttca tgcagctgat 2160
20 ccacgacgac agcctgacat tcaaggaaga catccagaag gcacaggta gcgacaggg 2220
agacagcctg cacgaacaca tcgcaaacct ggcaggaagc ccggcaatca agaagggaat 2280
cctgcagaca gtcaaggctg tcgacgaact ggtcaaggct atgggaagac acaagccgga 2340
25 aaacatcgtc atcgaaatgg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggaac agaagaacag 2400
cagagaaaga atgaagagaa tcgaagaagg aatcaaggaa ctgggaagcc agatcctgaa 2460
30 ggaacacccg gtcgaaaaca cacagctgca gaacgaaaag ctgtacctgt actacctgca 2520
gaacggaaga gacatgtacg tcgaccagga actggacatc aacagactga gcgactacga 2580
cgtcgaccac atcgccccg agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaaggtcct 2640
35 gacaagaagc gacaagaaca gaggaagag cgacaacgtc ccgagcgaag aagtcgtcaa 2700
gaagatgaag aactactgga gacagctgct gaacgcaaag ctgatcacac agagaaagtt 2760
40 cgacaacctg acaaaggcag agagaggagg actgagcgaa ctggacaagg caggattcat 2820
caagagacag ctggctgaaa caagacagat cacaagcac gtcgcacaga tcctggacag 2880
cagaatgaac acaaagtacg acgaaaacga caagctgac agagaagtca aggtcatcac 2940
45 actgaagagc aagctgtgca gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtcagaga 3000
aatcaacaac taccaccacg cacacgacgc atacctgaac gcagtcgtcg gaacagcact 3060
50 gatcaagaag taccgaagc tggaaagcga attcgtctac ggagactaca aggtctacga 3120
cgtcagaaag atgatcgcaa agagcgaaca ggaaatcgga aaggcaacag caaagtactt 3180
cttctacagc aacatcatga acttcttcaa gacagaaatc aactggcaa acggagaaat 3240
55 cagaaagaga ccgctgatcg aaacaacgg agaaacagga gaaatcgtct gggacaaggg 3300
aagagacttc gcaacagtca gaaaggtcct gagcatgccg caggtcaaca tcgtcaagaa 3360
60 gacagaagtc cagacaggag gattcagcaa ggaaagcatc ctgccgaaga gaaacagcga 3420

caagctgac gcaagaaaga aggactggga cccgaagaag tacggaggat tcgacagccc 3480
 gacagtcgca tacagcgtcc tggctcgtcg aaaggctgaa aagggaaga gcaagaagct 3540
 5 gaagagcgtc aaggaactgc tgggaatcac aatcatggaa agaagcagct tcgaaaagaa 3600
 cccgatcgac ttcttgaag caaagggata caaggaagtc aagaaggacc tgatcatcaa 3660
 10 gctgccgaag tacagcctgt tcgaactgga aaacggaaga aagagaatgc tggcaagcgc 3720
 aggagaactg cagaagggaa acgaactggc actgccgagc aagtacgtca acttctgtta 3780
 cctggcaagc cactacgaaa agctgaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagct 3840
 15 gtctcgtcaa cagcacaagc actacctgga cgaaatcatic gaacagatca gcaattcag 3900
 caagagagtc atcctggcag acgcaaacct ggacaaggtc ctgagcgcac acaacaagca 3960
 20 cagagacaag ccgatcagag aacaggcaga aaacatcatic cacctgttca cactgacaaa 4020
 cctggggagca ccggcagcat tcaagtactt cgacacaaca atcgacagaa agagatacac 4080
 aagcacaaaag gaagtcttgg acgcaacact gatccaccag agcatcacag gactgtacga 4140
 25 aacaagaatc gacctgagcc agctgggagg agacggagga ggaagcccgaa agaagaagag 4200
 aaaggcttag ctagccatca catttaaaag catctcagcc taccatgaga ataagagaaa 4260
 30 gaaaatgaag atcaatagct tattcatctc ttttctttt tcgttggtgt aaagccaaca 4320
 ccctgtctaa aaaacataaa ttctttaat cattttgcct ctttctctg tgcttcaatt 4380
 aataaaaaat ggaaagaacc tcgag 4405
 35 <210> 45
 <211> 4188
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 40 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид»
 45 <400> 45
 atggataaga agtactcgat cgggctggat atcggaacta attccgtggg ttgggcagtg 60
 atcacggatg aatacaaatg gccgtccaag aagttcaagg tctgggggaa caccgataga 120
 50 cacagcatca agaagaatct catcgagacc ctgctgtttg actccggcga aaccgcagaa 180
 gcgaccggc tcaaacgtac cgcgaggcga cgtacaccc gccggaagaa tcgcatctgc 240
 55 tatctgcaag aaatctttc gaacgaaatg gcaaaggtgg acgacagctt ctccaccgc 300
 ctggaagaat ctttctgtt ggaggaggac aagaagcatg aacggcatcc tatctttgga 360
 aacatcgtgg acgaagtggc gtaccacgaa aagtaccgga ccatctacca tctgcggaag 420
 60

aagttggttg actcaactga caaggccgac ctgagattga tctacttggc cctcgcccat 480
 atgatcaaat tccgcgga caattctgac gaaggcgac tgaacctga taactccgac 540
 5 gtggataagc tgtcattca actggtgcag acctacaacc aactgttca agaaaacca 600
 atcaatgcca gcggcgctga tgccaaggcc atcctgtccg cccggctgtc gaagtcgagg 660
 cgctcgaaa acctgatgc acagctgcc ggagagaaga agaacggact ttctggcaac 720
 10 ttgatcgctc tctactggg actcactccc aattcaagt ccaatttga cctggccgag 780
 gagcggaagc tgcaactctc aaaggacacc tacgacgacg acttgacaa ttgtctggca 840
 15 caaattggcg atcagtacgc ggtatgttc ctgcccga agaaccttc ggacgcaatc 900
 ttgtgtccg atatctgcg cgtgaacacc gaaataacca aagcgccgtc tagcgccctg 960
 atgattaagc ggtacgacga gcatcaccag gatctacgc tgcataaagc gctctgaga 1020
 20 cagcaactgc ctgaaaagta caaggagatt ttctcgacc agtccaagaa tgggtacgca 1080
 ggggtacatg atggaggcgc cagccaggaa gagttctata agttcatcaa gccaatcctg 1140
 25 gaaaagatgg acggaaccga agaactgctg gtcaagctga acagggagga tctgtccgc 1200
 aaacagagaa ccttgacaa cggaagcatt ccacaccaga tcatctggg tgagctgcac 1260
 gccatcttc gcgcccagga ggactttac ccattctca aggacaaccg ggaaaagatc 1320
 30 gagaaaattc tgacgtccg catcccgat tacgtgggc cactggcgc cggcaattcg 1380
 cgcttcgct ggatgactag aaaatcagag gaaaccatca ctcttgga ttctgaggaa 1440
 35 gttgtggata agggagctc ggcacaatcc ttatcgaac gaatgacaa ctctgacaag 1500
 aatctccaa acgagaagg gcttctaag cacagcctc ttacgaata ctactgtc 1560
 tacaacgaac tgactaaagt gaaatacgt actgaaggaa tgaggaagcc ggccttctg 1620
 40 agcggagaac agaagaaagc gattgtgat ctgctgtca agaccaaccg caaggtgacc 1680
 gtcaagcagc taaagagga ctactcaag aagatcgagt gttcgactc agtgaaatc 1740
 45 agcggagtgg aggacagatt caacgctc ctgggaacct atcatgatc cctgaagatc 1800
 atcaaggaca aggacttct tgacaacgag gagaacgagg acatcctga agatctgc 1860
 ctgacctga ccttttca ggatcgcgag atgatcagg agaggctaa gacctacgt 1920
 50 catctctcg acgataagg catgaaacaa ctcaagcgc gccggtacac tgggtggggc 1980
 cgctctccc gcaagctgat caacggtatt cgcgataaac agagcggtaa aactatcctg 2040
 55 gatttctca aatcgatgg ctctgctaat cgtaactca tgcagttgat ccacgacgac 2100
 agcctgacct ttaaggagga catccagaaa gcacaagtga gcggacagg agactcactc 2160
 catgaacaca tcgcaatct ggccggttc cggcgatta agaagggaat cctgcaaact 2220
 60

gtgaaggtagg tggacgagct ggtgaaggtc atgggacggc acaaaccgga gaatacgtg 2280
attgaaatgg cccgagaaaa ccagactacc cagaagggcc agaagaactc ccgcaaagg 2340
5 atgaagcggg tgaagaagg aatcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa agagcaccgg 2400
gtggaaaaca cgcagctgca gaacgagaag ctctacctgt actatttga aaatggacgg 2460
gacatgtacg tggaccaaga gctggacatc aatcggttgt ctgattacga cgtggaccac 2520
10 atcgtccac agtccttct gaaggatgac tccatcgata acaagggtgt gactcgcagc 2580
gacaagaaca gaggggaagtc agataatgtg ccatcggagg aggtcgtgaa gaagatgaag 2640
15 aattactggc ggcagctcct gaatgcgaag ctgattacc agagaaagt tgacaatctc 2700
actaaagccg agcgcggcgg actctcagag ctggataagg ctggattcat caaacggcag 2760
ctggctgaga ctggcagat taccaagcac gtggcgaga tctggactc ccgcatgaac 2820
20 actaaatacg acgagaacga taagctcatc cgggaagtga aggtgattac cctgaaaagc 2880
aaacttgtgt cggacttctg gaaggacttt cagttttaca aagtgaaga aatcaacaac 2940
25 taccatcacg cgcatgacgc atacctcaac gctgtggtcg gcaccgccct gatcaagaag 3000
taccctaac ttgaatcgga gtttgttac ggagactaca aggtctacga cgtgaggaag 3060
atgatagcca agtccgaaca ggaaatcggg aaagcaactg cgaaatactt ctttactca 3120
30 aacatcatga acttctcaa gactgaaatt acgctggcca atggagaaat caggaagagg 3180
ccactgatcg aaactaacgg agaaacgggc gaaatcgtgt gggacaaggg cagggacttc 3240
35 gcaactgttc gcaaagtgt ctctatgcc caagtcaata ttgtgaaga aaccgaagtg 3300
caaaccggcg gatttcaaa ggaatcgat ccccaaaga gaaatagcga caagctcatt 3360
gcacgcaaga aagactggga cccgaagaag tacggaggat tcgattcgcc gactgtcgca 3420
40 tactccgtcc tcgtgtggc caaggtggag aagggaaga gcaagaagct caaatccgtc 3480
aaagagctgc tggggattac catcatgga cgtcctctg tcgagaaga cccgattgat 3540
45 ttctggagg cgaagggtta caaggagggt aagaaggatc tgatcatcaa actgcccaag 3600
tactactgt tcgaactgga aaatggtcgg aagcgcatgc tggcttcggc cggagaactc 3660
cagaaaggaa atgagctggc ctgcctagc aagtacgtca acttctcta tctgtctcg 3720
50 cactacgaga aactcaaagg gtcaccggaa gataacgaac agaagcagct ttctgtggag 3780
cagcacaagc attatctgga tgaaatcatc gaacaaatct ccgagtttc aaagcgcgtg 3840
55 atcctcgccg acgccaacct cgacaaagtc ctgtcggcct acaataagca tagagataag 3900
ccgatcagag aacaggccga gaacattatc cactgttca cctgactaa cctgggagct 3960
ccagccgcct tcaagtactt cgatactact atcgaccgca aaagatacac gtccaccaag 4020
60

gaagttctgg acgcgaccct gatccacca agcatcactg gactctacga aactaggatc 4080

gatctgtcgc agctgggtgg cgatgggtgg ggtggatcct acccatacga cgtgcctgac 4140

5 tacgcctccg gaggtggtgg cccaagaag aaacggaagg tgtgatag 4188

<210> 46
<211> 4459
<212> ДНК
10 <213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
15 полінуклеотид»

<400> 46
gggtcccgca gtcggcgtcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60

20 attcgatct gccaccatgg ataagaagta ctgatcggg ctggatatcg gaactaatc 120

cgtgggttgg gcagtatca cggatgaata caaagtgccg tccaagaagt tcaaggtcct 180

ggggaacacc gatagacaca gcatcaagaa gaatctcatc ggagccctgc tgttgactc 240

25 cggcgaaacc gcagaagcga cccggctcaa acgtaccgag aggcgacgct acaccggcg 300

gaagaatcgc atctgctatc tgcaagaaat ctttcgaac gaaatggcaa aggtggacga 360

30 cagctcttc caccgcctgg aagaatctt cctgggtggag gaggacaaga agcatgaacg 420

gcatcctatc ttggaaaca tcgtggacga agtggcgtac cacgaaaagt acccgaccat 480

ctaccatctg cggaagaagt tggttgactc aactgacaag gccgacctca gattgatcta 540

35 cttggccctc gcccatatga tcaaattccg cggacacttc ctgatcgaag gcgatctgaa 600

ccctgataac tccgacgtgg ataagctgtt cattcaactg gtgcagacct acaaccaact 660

40 gttcgaagaa aaccaatca atgccagcgg cgtcgatgcc aaggccatcc tgtccgccg 720

gctgtcgaag tcgcggcgcc tcgaaaacct gatcgacag ctgccgggag agaagaagaa 780

cggactttc ggcaactga tcgtctctc actgggactc actcccaatt tcaagtcaa 840

45 tttgacctg gccgaggacg cgaagctgca actctcaaag gacacctacg acgacgactt 900

ggacaatttg ctggcacaaa ttggcgatca gtacgcggat ctgttccttg ccgctaagaa 960

50 ccttcggac gcaatcttc tgtccgatat cctgcgctg aacaccgaaa taaccaaagc 1020

gccgcttagc gcctcgatga ttaagcggta cgacgagcat caccaggatc tcacgtgct 1080

caaagcgctc gtgagacagc aactgcctga aaagtacaag gagattttct tcgaccagtc 1140

55 caagaatggg tacgcaggtt acatcgatgg aggcgccagc caggaagagt tctataagtt 1200

catcaagcca atcctgaaa agatggacgg aaccgaagaa ctgctgtgta agctgaacag 1260

60 ggaggatctg ctccgaaac agagaacct tgacaacgga agcattccac accagatcca 1320

tctgggtgag ctgcacgcc tcttgcggcg ccaggaggac tttacccat tctcaagga 1380

5 caaccgggaa aagatcgaga aaattctgac gtccgcac ccgtattacg tgggccact 1440

ggcgcgcggc aattcgcgt tgcgtggat gactagaaaa tcagaggaaa ccatcactcc 1500

ttggaattc gaggaagttg tggataaggg agcttcggca caatcctca tcgaacgaat 1560

10 gaccaactc gacaagaatc tcccaaacga gaaggtgctt cctaagcaca gctccttta 1620

cgaatactc actgtctaca acgaactgac taaagtgaaa tacgttactg aaggaatgag 1680

gaagccggcc ttctgagcg gagaacagaa gaaagcgatt gtcgatctgc tgtcaagac 1740

15 caaccgcaag gtgaccgtca agcagcttaa agaggactac tcaagaaga tcgagtgtt 1800

cgactcagt gaaatcagcg gagtggagga cagattcaac gcttcgctgg gaacctatca 1860

20 tgatctctg aagatcatca aggacaagga ctctctgac aacgaggaga acgaggacat 1920

cctggaagat atcgtctga ccttgaccct ttctgaggat cgcgagatga tcgaggagag 1980

gcttaagacc tacgtctac tcttcgacga taaggctatg aaacaactca agcgcgcccg 2040

25 gtactactgt tggggccgcc tctccgcaa gctgatcaac ggtattcgcg ataaacagag 2100

cggtaaaact atctggatt tctcaaact ggatggctc gtaaatcga actcatgca 2160

30 gttgatccac gacgacagcc tgaccttaa ggaggacac cagaaagcac aagtgcgcg 2220

acaggagac tactccatg aacacatgc gaatctggc ggttcgccg cgattaagaa 2280

gggaatcctg caaactgtga aggtggtgga cgagctggtg aaggtcatgg gacggcaca 2340

35 accggagaat atcgtgattg aaatggccc agaaaaccag actaccaga agggccagaa 2400

gaactccgc gaaaggatga agcggatcga agaaggaatc aaggagctgg gcagccagat 2460

40 cctgaaagag caccgggtg aaaacacgca gctgcagaac gagaagctt acctgtacta 2520

tttgcaaat ggacgggaca gtacgtgga ccaagagctg gacatcaatc ggtgtctga 2580

ttacgacgtg gaccacatg ttccacagtc cttctgaag gatgactca tcgataacaa 2640

45 ggtgttgact cgcagcgaca agaacagagg gaagtcagat aatgtgcat cgaggaggt 2700

cgtgaagaag atgaagaatt actggcgga gctcctgaat gcgaagctga ttaccagag 2760

50 aaagttgac aatctacta aagccgagcg cggcggactc tcagagctgg ataaggctgg 2820

attcatcaa cggcagctgg tcgagactc gcagattacc aagcacgtgg cgcagatcct 2880

ggactccgc atgaacacta aatacgacga gaacgataag ctatccggg aagtgaaggt 2940

55 gattaccctg aaaagcaaac ttgtgcgga ctttcggaag gactttcagt ttacaaagt 3000

gagagaaatc aacaactacc atcacgcga tgacgcatac ctcaacgctg tggtcggcac 3060

60 cgccctgatc aagaagtacc ctacttga atcggagtt gtgtacggag actacaaggt 3120

ctacgacgtg aggaagatga tagccaagtc cgaacaggaa atcgggaaag caactgcaa 3180
 atactcttt tactcaaaca tcatgaactt cttaagact gaaattacgc tggccaatgg 3240
 5 agaaatcagg aagaggccac tgatcgaaac taacggagaa acgggcgaaa tcgtgtggga 3300
 caagggcagg gacttcgcaa ctgttcgcaa agtgctctct atgccgcaag tcaatattgt 3360
 10 gaagaaaacc gaagtcaaaa ccggcggatt ttcaaaggaa tcgatcctcc caaagagaaa 3420
 tagcgacaag ctattgcac gcaagaaaga ctgggacccg aagaagtacg gaggattcga 3480
 ttcgccgact gtcgcatact ccgtcctcgt ggtggccaag gtggagaagg gaaagagcaa 3540
 15 gaagctcaaa tccgtcaaag agctgctggg gattaccatc atggaacgat cctcgttcga 3600
 gaagaacccg attgatttcc tggaggcgaa gggttacaag gaggtgaaga aggatctgat 3660
 20 catcaaaactg cccaagtact cactgttcga actggaaaat ggtcggaagc gcatgctggc 3720
 ttcggccgga gaactccaga aaggaaatga gctggccttg cctagcaagt acgtcaactt 3780
 cctctatctt gcttcgcact acgagaaact caaaggggtca ccggaagata acgaacagaa 3840
 25 gcagcttttc gtggagcagc acaagcatta tctggatgaa atcatcgaac aaatctccga 3900
 gtttcaaag cgcgtgatcc tcgccgacgc caacctcgac aaagtctgt cggcctacaa 3960
 30 taagcataga gataagccga tcagagaaca ggccgagaac attatccact tgttcaccct 4020
 gactaacctg ggagctccag ccgcctcaa gtacttcgat actactatcg accgcaaaag 4080
 atacacgtcc accaaggaag ttctggacgc gacctgatc caccaaagca tcactggact 4140
 35 ctacgaaact aggatcgatc tgtcgcagct ggggtggcgat ggtggcgggtg gatcctaccc 4200
 atacgacgtg cctgactacg cctccggagg tgggtggccc aagaagaaac ggaagggtgtg 4260
 40 atagctagcc atcacattta aaagcatctc agcctaccat gagaataaga gaaagaaaat 4320
 gaagatcaat agcttattca tctcttttc ttttcgttg gtgtaaagcc aacaccctgt 4380
 ctaaaaaaca taaatttctt taatcathtt gcctcttttc tctgtgcttc aattaataaa 4440
 45 aaatggaag aacctcgag 4459
 <210> 47
 <211> 4453
 50 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 55 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид»
 <400> 47
 60 ggggtcccga gtcggcgctc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60

attcggatct atggataaga agtactcgat cgggctggat atcggaaacta attccgtggg 120

ttgggcagtg atcacggatg aatacaaagt gccgtccaag aagttcaagg tcttggggaa 180

5 caccgataga cacagcatca agaagaatct catcggagcc ctgctgttg actccggcga 240

aaccgcagaa gcgacccggc tcaaacgtac cgcgaggcga cgctacaccc ggcggaagaa 300

tcgcatctgc tatctgcaag aaatctttc gaacgaaatg gcaaagggtg acgacagctt 360

10 ctccaccgc ctggaagaat ctttctggt ggaggaggac aagaagcatg aacggcatcc 420

tatctttgga aacatcgtg acgaagtggc gtaccacgaa aagtaccga ccatctacca 480

15 tctcggaag aagttggtg actcaactga caaggccgac ctgagattga tctactggc 540

cctcgcccat atgatcaaat tccgcggaca cttctgac gaaggcgatc tgaaccctga 600

taactccgac gtgataagc tgttcatca actggtgcag acctacaacc aactgttcga 660

20 agaaaacca atcaatgcca gcggcgctga tgccaaggcc atcctgtccg cccggctgtc 720

gaagtcgcg gcctcgaaa acctgatcg acagctgccg ggagagaaga agaacggact 780

25 ttctggcaac ttgatcgctc tctactggg actcactccc aattcaagt ccaatttga 840

cctggccgag gacgcgaagc tgcaactctc aaaggacacc tacgacgacg acttgacaa 900

ttgtctggca caaattggcg atcagtacgc ggtatctgtc ctgcccga agaaccttc 960

30 ggacgcaatc ttgtgtccg atatctgctg cgtgaacacc gaaataacca aagcgccgct 1020

tagcgctcg atgattaagc ggtacgacga gcatcaccag gatctcacgc tgctcaaagc 1080

35 gctcgtgaga cagcaactgc ctgaaaagta caaggagatt ttctcgacc agtccaagaa 1140

tgggtacgca ggttacatcg atggaggcgc cagccaggaa gatttctata agttcatcaa 1200

gccaatcctg gaaaagatgg acggaaccga agaactgctg gtcaagctga acagggagga 1260

40 tctgtccgc aaacagagaa ctttgacaa cggaagcatt ccacaccaga tccatctggg 1320

tgagtcgac gccatctgc ggcgccagga ggactttac ccattctca aggacaaccg 1380

45 ggaaaagatc gagaaaatc tgacgttccg catcccgtat tacgtgggcc cactggcgcg 1440

cggcaattcg cgcttcgct ggatgactag aaaatcagag gaaaccatca ctcttgga 1500

ttcgaggaa gtttggaata agggagctc ggcacaatcc tcatcgaac gaatgacaa 1560

50 ctctgacaag aatctccaa acgagaaggt gtttctaag cacagcctcc ttacgaata 1620

cttactgtc tacaacgaac tgactaaagt gaaatacgtt actgaaggaa tgaggaagcc 1680

55 ggctttctg agcggagaac agaagaaagc gattgtgat ctgtgttca agaccaaccg 1740

caaggtgacc gtcaagcagc ttaaagagga ctactcaag aagatcgagt gttcgactc 1800

agtggaaatc agcggagtgg aggacagatt caacgcttcg ctgggaacct atcatgatc 1860

60

cctgaagatc atcaaggaca aggacttct tgacaacgag gagaacgagg acatcctgga 1920
agatatcgtc ctgacctga ccctttcga g gatcgcgag atgatcgagg agaggctaa 1980
5 gacctacgt catctctcg acgataaggt catgaacaa ctcaagcgcc gccggtacac 2040
tggttggggc cgctctccc gcaagctgat caacggtatt cgcgataaac agagcggtaa 2100
aactatcctg gatttctca aatcggtatg cticgcta atcgtaactca tgcagttgat 2160
10 ccacgacgac agcctgacct ttaaggagga catccagaaa gcacaagtga gcggacaggg 2220
agactcactc catgaacaca tcgcgaatct ggccggttcg ccggcgatta agaagggaat 2280
15 cctgcaaact gtgaagggtg tgagcagct ggtgaaggtc atgggacggc acaaaccgga 2340
gaatatcgtg attgaaatgg cccgagaaaa ccagactacc cagaagggcc agaagaactc 2400
ccgcgaaagg atgaagcgga tcgaagaagg aatcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa 2460
20 agagcaccgc gtggaaaaca cgcagctgca gaacgagaag ctctacctgt actatttga 2520
aaatggacgg gacatgtacg tggaccaaga gctggacatc aatcggttgt ctgattacga 2580
25 cgtggaccac atcgttccac agtccttct gaaggatgac tccatcgata acaaggtgtt 2640
gactcgcagc gacaagaaca gaggaagtc agataatgtg ccatcgagg aggtcgtgaa 2700
gaagatgaag aattactggc ggcagctcct gaatgcgaag ctgattacc agagaaagtt 2760
30 tgacaatctc actaaagccg agcgcggcgg actctcagag ctggataagg ctggattcat 2820
caaacggcag ctggtcgaga ctggcagat taccaagcac gtggcgaga tcctggactc 2880
35 ccgcatgaac actaaatacg acgagaacga taagctcatc cgggaagtga aggtgattac 2940
cctgaaaagc aaactgtgt cggacttctg gaaggactt cagttttaca aagtgaaga 3000
aatcaacaac taccatcacg cgcgatgacg atacctcaac gctgtggtcg gcaccgccct 3060
40 gatcaagaag taccctaaac ttgaatcgga gtttgttac ggagactaca aggtctacga 3120
cgtgaggaag atgatagcca agtccgaaca ggaaatcggg aaagcaactg cgaaatactt 3180
45 cttttactca aacatcatga acttcttcaa gactgaaatt acgctggcca atggagaaat 3240
caggaagagg ccactgatcg aaactaacgg agaaacgggc gaaatcgtgt gggacaaggg 3300
cagggacttc gcaactgttc gcaaagtgt cttatgccg caagtcaata ttgtgaagaa 3360
50 aaccgaagtg caaaccggcg gattttcaaa ggaatcgatc ctccaaaga gaaatagcga 3420
caagctcatt gcacgcaaga aagactggga cccgaagaag tacggaggat tcgattcgcc 3480
55 gactgtcgca tactccgtcc tcgtgtggc caaggtggag aagggaagaa gcaagaagct 3540
caaatccgtc aaagagctgc tggggattac catcatggaa cgatcctgt tcgagaagaa 3600
cccgattgat ttctggagg cgaagggtta caaggaggtg aagaaggatc tgatcatcaa 3660
60

actgccaag tactcactgt tcgaactgga aaatggtcgg aagcgcatgc tggcttcggc 3720
 cggagaactc cagaaaggaa atgagctggc ctgcctagc aagtacgtca acttctcta 3780
 5 tcttgcttcg cactacgaga aactcaaagg gtcaccggaa gataacgaac agaagcagct 3840
 ttctgtggag cagcacaagc attatctgga tgaaatcatc gaacaaatct ccgagttttc 3900
 aaagcgctg atcctcgccg acgccaacct cgacaaagtc ctgtcggcct acaataagca 3960
 10 tagagataag ccgatcagag aacaggccga gaacattatc cacttgttca ccctgactaa 4020
 cctgggagct ccagccgct tcaagtactt cgatactact atcgaccgca aaagatacac 4080
 15 gtccaccaag gaagttctgg acgcgaccct gatccaccaa agcatcactg gactctacga 4140
 aactaggatc gatctgtcgc agctgggtgg cgatgggtgg ggtggatcct acccatacga 4200
 cgtgcctgac tacgcctccg gaggtgggtg cccaagaag aaacggaagg tgtgatagct 4260
 20 agccatcaca tttaaagca tctcagccta ccatgagaat aagagaaaga aaatgaagat 4320
 caatagctta ttcatctctt ttctttttc gttggtgtaa agccaacacc ctgtctaaaa 4380
 25 aacataaatt tcttaataca tttgcctct ttctctgtg ctcaattaa taaaaaatgg 4440
 aaagaacctc gag 4453
 <210> 48
 30 <211> 4403
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 35 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид»
 <400> 48
 40 ggggtccgca gtcggcgtcc agcggctctg ctgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60
 attcggatcc atgcctaaga aaaagcggaa ggtcgacggg gataagaagt actcaatcgg 120
 gctggatatc ggaactaatt ccgtgggttg ggcagtgatc acggatgaat acaaagtgcc 180
 45 gtccaagaag ttcaaggctc tggggaacac cgatagacac agcatcaaga aaaatctcat 240
 cggagccctg ctgtttgact ccggcgaaac cgcagaagcg acccggtca aacgtaccgc 300
 50 gaggcgacgc tacaccggc ggaagaatcg catctgctat ctgcaagaga tottttcgaa 360
 cgaaatggca aaggtcgacg acagcttctt ccaccgctg gaagaatctt tcctggtgga 420
 ggaggacaag aagcatgaac ggcatactat ctttggaac atcgtcgacg aagtggcgta 480
 55 ccacgaaaag tacccgacca tctaccatct gcggaagaag ttggtgact caactgacaa 540
 ggccgacctc agattgatct acttggccct cgcccatatg atcaaattcc gcggacactt 600
 60 cctgatcgaa ggcgatctga accctgataa ctccgacgtg gataagctt tcatcaact 660

ggtgcagacc tacaaccaac tggtcgaaga aaaccaatc aatgctagcg gcgtcgatgc 720
 caaggccatc ctgtccgccc ggctgtcgaa gtcgcggcgc ctgaaaacc tgatcgaca 780
 5 gctgccggga gagaaaaaga acggactttt cggcaacttg atcgctctct cactgggact 840
 cactcccaat ttcaagtcca atttgacct ggccgaggac gcgaagctgc aacttcaaa 900
 10 ggacacctac gacgacgact tggacaattt gctggcacia attggcgatc agtacgcgga 960
 tctgttctt gccgctaaga accttcgga cgcaatctg ctgtccgata tctgcgct 1020
 gaacaccgaa ataaccaaag cgccgcttag cgctcgatg attaagcgg acgacgagca 1080
 15 tcaccaggat ctacgctgc tcaaagcgt cgtgagacag caactgcctg aaaagtacaa 1140
 ggagatctt ttcgaccagt ccaagaatgg gtacgcaggg tacatcgatg gaggcgctag 1200
 20 ccaggaagag ttctataagt tcatcaagcc aatcttgaa aagatggacg gaaccgaaga 1260
 actgctggc aagctgaaca gggaggatct gctccgaaa cagagaacct ttgacaacgg 1320
 atccattccc caccagatcc atctgggtga gctgcacgcc atcttgcggc gccaggagga 1380
 25 ctttaccba ttctcaagg acaaccggga aaagatcgag aaaattctga cgttccgcat 1440
 cccgtattac gtgggcccac tggcgcgcg caattcgcg ttcgctgga tgactagaaa 1500
 30 atcagaggaa accatcactc ctggaattt cgaggaagtt gtggataagg gagcttcggc 1560
 acaaagctt atcgaacgaa tgaccaactt cgacaagaat ctccaaacg agaaggtgct 1620
 tcctaagcac agcttcttt acgaatactt cactgtctac aacgaactga ctaaagtga 1680
 35 atacgttact gaaggaatga ggaagccggc ctttctgtcc ggagaacaga agaaagcaat 1740
 tgcgatctg ctgttcaaga ccaaccgcaa ggtgaccgtc aagcagctta aagaggacta 1800
 40 ctcaagaag atcgagtgtt tcgactcagt ggaaatcagc ggggtggagg acagattcaa 1860
 cgcttcgctg ggaacctatc atgatctct gaagatcacc aaggacaagg acttcttga 1920
 caacgaggag aacgaggaca tcttgaaga tatctcttg acctgaccc tttcgagga 1980
 45 tcgcgagatg atcgaggaga ggcttaagac ctacgctcat ctctcgacg ataaggtcat 2040
 gaaacaactc aagcgccgcc ggtacactgg ttggggccgc ctctccgca agctgatcaa 2100
 50 cggtattcgc gataaacaga gcggtaaaac tatctggat ttctcaaat cggatggctt 2160
 cgctaactgt aactcatgc aattgatcca cgacgacagc ctgacctta aggaggacat 2220
 ccaaaaagca caagtgtccg gacagggaga ctactccat gaacacatcg cgaatctggc 2280
 55 cggctcgccg gcgattaaga aggaattct gcaaactgtg aaggtggctg acgagctggt 2340
 gaaggtcatg ggacggcaca aaccggagaa tatctgatt gaaatggccc gagaaaacca 2400
 60 gactaccag aagggccaga aaaactcccg cgaaaggatg aagcggatcg aagaaggaat 2460

caaggagctg ggcagccaga tcctgaaaga gcacccggtg gaaaacacgc agctgcagaa 2520
 5 cgagaagctc tacctgtact atttcaaaa tggacgggac atgtacgtgg accaagagct 2580
 ggacatcaat cggttgtctg attacgacgt ggaccacatc gttccacagt cctttctgaa 2640
 ggatgactcg atcgataaca aggtgttgac tgcagcgac aagaacagag ggaagtcaga 2700
 10 taatgtgcca tcggaggagg tcgtgaagaa gatgaagaat tactggcggc agctcctgaa 2760
 tgcgaagctg attaccaga gaaagttga caatctact aaagccgagc gcggcggact 2820
 ctgagagctg gataaggctg gattcatcaa acggcagctg gtcgagactc ggagattac 2880
 15 caagcacgtg gcgcagatct tggactcccg catgaacact aaatacgacg agaacgataa 2940
 gctcatccgg gaagtgaagg tgattaccct gaaaagcaaa ctgtgtcgg actttcgaa 3000
 20 ggactttcag tttaaaaag tgagagaaat caacaactac catcacgcgc atgacgcata 3060
 cctcaacgct gtggtcgga cgcctctgat caaaaagtac cctaaacttg aatcggagtt 3120
 tgtgtacgga gactacaagg tctacgacgt gaggaagatg atagccaagt ccgaacagga 3180
 25 aatcgggaaa gcaactgcga aatacttctt ttactcaaac atcatgaact tttaagac 3240
 tgaaattacg ctggccaatg gagaaatcag gaagaggcca ctgatcgaaa ctaacggaga 3300
 30 aacgggcgaa atcgtgtggg acaagggcag ggacttcgca actgttcgca aagtgtctc 3360
 tatgccgcaa gtcaatattg tgaagaaaac cgaagtcaa accggcggat tttaaaagga 3420
 atcgatctc ccaaagagaa atagcgacaa gtcattgca cgcaagaaag actgggacc 3480
 35 gaagaagtac ggaggattcg attcgcgcac tgcgcatac tccgtcctcg tggtgccaa 3540
 ggtggagaag ggaaagagca aaaagctcaa atccgtcaaa gagctgctgg ggattaccat 3600
 40 catggaacga tcctcgttcg agaagaacct gattgattc ctgaggcgca agggttacaa 3660
 ggagggtgaag aaggatctga tcatcaaact cccaagtac tcaactgtcg aactggaaaa 3720
 tggtcggaag cgcattgtgg ctccggccgg agaactcaa aaaggaaatg agctggcctt 3780
 45 gcctagcaag tacgtcaact tcctctatct tgcttcgcac tacgaaaaac tcaaagggtc 3840
 accggaagat aacgaacaga agcagctttt cgtggagcag cacaagcatt atctggatga 3900
 50 aatcatcgaa caaatctccg agttttcaaa gcgcgtgatc ctgcgcgacg ccaacctcga 3960
 caaagtccg tcggcctaca ataagcatag agataagccg atcagagaac aggccgagaa 4020
 cattatccac ttgttcccc tgactaacct gggagcccca gccgccttca agtacttga 4080
 55 tactactatc gatcgcaaaa gatacacgtc caccaaggaa gttctggacg cgaccctgat 4140
 ccaccaaagc atcactggac tctacgaaac taggatcgat ctgtcgagc tgggtggcga 4200
 60 ttgatagtct agccatcaca tttaaagca tctcagccta ccatgagaat aagagaaaga 4260

aatgaagat caatagctta ttcatctctt ttctttttc gttggtgtaa agccaacacc 4320
 ctgtctaaaa aacataaatt tctttaatca tttagcctct ttctctgtg ctcaattaa 4380
 5 taaaaaaatgg aaagaacctc gag 4403
 <210> 49
 <211> 4409
 10 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 15 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид»
 <400> 49
 20 ggggtcccgca gtcggcgctcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgctg tgcaggcctt 60
 attcgatcc gccaccatgc ctaagaaaaa gcggaaggtc gacggggata agaagtactc 120
 aatcgggctg gatatcgga ctaattccgt ggggtgggca gtgatcacgg atgaatacaa 180
 25 agtgccgctc aagaagtca aggtcctggg gaacaccgat agacacagca tcaagaaaaa 240
 tctcatcgga gccctgctgt ttgactccgg cgaaacccgca gaagcgaccc ggctcaaacg 300
 taccgcgagg cgacgctaca cccggcgga gaatcgcatc tgctatctgc aagagatctt 360
 30 ttccaacgaa atggcaaagg tcgacgacag cttctccac cgcctggaag aatctttcct 420
 ggtggaggag gacaagaagc atgaacggca tcctatctt ggaaacatcg tcgacgaagt 480
 35 ggcgtaccac gaaaagtacc cgaccatcta ccatctgcgg aagaagttgg ttgactcaac 540
 tgacaaggcc gacctcagat tgatctactt ggccctcgcc catatgatca aattccgcgg 600
 acacttctg atcgaaggcg atctgaacct tgataactcc gacgtggata agctttcat 660
 40 tcaactggg cagacctaca accaactgtt cgaagaaaac ccaatcaatg ctacggcgct 720
 cgatgccaa gccatcctgt ccgccgggt gtcgaagtcg cggcgctcg aaaacctgat 780
 45 cgcacagctg ccgggagaga aaaagaacgg acttttcggc aactgatcg ctctctact 840
 gggactcact cccaattca agtccaattt tgacctggcc gaggacgca agctgcaact 900
 ctcaaaggac acctacgacg acgacttga caatttgctg gcacaaattg gcgatcagta 960
 50 cgcggatctg ttcttgccg ctaagaacct ttcgacgca atctgtgtt ccgatatcct 1020
 gcgctgaac accgaaataa ccaaagcgcc gcttagcgcc tcgatgatta agcggtagca 1080
 55 cgagcatcac caggatctca cgctgtcaa agcgtctgtg agacagcaac tgctgaaaa 1140
 gtacaaggag atcttctcg accagtcaa gaatgggtac gcagggtaca tcgatggagg 1200
 cgctagccag gaagagttct ataagttcat caagccaatc ctggaaaaga tggacggaac 1260
 60

cgaagaactg ctggtcaagc tgaacaggga ggatctgctc cggaacaga gaaccttga 1320
 caacggatcc attcccacc agatccatct gggtagctg cacgccatct tgcggcgcca 1380
 5 ggaggacttt tacccattcc tcaaggacaa ccgggaaaag atcgagaaaa ttctgacgtt 1440
 ccgcattccg tattacgtgg gccactggc gcgcggcaat tcgcgttcg cgtggatgac 1500
 tagaaaatca gaggaacca tcactccttg gaattcgag gaagttgttg ataagggagc 1560
 10 ttccgcacaa agcttcatcg aacgaatgac caacttcgac aagaatctcc caaacgagaa 1620
 ggtgcttctt aagcacagcc tcctttacga atacttcact gtctacaacg aactgactaa 1680
 15 agtgaaatc gttactgaag gaatgaggaa gccggccttt ctgtccggag aacagaagaa 1740
 agcaattgtc gatctgctgt tcaagaccaa ccgcaagggt accgtcaagc agcttaaaga 1800
 ggactacttc aagaagatcg agtgtttga ctactggaa atcagcgggg tggaggacag 1860
 20 attcaacgct tcgctgggaa cctatcatga tctctgaag atcatcaagg acaaggactt 1920
 ccttgacaac gaggagaacg aggacatcct ggaagatc gtcctgacct tgacctttt 1980
 25 cgaggatcgc gagatgatcg aggagaggct taagacctac gctcatctct tcgacgataa 2040
 ggatcatgaa caactcaagc gccgccggt cactgggttg gccgcctct cccgcaagct 2100
 gatcaacggt attcgcgata aacagagcgg taaaactatc ctggattcc tcaaactcga 2160
 30 tggcttcgct aatcgtaact tcatgcaatt gatccacgac gacagcctga ctttaagga 2220
 ggacatccaa aaagcacaag tgtccggaca gggagactca ctccatgaac acatcgcgaa 2280
 35 tctggccggt tcgccggcga ttaagaaggg aattctgcaa actgtgaagg tggtcgacga 2340
 gctggtgaag gtcatgggac ggcacaaacc ggagaatc gtgattgaaa tggcccgaga 2400
 aaaccagact acccagaagg gccagaaaaa ctcccgcgaa aggatgaagc ggatcgaaga 2460
 40 aggaatcaag gagctgggca gccagatcct gaaagagcac ccggtggaaa acacgcagct 2520
 gcagaacgag aagctctacc tgtactattt gcaaaatgga cgggacatgt acgtggacca 2580
 45 agagctggac atcaatcgggt tgtctgatta cgacgtggac cacatcgttc cacagtcctt 2640
 tctgaaggat gactcgatcg ataacaagggt gttgactcgc agcgacaaga acagagggaa 2700
 gtcagataat gtccatcgg aggaggtcgt gaagaagatg aagaattact ggcggcagct 2760
 50 cctgaatgag aagctgatta ccagagaaa gttgacaat ctactaaag ccgagcgcgg 2820
 cggactctca gagctggata aggttgatt catcaaacgg cagctggctg agactcggca 2880
 55 gattaccaag cacgtggcgc agatcttga ctccgcgatg aactactaat acgacgagaa 2940
 cgataagctc atccgggaag tgaaggatg taccctgaaa agcaaacttg gtctggactt 3000
 60 tcggaaggac ttacagttt acaaagtga agaatcaac aactaccatc acgcgatga 3060

cgcatacctc aacgctgtgg tcggtaccgc cctgatcaaa aagtacccta aactgaatc 3120

ggagtttg tgacggagact acaaggctc cgacgtgagg aagatgatag ccaagtccga 3180

5 acaggaaatc gggaaagcaa ctgcgaaata ctcttttac tcaaacaatca tgaactttt 3240

caagactgaa attacgtgga ccaatggaga aatcaggaag agggcactga tcgaaactaa 3300

cgagaaaacg ggcgaaatcg tgtgggacaa gggcagggac ttcgcaactg ttcgcaaagt 3360

10 gctctctatg ccgcaagtca atattgtgaa gaaaaccgaa gtgcaaaccg gcggattttc 3420

aaaggaatcg atcctcccaa agagaaatag cgacaagctc attgcacgca agaaagactg 3480

15 ggacccgaag aagtacggag gattcgattc gccgactgtc gcatactccg tcctcgtggt 3540

ggccaagggt gagaagggaa agagcaaaaa gtcgaaatcc gtcaaagagc tgctggggat 3600

taccatcatg gaacgatcct cgttcgagaa gaacccgatt gatttcctcg aggcgaaggg 3660

20 ttacaaggag gtgaagaagg atctgatcat caaactcccc aagtactcac tgttcgaact 3720

ggaaaatggt cggaagcgca tgctggcttc ggccggagaa ctccaaaaag gaaatgagct 3780

25 ggcttgctc agcaagtacg tcaacttctc ctatctgtc tcgcactacg aaaaactcaa 3840

agggtcaccg gaagataacg aacagaagca gcttttcgtg gagcagcaca agcattatct 3900

ggatgaaatc atcgaacaaa tctccgagtt ttcaaagcgc gtgatcctcg ccgacgcaa 3960

30 cctcgacaaa gtctgtcgg cctacaataa gcatagagat aagccgatca gagaacaggc 4020

cgagaacatt atccactgtg tcaccctgac taacctggga gcccagccg ccttcaagta 4080

35 cttcgatact actatcgatc gcaaaagata cacgtccacc aaggaagttc tggacgagc 4140

cctgatccac caaagcatca ctggactcta cgaaactagg atcgatctgt cgagctggg 4200

tggcgattga tagtctagcc atcacattta aaagcatctc agcctacat gagaataaga 4260

40 gaaagaaaat gaagatcaat agcttattca tctcttttc ttttcgtg gtgtaaagcc 4320

aacaccctgt ctaaaaaaca taaatttct taatcatctt gcctctttc tctgtgctc 4380

45 aattaataaa aaatggaaag aacctcgag 4409

<210> 50

<211> 4140

<212> ДНК

50 <213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний

55 полінуклеотид»

<400> 50

atggacaaga agtacagcat cggactggac atcggaacaa acagcgctcg atgggcagtc 60

60 atcacagacg aatacaaggc cccgagcaag aagtcaagg tcctgggaaa cacagacaga 120

	cacagcatca agaagaacct gatcggagca ctgctgttcg acagcggaga aacagcagaa	180
5	gcaacaagac tgaagagaac agcaagaaga agatacaca gaagaaagaa cagaatctgc	240
	tacctgcagg aaatottcag caacgaaatg gcaaaggctg acgacagctt ctccaccgg	300
	ctggaagaaa gcttcctggt cgaagaagac aagaagcacg aaagacacc gatcttcgga	360
10	aacatcgtcg acgaagtcg ataccacgaa aagtaccga caatctacca cctgagaaag	420
	aagctggtcg acagcacaga caaggcagac ctgagactga tctacctggc actggcacac	480
15	atgatcaagt tcagaggaca ctctctgac gaaggagacc tgaacccgga caacagcgac	540
	gtcgacaagc tgttcacca gctggtccag acatacaacc agctgttcga agaaaacccg	600
	atcaacgcaa gcggagtcga cgcaaaggca atcctgagcg caagactgag caagagcaga	660
20	agactggaaa acctgatcgc acagctgccg ggagaaaaga agaacggact gtcgggaaac	720
	ctgatcgac tgagcctggg actgacaccg aactcaaga gcaactcga cctggcagaa	780
25	gacgcaaagc tgcagctgag caaggacaca tacgacgacg acctggacaa cctgctggca	840
	cagatcggag accagtacgc agacctgtc ctggcagcaa agaacctgag cgacgcaatc	900
	ctgctgagcg acatcctgag agtcaacaca gaaatcaca aggcaccgct gagcgcaagc	960
30	atgatcaaga gatacgacga acaccaccag gacctgacac tgctgaaggc actggtcaga	1020
	cagcagctgc cggaaaagta caaggaaatc ttctcgacc agagcaagaa cggatacgca	1080
35	ggatacatcg acggaggagc aagccaggaa gaattctaca agttcatcaa gccgatcctg	1140
	gaaaagatgg acggaacaga agaactgctg gtcaagctga acagagaaga cctgctgaga	1200
	aagcagagaa cattcgacaa cggaagcatc ccgcaccaga tccacctggg agaactgcac	1260
40	gcaatcctga gaagacagga agactctac ccgttctga aggacaacag agaaaagatc	1320
	gaaaagatcc tgacattcag aatcccgtae tacgtcggac cgctggcaag aggaaacagc	1380
45	agattcgcat ggatgacaag aaagagcgaa gaaacaatca caccgtggaa ctgcgaagaa	1440
	gtcgtcgaca agggagcaag cgcacagagc ttcatcgaaa gaatgacaaa cttcgacaag	1500
	aacctgccga acgaaaaggt cctgccgaag cacagcctgc tgtacgaata ctacacagtc	1560
50	tacaacgaac tgacaaaggt caagtacgtc acagaaggaa tgagaaagcc ggcattctg	1620
	agcggagaac agaagaaggc aatcgtcgac ctgctgttca agacaaacag aaaggtcaca	1680
55	gtcaagcagc tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gttcgcagag cgtcgaaatc	1740
	agcggagtcg aagacagatt caacgcaagc ctgggaacat accacgacct gctgaagatc	1800
	atcaaggaca aggacttctt ggacaacgaa gaaaacgaag acatcctgga agacatcgtc	1860
60	ctgacactga cactgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagactgaa gacatacgca	1920

cacctgttcg acgacaaggt catgaagcag ctgaagagaa gaagatacac aggatgggga 1980
 agactgagca gaaagctgat caacggaatc agagacaagc agagcggaaa gacaatcctg 2040
 5 gacttcctga agagcgacgg attcgcaaac agaaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100
 agcctgacat tcaaggaaga catccagaag gcacaggtca gcggacaggg agacagcctg 2160
 10 cacgaacaca tcgcaaacct ggcaggaagc ccggcaatca agaagggaat cctgcagaca 2220
 gtcaaggctg tcgacgaact ggtcaaggtc atgggaagac acaagccgga aaacatcgtc 2280
 atcgaaatgg caagagaaaa ccagacaaca cagaaggggac agaagaacag cagagaaaga 2340
 15 atgaagagaa tcgaagaagg aatcaaggaa ctgggaagcc agatcctgaa ggaacacccg 2400
 gtcgaaaaca cacagctgca gaacgaaaag ctgtacctgt actacctgca aaacggaaga 2460
 20 gacatgtacg tcgaccagga actggacatc aacagactga gcgactacga cgtcgaccac 2520
 atcgtcccg agagcttct gaaggacgac agcatcgaca acaaggtcct gacaagaagc 2580
 gacaagaaca gaggaagag cgacaacgtc ccgagcgaag aagtcgtcaa gaagatgaag 2640
 25 aactactgga gacagctgct gaacgcaaag ctgatcacac agagaaagt cgacaacctg 2700
 acaaaggcag agagaggagg actgagcgaa ctggacaagg caggattcat caagagacag 2760
 30 ctggtcgaaa caagacagat cacaagcac gtcgcacaga tcttgacag cagaatgaac 2820
 acaaagtacg acgaaaacga caagctgac agagaagtca aggtcatcac actgaagagc 2880
 aagctggtca gcgactcag aaaggacttc cagttctaca aggtcagaga aatcaacaac 2940
 35 taccaccacg cacacgacgc atacctgaac gcagtcgtcg gaacagcact gatcaagaag 3000
 taccgaagc tggaagcga attcgtctac ggagactaca aggtctacga cgtcagaaag 3060
 40 atgatcgcaa agagcgaaca ggaaatcgga aaggcaacag caaagtactt ttctacagc 3120
 aacatcatga acttctcaa gacagaaatc aactggcaa acggagaaat cagaaagaga 3180
 ccgtgatcg aaacaaacgg agaaacagga gaaatcgtct gggacaaggg aagagacttc 3240
 45 gcaacagtca gaaaggtcct gagcatgccg caggtcaaca tcgtcaagaa gacagaagtc 3300
 cagacaggag gattcagcaa ggaaagcatc ctgccgaaga gaaacagcga caagctgac 3360
 50 gcaagaaaga aggactggga cccgaagaag tacggaggat tcgacagccc gacagtcgca 3420
 tacagcgtcc tggctgtcgc aaaggtcgaa aagggaagaa gcaagaagct gaagagcgtc 3480
 aagggaactgc tgggaatcac aatcatggaa agaagcagct tcgaaaagaa cccgatcgac 3540
 55 ttctggaag caaagggata caaggaagtc aagaaggacc tgatcatcaa gctgccgaag 3600
 tacagcctgt tcgaactgga aaacggaaga aagagaatgc tggcaagcgc aggagaactg 3660
 60 cagaagggaa acgaactggc actgccgagc aagtacgtca acttctgta cctggcaagc 3720

cactacgaaa agctgaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagct gttcgtcgaa 3780
 5 cagcacaagc actacctgga cgaaatcatc gaacagatca gcgaattcag caagagagtc 3840
 atcctggcag acgcaaacct ggacaaggtc ctgagcgcac acaacaagca cagagacaag 3900
 ccgatcagag aacaggcaga aaacatcatc cacctgttca cactgacaaa cctgggagca 3960
 10 ccggcagcat tcaagtactt cgacacaaca atcgacagaa agagatacac aagcacaag 4020
 gaagtcctgg acgcaacact gatccaccag agcatcacag gactgtacga aacaagaatc 4080
 gacctgagcc agctgggagg agacggagga ggaagcccga agaagaagag aaaggtctag 4140
 15 <210> 51
 <211> 4411
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 20 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид»
 25 <400> 51
 ggggtcccga gtcggcgtcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60
 attcggatcc gccaccatgg acaagaagta cagcatcgga ctggacatcg gaacaaacag 120
 30 cgtcggatgg gcagtcatca cagacgaata caaggtcccg agcaagaagt tcaaggtcct 180
 gggaaacaca gacagacaca gcatcaagaa gaacctgac ggagcactgc tgttcgacag 240
 35 cggagaaaca gcagaagcaa caagactgaa gagaacagca agaagaagat acacaagaag 300
 aaagaacaga atctgtctacc tgcaggaaat cttcagcaac gaaatggcaa aggtcgacga 360
 cagcttcttc caccggctgg aagaaagctt cctggtcgaa gaagacaaga agcacgaaag 420
 40 acaccgcatc ttcgaaacaa tcgtcgacga agtcgcatac cacgaaaagt acccgacaat 480
 ctaccacctg agaaagaagc tggtcgacag cacagacaag gcagacctga gactgatcta 540
 45 cctggcactg gcacacatga tcaagttcag aggacacttc ctgatcgaag gagacctgaa 600
 cccggacaac agcgacgtcg acaagctgtt catccagctg gtccagacat acaaccagct 660
 gttcgaagaa aaccgatca acgcaagcgg agtcgacgca aaggcaatcc tgagcgcaag 720
 50 actgagcaag agcagaagac tggaaaacct gatcgacag ctgccgggag aaaagaagaa 780
 cggactgttc ggaacctga tcgactgag cctgggactg acaccgaact tcaagagcaa 840
 55 cttcgacctg gcagaagacg caaagctgca gctgagcaag gacacatacg acgacgacct 900
 ggacaacctg ctggcacaga tcggagacca gtacgcagac ctgttcctgg cagcaaagaa 960
 cctgagcgac gcaatcctgc tgagcgacat cctgagagtc aacacagaaa tcacaaaggc 1020
 60

accgctgagc gcaagcatga tcaagagata cgacgaacac caccaggacc tgactgtct 1080

gaaggcactg gtcagacagc agctgccgga aaagtacaag gaaatcttct tcgaccagag 1140

5 caagaacgga tacgcaggat acatcgacgg aggagcaagc caggaagaat tctacaagtt 1200

catcaagccg atcctggaaa agatggacgg aacagaagaa ctgctggta agctgaacag 1260

agaagacctg ctgagaaagc agagaacatt cgacaacgga agcatccgc accagatcca 1320

10 cctgggagaa ctgcacgcaa tctgagaag acaggaagac ttctaccgt tctgaagga 1380

caacagagaa aagatcgaag agatcctgac attcagaatc cgtactacg tcggaccgct 1440

15 ggcaagagga aacagcagat tcgcatggat gacaagaaag agcgaagaaa caatcacacc 1500

gtggaacttc gaagaagtcg tcgacaaggg agcaagcgca cagagcttca tcgaaagaat 1560

gacaaacttc gacaagaacc tgccgaacga aaaggtcctg ccgaagcaca gcctgtgta 1620

20 cgaatacttc acagtctaca acgaactgac aaaggtcaag tacgtcacag aaggaatgag 1680

aaagccggca ttctgagcg gagaacagaa gaaggcaatc gtcgacctgc tgttaagac 1740

25 aaacagaaag gtcacagtca agcagctgaa ggaagactac ttcaagaaga tcgaatgctt 1800

cgacagcgtc gaaatcagcg gagtcgaaga cagattcaac gcaagcctgg gaacatacca 1860

cgacctgctg aagatcatca aggacaagga ctctctggac aacgaagaaa acgaagacat 1920

30 cctggaagac atcgtctga cactgacact gtctgaagac agagaaatga tcgaagaaag 1980

actgaagaca tacgcacacc tgttcgacga caaggtcatg aagcagctga agagaagaag 2040

35 atacacagga tggggaagac tgagcagaaa gctgatcaac ggaatcagag acaagcagag 2100

cggaagaca atcctggact tctgaagag cgacggattc gcaaacagaa acttcatgca 2160

gctgatccac gacgacagcc tgacattcaa ggaagacatc cagaaggcac aggtcagcgg 2220

40 acaggagagac agcctgcacg aacacatcgc aaacctggca ggaagcccgg caatcaagaa 2280

gggaatcctg cagacagtca aggtcgtcga cgaactggtc aaggtcatgg gaagacacaa 2340

45 gccggaaaac atcgtcatcg aatggcaag agaaaaccag acaacacaga agggacagaa 2400

gaacagcaga gaaagaatga agagaatcga agaaggaatc aaggaactgg gaagccagat 2460

cctgaaggaa caccggctcg aaaacacaca gctgcagaac gaaaagctgt acctgtacta 2520

50 cctgcaaaac ggaagagaca tgtacgtcga ccaggaactg gacatcaaca gactgagcga 2580

ctacgacgtc gaccacatcg tccgcagag ctctctgaag gacgacagca tcgacaacaa 2640

55 ggtcctgaca agaagcgaca agaacagagg aaagagcgac aacgtcccga gcgaagaagt 2700

cgtaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gcaaagctga tcacacagag 2760

aaagttcgac aacctgacaa aggcagagag aggaggactg agcgaactgg acaaggcagg 2820

60

attcatcaag agacagctgg tcgaaacaag acagatcaca aagcacgtcg cacagatcct 2880
ggacagcaga atgaacacaa agtacgacga aaacgacaag ctgatcagag aagtcaaggt 2940
5 catcacactg aagagcaagc tggtcagcga cttcagaaaag gacttccagt tctacaaggt 3000
cagagaaatc aacaactacc accacgcaca cgacgcatac ctgaacgcag tcgtcggaac 3060
agcactgac aagaagtacc cgaagctgga aagcgaattc gtctacggag actacaaggt 3120
10 ctacgacgtc agaaagatga tcgcaaagag cgaacaggaa atcggaagg caacagcaaa 3180
gtacttctc tacagcaaca tcatgaactt ctcaagaca gaaatcacac tggcaaacgg 3240
15 agaaatcaga aagagaccgc tgatcgaaac aaacggagaa acaggagaaa tcgtctggga 3300
caagggaaga gacttcgcaa cagtcagaaa ggtcctgagc atgccgcagg tcaacatcgt 3360
caagaagaca gaagtccaga caggaggatt cagcaaggaa agcatcctgc cgaagagaaa 3420
20 cagcgacaag ctgatcgcaa gaaagaagga ctgggacccg aagaagtacg gaggattcga 3480
cagcccgaca gtcgcataca gcgtcctggt cgtcgcaaag gtcgaaaagg gaaagagcaa 3540
25 gaagctgaag agcgtcaagg aactgctggg aatcacatc atggaaagaa gcagcttcga 3600
aaagaacccg atcgacttcc tggaagcaaa gggatacaag gaagtcaaga aggacctgat 3660
catcaagctg ccgaagtaca gcctgttcga actggaaaac ggaagaaaga gaatgctggc 3720
30 aagcgcagga gaactgcaga agggaaacga actggcactg ccgagcaagt acgtcaactt 3780
cctgtacctg gcaagccact acgaaaagct gaagggaagc ccggaagaca acgaacagaa 3840
35 gcagctgttc gtcgaacagc acaagcacta cctggacgaa atcatcgaac agatcagcga 3900
attcagcaag agagtcatcc tggcagacgc aaacctggac aaggtcctga gcgcatacaa 3960
caagcacaga gacaagccga tcagagaaca ggcagaaaac atcatccacc tgttcacact 4020
40 gacaaacctg ggagcaccgg cagcattcaa gtacttcgac acaacaatcg acagaaagag 4080
atacacaagc acaaaggaag tcctggacgc aacactgac caccagagca tcacaggact 4140
45 gtacgaaaca agaatcgacc tgagccagct gggaggagac ggaggaggaa gcccgaagaa 4200
gaagagaaaag gtctagctag ccatcacatt taaaagcatc tcagcctacc atgagaataa 4260
gagaaagaaa atgaagatca atagcttatt catctcttt tcttttcgt tgggtgaaag 4320
50 ccaacaccct gtctaaaaaa cataaattc ttaaatcatt ttgcctctt tctctgtgct 4380
tcaattaata aaaaatggaa agaacctcga g 4411
55 <210> 52
<211> 4140
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
60 <220>

<221> джерело

<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»

5 <400> 52
atggacaaga agtacagcat cggcctggac atcggcacca acagcgtggg ctgggccgtg 60
atcaccgacg agtacaagg tcccagcaag aagtcaagg tgctgggcaa caccgacaga 120
10 cacagcatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg acagcggcga gaccgccgag 180
gccaccagac tgaagagaac cgccagaaga agatacacca gaagaaagaa cagaatctgc 240
tacctgcagg agatcttcag caacgagatg gccaaagggtg acgacagctt ctccacaga 300
15 ctggaggaga gcttcttgtt ggaggaggac aagaagcacg agagacaccc catcttcggc 360
aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtacccca ccatctacca cctgagaaaag 420
20 aagctggtgg acagcaccga caaggccgac ctgagactga tctacctggc cctggcccac 480
atgatcaagt tcagaggcca ctctctgac gagggcgacc tgaaccccgga caacagcgac 540
gtggacaagc tgttcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc 600
25 atcaacgcca gcggcggtga cgccaaggcc atcctgagcg ccagactgag caagagcaga 660
agactggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggcaac 720
30 ctgatcgccc tgagcctggg cctgaccccc aactcaaga gcaacttcga cctggccgag 780
gacgccaagc tgcagctgag caaggacacc tacgacgacg acctggacaa cctgctggcc 840
cagatcggcg accagtacgc cgacctgttc ctggccgcca agaacctgag cgacgccatc 900
35 ctgctgagcg acatctgag agtgaacacc gagatcacca agggccccct gagcgccagc 960
atgatcaaga gatacgacga gcaccaccag gacctgacc tgctgaaggc cctggtgaga 1020
40 cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttctcgacc agagcaagaa cggctacgcc 1080
ggctacatcg acggcggcgc cagccaggag gagttctaca agttcatcaa gccatcctg 1140
gagaagatgg acggcaccga ggagctgctg gtgaagctga acagagagga cctgctgaga 1200
45 aagcagagaa ccttcgacaa cggcagcatc cccaccaga tccacctggg cgagctgcac 1260
gccatcctga gaagacagga ggacttctac cccttctga aggacaacag agagaagatc 1320
50 gagaagatcc tgaccttcag aatcccctac tacgtgggcc ccctggccag aggcaacagc 1380
agattcgcct gcatgaccag aaagagcgag gagacatca cccctggaa ctctgaggag 1440
gtggtggaca agggcgccag cggccagagc tcatcgaga gaatgacaa ctctgacaag 1500
55 aacctgccc aagagaagg tctgccaag cacagcctgc tgtacgagta cttaccgtg 1560
tacaacgagc tgaccaagg tgaagtacgt accgagggca tgagaaagcc cgccttctg 1620
60 agcggcgagc agaagaagg catcgtggac ctgctgttca agaccaacag aaaggtgacc 1680

	gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgacag cgtggagatc	1740
	agcggcgtgg aggacagatt caacgccagc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc	1800
5	atcaaggaca aggacttctt ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg	1860
	ctgacctga cctgttctga ggacagagag atgatcgagg agagactgaa gacctacgcc	1920
10	cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagagaa gaagatacac cggctggggc	1980
	agactgagca gaaagctgat caacggcatc agagacaagc agagcggcaa gaccatcctg	2040
15	gacttctga agagcgacgg ctctgccaac agaaacttca tgcagctgat ccacgacgac	2100
	agcctgacct tcaaggagga catccagaag gccaggtga gcgccaggcg cgacagcctg	2160
	cacgagcaca tcgccaacct ggccggcagc cccgccatca agaaggcat cctgcagacc	2220
20	gtgaagggtg tggacgagct ggtgaagggt atgggcagac acaagcccga gaacatcgtg	2280
	atcgagatgg ccagagagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaacag cagagagaga	2340
	atgaagagaa tcgaggaggg catcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa ggagcacccc	2400
25	gtggagaaca cccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggcaga	2460
	gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aacagactga gcgactacga cgtggaccac	2520
30	atcgtgcccc agagcttctt gaaggacgac agcatcgaca acaagggtgt gaccagaagc	2580
	gacaagaaca gaggcaagag cgacaacgtg cccagcgagg aggtggtgaa gaagatgaag	2640
	aactactgga gacagctgct gaacgccaag ctgatcccc agagaaagtt cgacaacctg	2700
35	accaaggccg agagaggcgg cctgagcgag ctggacaagg ccggcttcat caagagacag	2760
	ctggtggaga ccagacagat caccaagcac gtggcccaga tcctggacag cagaatgaac	2820
40	accaagtacg acgagaacga caagctgatc agagagggtga aggtgatcac cctgaagagc	2880
	aagctggtga gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtgagaga gatcaacaac	2940
	taccaccacg cccacgacgc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgccct gatcaagaag	3000
45	taccccaagc tggagagcga gttcgtgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgagaaag	3060
	atgatcgcca agagcgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtactt cttctacagc	3120
50	aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc accctggcca acggcgagat cagaaagaga	3180
	cccctgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggg cagagacttc	3240
	gccaccgtga gaaagggtgt gagcatgccc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgagggt	3300
55	cagaccggcg gcttcagcaa ggagagcatc ctgccaaga gaaacagcga caagctgatc	3360
	gccagaaaga aggactggga cccaagaag tacggcggct tcgacagccc caccgtggcc	3420
60	tacagcgtgc tgggtggtgg caaggtggag aagggaaga gcaagaagct gaagagcgtg	3480

aaggagctgc tgggcatcac catcatggag agaagcagct tcgagaagaa ccccatcgac 3540

5 ttcttgagg ccaagggcta caaggaggtg aagaaggacc tgatcatcaa gctgccaag 3600

tacagcctgt tcgagctgga gaacggcaga aagagaatgc tggccagcgc cggcgagctg 3660

cagaagggca acgagctggc cctgccagc aagtacgtga acttctgta cctggccagc 3720

10 cactacgaga agctgaaggg cagccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780

cagcacaagc actacctgga cgagatcatc gagcagatca gcgagttcag caagagagtg 3840

15 atcctggccg acgccaacct ggacaaggtg ctgagcgcct acaacaagca cagagacaag 3900

cccatcagag agcaggccga gaacatcatc cacctgttca ccctgaccaa cctgggcgcc 3960

cccgccgct tcaagtactc cgacaccacc atcgacagaa agagatacac cagcaccaag 4020

20 gaggtgctgg acgccaccct gatccaccag agcatcaccg gcctgtacga gaccagaatc 4080

gacctgagcc agctgggcgg cgacggcggc ggcagcccca agaagaagag aaaggtgtga 4140

<210> 53

25 <211> 4411

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

30 <221> джерело

<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»

<400> 53

35 ggggtcccga gtcggcgctc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60

attcggatcc gccaccatgg acaagaagta cagcatcggc ctggacatcg gcaccaacag 120

cgtgggctgg gccgtgatca ccgacgagta caagggtccc agcaagaagt tcaaggtgct 180

40 gggcaacacc gacagacaca gcatcaagaa gaacctgac ggcgccctgc tgttcgacag 240

cggcgagacc gccgaggcca ccagactgaa gagaaccgcc agaagaagat acaccagaag 300

45 aaagaacaga atctgctacc tgcaggagat cttcagcaac gagatggcca aggtggacga 360

cagcttctc cacagactgg aggagagctt cctggtggag gaggacaaga agcagcagag 420

acaccccatc ttcggcaaca tcgtggacga ggtggcctac cagcagaagt accccacat 480

50 ctaccacctg agaaagaagc tgggtggacag caccgacaag gccgacctga gactgatcta 540

cctggccctg gccacatga tcaagttcag aggccacttc ctgatcagg gcgacctgaa 600

55 ccccgacaac agcgacgtgg acaagctgtt catccagctg gtgcagacct acaaccagct 660

gttcgaggag aaccccatca acgccagcgg cgtggacgcc aaggccatcc tgagcgccag 720

actgagcaag agcagaagac tggagaacct gatcgccag ctgccggcg agaagaagaa 780

60

	cggcctgttc ggcaacctga tcgccctgag cctgggcctg accccaact tcaagagcaa	840
	cttcgacctg gccgaggacg ccaagctgca gctgagcaag gacacctacg acgacgacct	900
5	ggacaacctg ctggcccaga tcggcgacca gtacgccgac ctgttcctgg ccgccaagaa	960
	cctgagcgac gccatcctgc tgagcgacat cctgagagt g aacaccgaga tcaccaaggc	1020
	ccccctgagc gccagcatga tcaagagata cgacgagcac caccaggacc tgacctgct	1080
10	gaaggccctg gtgagacagc agctgccga gaagtacaag gagatcttct tcgaccagag	1140
	caagaacggc tacgccggct acatcgacgg cggcgccagc caggaggagt tctacaagtt	1200
15	catcaagccc atcctggaga agatggacgg caccgaggag ctgctggtga agctgaacag	1260
	agaggacctg ctgagaaagc agagaacctt cgacaacggc agcatcccc accagatcca	1320
	cctgggcgag ctgcacgcca tctgagaag acaggaggac ttctaccct tctgaagga	1380
20	caacagagag aagatcgaga agatcctgac cttcagaatc cctactacg tgggccccct	1440
	ggccagaggc aacagcagat tcgcctggat gaccagaaag agcgaggaga ccatacccc	1500
25	ctggaacttc gaggaggtag tggacaaggg cgccagcgcc cagagctca tcgagagaat	1560
	gaccaacttc gacaagaacc tgcccaacga gaaggtagtg cccaagcaca gcctgctgta	1620
	cgagtacttc accgtgtaca acgagctgac caaggtagaag tacgtgaccg agggcatgag	1680
30	aaagcccgcc ttctgagcg gcgagcagaa gaaggccatc gtggacctgc tgttaagac	1740
	caacagaaaag gtgacctga agcagctgaa ggaggactac ttcaagaaga tcgagtgtt	1800
35	cgacagcgtg gagatcagcg gcgtggagga cagattcaac gccagcctgg gcacctacca	1860
	cgacctgctg aagatcatca aggacaagga cttcctggac aacgaggaga acgaggacat	1920
	cctggaggac atcgtgctga cctgaccct gttcgaggac agagagatga tcgaggagag	1980
40	actgaagacc tacgccacc tgttcgacga caaggtagtg aagcagctga agagaagaag	2040
	atacaccggc tggggcagac tgagcagaaa gctgatcaac ggcatcagag acaagcagag	2100
45	cggcaagacc atcctggact tctgaagag cgacggcttc gccaacagaa acttcatgca	2160
	gctgatccac gacgacagcc tgacctcaa ggaggacatc cagaaggccc aggtgagcgg	2220
	ccagggcgac agcctgcacg agcacatgc caacctggcc ggagccccg ccatcaagaa	2280
50	gggcatcctg cagaccgtga aggtggtgga cgagctggtg aaggtagtgg gcagacacaa	2340
	gcccagaaac atcgtgatcg agatggccag agagaaccag accaccaga agggccagaa	2400
55	gaacagcaga gagagaatga agagaatcga ggagggcatc aaggagctgg gcagccagat	2460
	cctgaaggag caccctgtgg agaacacca gctgcagaaac gagaagctgt acctgtacta	2520
	cctgcagaaac ggcagagaca tgtacgtgga ccaggagctg gacatcaaca gactgagcga	2580
60		

ctacgacgtg gaccacatcg tgccccagag ctctctgaag gacgacagca tcgacaacaa 2640
 ggtgctgacc agaagcgaca agaacagagg caagagcgac aacgtgcca gcgaggaggt 2700
 5 ggtgaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gccaaagtga tcacccagag 2760
 aaagttcgac aacctgacca aggccgagag aggcggcctg agcgagctgg acaaggccgg 2820
 ctctcatcaag agacagctgg tggagaccag acagatcacc aagcacgtgg ccagatcct 2880
 10 ggacagcaga atgaacacca agtacgacga gaacgacaag ctgatcagag aggtgaaggt 2940
 gatcacctg aagagcaagc tggtagcgga ctccagaaag gacttccagt tctacaaggt 3000
 15 gagagagatc aacaactacc accacgcca cgacgcctac ctgaacgccg tggtagggcac 3060
 cgccctgatc aagaagtacc ccaagctgga gagcgagttc gtgtacggcg actacaaggt 3120
 gtacgacgtg agaaagatga tcgccaagag cgagcaggag atcggaagg ccaccgcca 3180
 20 gtacttctc tacagcaaca tcatgaactt ctcaagacc gagatcccc tggccaacgg 3240
 cgagatcaga aagagacccc tgatcgagac caacggcgag accggcgaga tcgtgtggga 3300
 25 caagggcaga gacttcgcca ccgtgagaaa ggtgctgagc atgccccagg tgaacatcg 3360
 gaagaagacc gaggtgcaga ccggcggtt cagcaaggag agcatcctgc ccaagagaaa 3420
 cagcgacaag ctgatcgcca gaaagaagga ctgggacccc aagaagtacg gcggcttcga 3480
 30 cagccccacc gtggcctaca gcgtgctggt ggtggccaag gtggagaagg gcaagagcaa 3540
 gaagctgaag agcgtgaagg agctgctggg catcaccatc atggagagaa gcagcttcga 3600
 35 gaagaacccc atcgacttc tggaggccaa gggctacaag gaggtgaaga aggacctgat 3660
 catcaagctg cccaagtaca gcctgttcga gctggagaac ggcagaaaga gaatgtggc 3720
 cagcgccggc gagctgcaga agggcaacga gctggccctg ccagcaagt acgtgaactt 3780
 40 cctgtacctg gccagccact acgagaagct gaagggcagc cccgaggaca acgagcagaa 3840
 gcagctgttc gtggagcagc acaagcacta cctggacgag atcatcgagc agatcagcga 3900
 45 gttcagcaag agagtgatcc tggccgacgc caacctggac aagtgctga gcgcctacaa 3960
 caagcacaga gacaagccca tcagagagca ggccgagaac atcatccacc tgttcaccct 4020
 gaccaacctg ggcgccccg ccgcctcaa gtacttcgac accaccatcg acagaaagag 4080
 50 atacaccagc accaaggagg tgctggacgc caccctgatc caccagagca tcaccggcct 4140
 gtacgagacc agaatcgacc tgagccagct gggcggcgac ggcggcggca gcccaagaa 4200
 55 gaagagaaaag gtgtgactag ccatcacatt taaaagcatc tcagcctacc atgagaataa 4260
 gagaaagaaa atgaagatca atagcttatt catctctttt tcttttcgt tgggtgaaag 4320
 ccaacaccct gtctaaaaaa cataaatttc ttaatacatt ttgcctctt tctctgtgct 4380
 60

	tcaattaata aaaaatggaa agaacctga g	4411
	<210> 54	
	<211> 4140	
5	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
10	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 54	
15	atggacaaaa aatacagcat agggctagac atagggacga acagcgtagg gtgggcggta	60
	ataacggacg aatacaaaagt accgagcaaa aaattcaaag tactagggaa cacggaccga	120
	cacagcataa aaaaaaacct aataggggcg ctactattcg acagcgggga aacggcggaa	180
20	gcgacgacgac taaaacgaac ggcgcgacga cgatacacgc gacgaaaaaa ccgaatatgc	240
	tacctacaag aaatattcag caacgaaatg gcgaaagtag acgacagctt ctccaccga	300
25	ctagaagaaa gcttcctagt agaagaagac aaaaaacacg aacgacaccc gatattcggg	360
	aacatagtag acgaagtagc gtaccacgaa aaatacccga cgatatacca cctacgaaaa	420
	aaactagtag acagcacgga caaagcggac ctacgactaa tatacctagc gctagcgac	480
30	atgataaaat tccgagggca cttcctaata gaaggggacc taaacccgga caacagcgac	540
	gtagacaaac tattcataca actagtacaa acgtacaacc aactattcga agaaaaccg	600
35	ataaacgcga gcggggtaga cgcgaaagcg atactaagcg cgcgactaag caaaagccga	660
	cgactagaaa acctaatagc gcaactaccg ggggaaaaaa aaaacgggct attcggaac	720
	ctaatagcgc taagcctagg gctaacgccg aactcaaaa gcaactcga cctagcggaa	780
40	gacgcgaaac tacaactaag caaagacacg tacgacgacg acctagacaa cctactagcg	840
	caaatagggg accaatacgc ggacctattc tagcggcgga aaaacctaag cgacgcgata	900
45	ctactaagcg acatactacg agtaaacacg gaaataacga aagcgccgct aagcgcgagc	960
	atgataaaac gatacgacga acaccacca gacctaacgc tactaaaagc gctagtacga	1020
	caacaactac cgaaaaaata caaagaaata ttctcgacc aaagcaaaaa cgggtacgcg	1080
50	gggtacatag acgggggggc gagccaagaa gaattctaca aattcataaa accgatacta	1140
	gaaaaaatgg acgggacgga agaactacta gtaaaactaa accgagaaga cctactacga	1200
55	aaacaacgaa cgttcgacaa cgggagcata ccgcacaaaa tacacctagg ggaactacac	1260
	gcgatactac gacgacaaga agacttctac ccgttctaa aagacaaccg agaaaaaata	1320
	gaaaaaatac taacgttccg aataccgtac tacgtagggc cgctagcgcg agggaacagc	1380
60	cgattcgctt ggatgacgcg aaaaagcgaa gaaacgataa cgccgtggaa cttcgaagaa	1440

gtagtagaca aaggggagcg cgcgcaaagc tcatagaac gaatgacgaa cttcgacaaa 1500
 aacctaccga acgaaaaagt actaccgaaa cacagcctac tatacgaata cttcacggta 1560
 5 tacaacgaac taacgaaagt aaaatacgta acggaaggga tgcgaaaacc ggcgttcta 1620
 agcggggaac aaaaaaagc gatagtagac ctactattca aaacgaaccg aaaagtaacg 1680
 10 gtaaaacaac taaaagaaga ctactcaaa aaaatagaat gcttcgacag cgtagaaata 1740
 agcggggtag aagaccgatt caacgcgagc ctagggacgt accacgacct actaaaata 1800
 ataaaagaca aagacttct agacaacgaa gaaaacgaag acatactaga agacatagta 1860
 15 ctaacgctaa cgctattcga agaccgagaa atgatagaag aacgactaaa aacgtacgcg 1920
 cacctattcg acgacaaagt aatgaaacaa ctaaacgac gacgatacac ggggtggggg 1980
 20 cgactaagcc gaaaactaat aaacgggata cgagacaaac aaagcgggaa aacgatacta 2040
 gacttctaa aaagcgacgg gttcgcgaac cgaaactca tgcaactaat acacgacgac 2100
 agcctaacgt tcaaagaaga catacaaaaa gcgcaagtaa gcgggcaagg ggacagccta 2160
 25 cacgaacaca tagcgaacct agcggggagc ccggcgataa aaaaaggat actacaaacg 2220
 gtaaaagtag tagacgaact agtaaaagta atggggcgac acaaaccgga aaacatagta 2280
 30 atagaaatgg cgcgagaaaa ccaaacgagc caaaaagggc aaaaaaacag ccgagaacga 2340
 atgaaacgaa tagaagaagg gataaaagaa ctagggagcc aaatactaaa agaacacccg 2400
 gtagaaaaca cgcaactaca aaacgaaaaa ctatactat actacctaca aaacgggcca 2460
 35 gacatgtacg tagaccaaga actagacata aaccgactaa gcgactacga chtagaccac 2520
 atagtaccgc aaagcttct aaaagacgac agcatagaca acaaagtact aacgcgaagc 2580
 40 gacaaaaacc gagggaaaag cgacaacgta ccgagcgaag aagtagtaaa aaaaatgaaa 2640
 aactactggc gacaactact aaacgcgaaa ctaataacgc aacgaaaatt cgacaaccta 2700
 acgaaagcgg aacgaggggg gctaagcgaa ctagacaaag cggggttcat aaaacgacaa 2760
 45 ctagtagaaa cgcgacaaat aacgaaacac gtagcgcaaa tactagacag ccgaatgaac 2820
 acgaaatacg acgaaaacga caaactaata cgagaagtaa aagtaataac gctaaaaagc 2880
 50 aaactagtaa gcgacttccg aaaagacttc caattctaca aagtacgaga aataaacaac 2940
 taccaccacg cgcacgacgc gtacctaaac gcggtagtag ggacggcgct aataaaaaaa 3000
 taccgaaac tagaaagcga attcgtatac ggggactaca aagtatacga cgtacgaaaa 3060
 55 atgatagcga aaagcgaaca agaaataggg aaagcgacgg cgaaatactt cttctacagc 3120
 aacataatga acttctcaa aacggaaata acgctagcga acggggaaat acgaaaacga 3180
 60 ccgctaatag aaacgaacgg gaaacgggg gaaatagtat gggacaaagg gcgagacttc 3240

	gcgacgggtac gaaaagtact aagcatgccg caagtaaaca tagtaaaaaa aacggaagta	3300
5	caaacggggg ggttcagcaa agaaagcata ctaccgaaac gaaacagcga caaactaata	3360
	gcgcgaaaaa aagactggga cccgaaaaaa tacgggggggt tcgacagccc gacggtagcg	3420
	tacagcgtac tagtagtagc gaaagtagaa aaagggaaaa gcaaaaaact aaaaagcgta	3480
10	aaagaactac tagggataac gataatggaa cgaagcagct tcgaaaaaa cccgatatagac	3540
	ttcctagaag cgaaagggtg caaagaagta aaaaaagacc taataataaa actaccgaaa	3600
15	tacagcctat tcgaactaga aaacgggcga aaacgaatgc tagcgagcgc gggggaacta	3660
	caaaaaggga acgaactagc gctaccgagc aaatacgtaa acttcctata cctagcgagc	3720
	cactacgaaa aactaaaagg gagcccgga gacaacgaac aaaaacaact attcgtagaa	3780
20	caacacaaac actacctaga cgaaataata gaacaaataa gcgaattcag caaacgagta	3840
	atactagcgg acgcgaacct agacaaagta ctagcgcggt acaacaacaa ccgagacaaa	3900
25	ccgatacgag aacaagcgga aaacataata cacctattca cgtaacgaa cctagggggcg	3960
	ccggcggcgt tcaataactt cgacacgacg atagaccgaa aacgatacac gagcacgaaa	4020
	gaagtactag acgcgacgct aatacaccaa agcataacgg ggctatacga aacgcgaata	4080
30	gacctaagcc aactaggggg ggacgggggg gggagcccga aaaaaaacg aaaagtatga	4140
	<210> 55	
	<211> 4411	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
40	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 55	
	gggtcccga gtcggcgtcc agcggctctg cttgtctgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt	60
45	attcggtacc gccaccatgg acaaaaaata cagcataggg ctagacatag ggacgaacag	120
	cgtaggggtg gcggaataaa cggacgaata caaagtaccg agcaaaaaat tcaaagtact	180
50	agggaacacg gaccgacaca gcataaaaaa aaacctaata ggggcgctac tattcgacag	240
	cggggaaacg gcggaagcga gcgcactaaa acgaacggcg cgacgacgat acacgcgacg	300
	aaaaaacgga atatgctacc tacaagaaat attcagcaac gaaatggcga aagtagacga	360
55	cagcttcttc caccgactag aagaaagctt ctagtagaa gaagacaaaa aacacgaacg	420
	acacccgata ttcgggaaca tagtagacga agtagcgtac cacgaaaaat acccgacgat	480
60	ataccaccta cgaaaaaac tagtagacag cacggacaaa gcggacctac gactaatata	540

	cctagcgcta gcgcacatga taaaattccg agggcacttc ctaatagaag gggacctaaa	600
	cccggaacaac agcgacgtag acaaaactatt catacaacta gtacaaacgt acaaccaact	660
5	attcgaagaa aacccgataa acgcgagcgg ggtagacgcg aaagcgatac taagcgcgcg	720
	actaagcaaa agccgacgac tagaaaacct aatagcgcaa ctaccggggg aaaaaaaaaa	780
	cgggctattc gggaacctaa tagcgctaag cctagggcta acgccgaact tcaaaagcaa	840
10	cttcgaccta gcggaagacg cgaaactaca actaagcaaa gacacgtacg acgacgacct	900
	agacaaccta ctacgcaaaa taggggacca atacgcggac ctattcctag cggcgaaaaa	960
15	cctaagcgac gcgatactac taagcgacat actacgagta aacacggaaa taacgaaagc	1020
	gccgctaagc gcgagcatga taaaacgata cgacgaacac caccaagacc taacgctact	1080
	aaaagcgcta gtacgacaac aactaccgga aaaatacaaa gaaatattct tcgaccaaag	1140
20	caaaaacggg tacgcgggggt acatagacgg gggggcgagc caagaagaat tctacaaatt	1200
	cataaaaccg atactagaaa aaatggacgg gacggaagaa ctactagtaa aactaaaccg	1260
25	agaagaccta ctacgaaaac aacgaacggt cgacaacggg agcataccgc accaaataca	1320
	cctaggggaa ctacacgcga tactacgacg acaagaagac ttctaccgt tctaaaaga	1380
	caaccgagaa aaaatagaaa aaatactaac gticcgaata ccgtactacg tagggccgct	1440
30	agcgcgaggg aacagccgat tcgcgtggat gacgcgaaaa agcgaagaaa cgataacgcc	1500
	gtggaacttc gaagaagtag tagacaaagg ggcgagcgcg caaagcttca tagaacgaat	1560
35	gacgaacttc gacaaaaacc taccgaacga aaaagtacta ccgaaacaca gcctactata	1620
	cgaatacttc acggtataca acgaactaac gaaagtaaaa tacgtaacgg aagggatgcg	1680
	aaaaccggcg ttctaagcg gggaacaaaa aaaagcgata gtagacctac tattcaaaac	1740
40	gaaccgaaaa gtaacggtaa aacaactaaa agaagactac ttcaaaaaaa tagaatgctt	1800
	cgacagcgta gaaataagcg gggtagaaga ccgattcaac gcgagcctag ggacgtacca	1860
45	cgacctacta aaaataataa aagacaaaga ctctctagac aacgaagaaa acgaagacat	1920
	actagaagac atagtactaa cgctaacgct attcgaagac cgagaaatga tagaagaacg	1980
	actaaaaacg tacgcgcacc tattcgacga caaagtaatg aaacaactaa aacgacgacg	2040
50	atacacgggg tgggggacgac taagccgaaa actaataaac gggatacgag acaaacaaag	2100
	cgggaaaacg atactagact tctaaaaag cgacgggttc gcgaaccgaa acttcatgca	2160
55	actaatacac gacgacagcc taacgttcaa agaagacata caaaaagcgc aagtaagcgg	2220
	gcaaggggac agcctacacg aacacatagc gaacctagcg gggagcccg cgataaaaaa	2280
	agggatacta caaacggtaa aagtagtaga cgaactagta aaagtaatgg ggcgacacaa	2340
60		

accggaac atagtaatag aaatggcgcg agaaaaccaa acgacgcaa aagggcaaaa 2400

aaacagccga gaacgaatga aacgaataga agaagggata aaagaactag ggagccaaat 2460

5 actaaaagaa cacccggtag aaaacacgca actacaaaac gaaaaactat acctatacta 2520

cctacaaaac gggcgagaca tgtacgtaga ccaagaacta gacataaacc gactaagcga 2580

ctacgacgta gaccacatag taccgcaaag ctctctaaaa gacgacagca tagacaacaa 2640

10 agtactaacg cgaagcgaca aaaaccgagg gaaaagcgac aacgtaccga gcgaagaagt 2700

agtaaaaaaa atgaaaaact actggcgaca actactaaac gcgaaactaa taacgcaacg 2760

15 aaaattcgac aacctaacga aagcggaacg aggggggcta agcgaactag acaaagcggg 2820

gttcataaaa cgacaactag tagaaacgcg acaataacg aaacacgtag cgcaaatact 2880

agacagccga atgaacacga aatacgacga aaacgacaaa ctaatacgag aagtaaaagt 2940

20 aataacgcta aaaagcaaac tagtaagcga ctccgaaaa gacttccaat tctacaaagt 3000

acgagaaata acaactacc accacgcgca cgacgcgtac ctaaacgcgg tagtagggac 3060

25 ggcgctaata aaaaaatacc cgaaactaga aagcgaattc gtatacgggg actacaaagt 3120

atacgacgta cgaaaaatga tagcgaaaag cgaacaagaa atagggaag cgacggcgaa 3180

atacttctc tacagcaaca taatgaactt ctcaaaacg gaaataacgc tagcgaacgg 3240

30 ggaaatacga aaacgaccgc taatagaaac gaacggggaa acgggggaaa tagtatggga 3300

caaagggcga gacttcgca cggtacgaaa agtactaagc atgccgaag taaacatagt 3360

35 aaaaaaacg gaagtacaaa cggggggggt cagcaaagaa agcatactac cgaaacgaaa 3420

cagcgacaaa ctaatagcgc gaaaaaaga ctgggacccg aaaaaatag gggggttcga 3480

cagcccgacg gtagcgta gcgtagtagt agtagcgaaa gtagaaaaag ggaaaagcaa 3540

40 aaaaactaaa agcgtaaaag aactactagg gataacgata atggaacgaa gcagcttcga 3600

aaaaaacccg atagacttcc tagaagcgaa aggtacaaa gaagtaaaaa aagaccta 3660

45 aataaaacta ccgaaatata gcctattcga actagaaaac gggcgaaaac gaatgctagc 3720

gagcgcgggg gaactacaaa aagggaacga actagcgcta ccgagcaaat acgtaaactt 3780

cctataccta gcgagccact acgaaaaact aaaagggagc ccggaagaca acgaacaaaa 3840

50 acaactattc gtagaacaac acaaacacta ctagacgaa ataatagaac aaataagcga 3900

attcagcaaa cgagtaatac tagcggacgc gaacctagac aaagtactaa gcgcgtacaa 3960

55 caaacaccga gacaaaccga tacgagaaca agcggaaaac ataatacacc tattcacgct 4020

aacgaaccta ggggcgccgg cggcggtcaa atactcgac acgacgatag accgaaaacg 4080

atacacgagc acgaaagaag tactagacgc gacgctaata caccaaagca taacggggct 4140

60

atacgaaacg cgaatagacc taagccaact aggggggggac ggggggggga gcccgaaaaa 4200
 aaaacgaaaa gtatgactag ccatcacatt taaaagcatc tcagcctacc atgagaataa 4260
 5 gagaagaaaa atgaagatca atagcttatt catctctttt tcttttcgt tgggtgtaaag 4320
 ccaacaccct gtctaaaaaa cataaatttc ttaatacatt ttgcctcttt tctctgtgct 4380
 tcaattaata aaaaatggaa agaacctcga g 4411
 10 <210> 56
 <211> 4411
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 15 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид»
 20 <400> 56
 aggtcccga gtcggcgctcc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60
 attcggatcc gccaccatgg acaagaagta cagcatcgga ctggacatcg gaacaaacag 120
 25 cgtcggatgg gcagtcatca cagacgaata caagggtccc agcaagaagt tcaaggctct 180
 gggaacacac gacagacaca gcatcaagaa gaacctgac ggagcactgc tgttcgacag 240
 30 cggagaaaca gcagaagcaa caagactgaa gagaacagca agaagaagat acacaagaag 300
 aaagaacaga atctgctacc tgcaggaaat cttcagcaac gaaatggcaa aggtcgacga 360
 cagcttcttc cacagactgg aagaaagctt cctggctgaa gaagacaaga agcacgaaag 420
 35 acaccgcatc ttcggaacac tcgtcgacga agtcgcatac cagcaaaagt acccgacaat 480
 ctaccacctg agaaagaagc tggtcgacag cacagacaag gcagacctga gactgatcta 540
 40 cctggcactg gcacacatga tcaagttcag aggacacttc ctgatcgaag gagacctgaa 600
 cccggacaac agcgcagctc acaagctgtt catccagctg gtccagacat acaaccagct 660
 gttcgaagaa aaccgcatca acgcaagcgg agtcgacgca aaggcaatcc tgagcgcaag 720
 45 actgagcaag agcagaagac tggaaaacct gatcgacag ctgccgggag aaaagaagaa 780
 cggactgttc ggaacctga tcgcactgag cctgggactg acaccgaact tcaagagcaa 840
 50 cttcgacctg gcagaagacg caaagctgca gctgagcaag gacacatacg acgacgacct 900
 ggacaacctg ctggcacaga tcggagacca gtacgcagac ctgttcctgg cagcaaagaa 960
 cctgagcgac gcaatcctgc tgagcgacat cctgagagtc aacacagaaa tcacaaaggc 1020
 55 accgctgagc gcaagcatga tcaagagata cgacgaacac caccaggacc tgacactgct 1080
 gaaggcactg gtcagacagc agctgccgga aaagtacaag gaaatcttct tcgaccagag 1140
 60 caagaacgga tacgcaggat acatcgacgg aggagcaagc caggaagaat tctacaagtt 1200

catcaagccg atcctggaaa agatggacgg aacagaagaa ctgctggta agctgaacag 1260

5 agaagacctg ctgagaaagc agagaacatt cgacaacgga agcatccgc accagatcca 1320

cctgggagaa ctgcacgcaa tcctgagaag acaggaagac ttctacccgt tcctgaagga 1380

caacagagaa aagatcgaaa agatcctgac attcagaatc cgtactacg tcggaccgt 1440

10 ggcaagagga aacagcagat tcgcatggat gacaagaaag agcgaagaaa caatcacacc 1500

gtggaacttc gaagaagtcg tcgacaaggg agcaagcgca cagagcttca tcgaaagaat 1560

gacaaacttc gacaagaacc tgccgaacga aaaggctctg ccgaagcaca gcctgctgta 1620

15 cgaatacttc acagtctaca acgaactgac aaaggtaag tacgtcacag aaggaatgag 1680

aaagccggca ttctgagcg gagaacagaa gaaggcaatc gtcgacctgc tgttaagac 1740

20 aaacagaaag gtcacagtca agcagctgaa ggaagactac ttcaagaaga tcgaatgctt 1800

cgacagcgtc gaaatcagcg gagtcgaaga cagattcaac gcaagcctgg gaacatacca 1860

cgacctgctg aagatcatca aggacaagga ctctctggac aacgaagaaa acgaagacat 1920

25 cctggaagac atcgtcctga cactgacact gttcgaagac agagaaatga tcgaagaaag 1980

actgaagaca tacgcacacc tgttcgacga caaggatcag aagcagctga agagaagaag 2040

30 atacacagga tggggaagac tgagcagaaa gctgatcaac ggaatcagag acaagcagag 2100

cggaaagaca atcctggact tcctgaagag cgacggattc gcaaacagaa acttcatgca 2160

gctgatccac gacgacagcc tgacattcaa ggaagacatc cagaaggcac aggtcagcgg 2220

35 acagggagac agcctgcacg aacacatcgc aaacctggca ggaagcccg caatcaagaa 2280

gggaatcctg cagacagtca aggtcgtcga cgaactggtc aaggatcagg gaagacaaa 2340

40 gccggaaaac atcgtcatcg aaatggcaag agaaaaccag acaacacaga agggacagaa 2400

gaacagcaga gaaagaatga agagaatcga agaaggaatc aaggaactgg gaagccagat 2460

cctgaaggaa caccggctcg aaaacacaca gctgcagaac gaaaagctgt acctgtacta 2520

45 cctgcagaac ggaagagaca tgtacgtcga ccaggaactg gacatcaaca gactgagcga 2580

ctacgacgtc gaccacatcg tccgcagag ctctctgaag gacgacagca tcgacaacaa 2640

50 ggtcctgaca agaagcgaca agaacagagg aaagagcgac aacgtcccga gcgaagaagt 2700

cgtcaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gcaaagctga tcacacagag 2760

aaagtctgac aacctgacaa aggcagagag aggaggactg agcgaactgg acaaggcagg 2820

55 attcatcaag agacagctgg tcgaaacaag acagatcaca aagcacgtcg cacagatcct 2880

ggacagcaga atgaacacaa agtacgacga aaacgacaag ctgatcagag aagtcaaggt 2940

60 catcacactg aagagcaagc tggtcagcga cticagaaag gacttccagt tctacaaggt 3000

	cagagaaatc aacaactacc accacgcaca cgacgcatac ctgaacgcag tcgtcggaac	3060
	agcactgatac aagaagtacc cgaagctgga aagcgaattc gtctacggag actacaaggt	3120
5	ctacgacgtc agaaagatga tcgcaaagag cgaacaggaa atcggaagg caacagcaaa	3180
	gtactcttc tacagcaaca tcatgaactt cttcaagaca gaaatcacac tggcaaacgg	3240
10	agaaatcaga aagagaccgc tgatcgaaac aaacggagaa acaggagaaa tcgtctgga	3300
	caagggaaga gacttcgcaa cagtcagaaa ggtctgagc atgccgcagg tcaacatcgt	3360
	caagaagaca gaagtccaga caggaggatt cagcaaggaa agcatcctgc cgaagagaaa	3420
15	cagcgacaag ctgatcgcaa gaaagaagga ctgggacccg aagaagtacg gaggattcga	3480
	cagcccgaca gtcgcataca gctccttgt cgtcgcaaag gtcgaaaagg gaaagagcaa	3540
20	gaagctgaag agcgtcaagg aactgctggg aatcacatc atggaaagaa gcagcttga	3600
	aaagaacccg atcgacttcc tggaagcaaa gggatacaag gaagtcaaga aggacctgat	3660
	catcaagctg ccgaagtaca gcctgttga actggaaaac ggaagaaaga gaatgctggc	3720
25	aagcgcagga gaactgcaga agggaaacga actggcactg ccgagcaagt acgtcaactt	3780
	cctgtacctg gcaagccact acgaaaagct gaagggaagc ccggaagaca acgaacagaa	3840
30	gcagctgttc gtcgaacagc acaagcacta cctggacgaa atcatcgaac agatcagcga	3900
	attcagcaag agagtcattc tggcagacgc aaacctggac aaggtctga gcgcatacaa	3960
	caagcacaga gacaagccga tcagagaaca ggcagaaaac atcatccacc tgttcacact	4020
35	gacaaacctg ggagcaccgg cagcattcaa gtacttcgac acaacaatcg acagaaagag	4080
	atacacaagc acaaaggaag tcttgacgc aacctgatc caccagagca tcacaggact	4140
40	gtacgaaaca agaatcgacc tgagccagct gggaggagac ggaggaggaa gcccgaagaa	4200
	gaagagaaag gtctagctag ccatcacatt taaaagcatc tcagcctacc atgagaataa	4260
	gagaaagaaa atgaagatca atagcttatt catctcttt tcttttcgt tgggtgaaag	4320
45	ccaacaccct gtctaaaaaa cataaatttc ttaatacatt ttgcctctt tctctgtgct	4380
	tcaattaata aaaaatggaa agaacctga g	4411
50	<210> 57	
	<211> 4481	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
60	<400> 57	

	gggcagatcg cctggagacg ccatccacgc tgtttgacc tccatagaag acaccgggac	60
	cgatccagcc tccgcggccg ggaacggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt	120
5	gactcaccgt ccttgacacg gccacatgg acaagaagta cagcatcgga ctggacatcg	180
	gaacaaacag cgtcggtatg gcagtcata cagacgaata caagggtccc agcaagaagt	240
10	tcaaggtcct gggaaacaca gacagacaca gcatcaagaa gaacctgatc ggagcactgc	300
	tgttcgacag cggagaaaca gcagaagcaa caagactgaa gagaacagca agaagaagat	360
	acacaagaag aaagaacaga atctgctacc tgcaggaaat cttcagcaac gaaatggcaa	420
15	aggctgacga cagcttctc cacagactgg aagaaagctt cctggtcgaa gaagacaaga	480
	agcacgaaag acacccgatc ttcggaaaca tcgtcgacga agtcgcatac cacgaaaagt	540
20	acccgacaat ctaccactg agaaagaagc tggtcgacag cacagacaag gcagacctga	600
	gactgatcta cctggcactg gcacacatga tcaagttcag aggacactc ctgatcgaag	660
	gagacctgaa cccggacaac agcgacgtcg acaagctgtt catccagctg gtccagacat	720
25	acaaccagct gttcgaagaa aacccgatca acgcaagcgg agtcgacgca aaggcaatcc	780
	tgagcgcaag actgagcaag agcagaagac tggaaaacct gatcgcacag ctgccgggag	840
30	aaaagaagaa cggactgttc ggaaacctga tcgactgag cctgggactg acaccgaact	900
	tcaagagcaa cttcgacctg gcagaagacg caaagctgca gctgagcaag gacacatacg	960
	acgacgacct ggacaacctg ctggcacaga tcggagacca gtacgcagac ctgttcctgg	1020
35	cagcaaagaa cctgagcgac gcaatcctgc tgagcgacat cctgagagtc aacacagaaa	1080
	tcacaaaggc accgctgagc gcaagcatga tcaagagata cgacgaacac caccaggacc	1140
40	tgacactgct gaaggcactg gtcagacagc agctgccgga aaagtacaag gaaattctt	1200
	tcgaccagag caagaacgga tacgcaggat acatcgacgg aggagcaagc caggaagaat	1260
	tctacaagti catcaagccg atcttgaaa agatggacgg aacagaagaa ctgctgtgta	1320
45	agctgaacag agaagacctg ctgagaaagc agagaacatt cgacaacgga agcatccgc	1380
	accagatcca cctgggagaa ctgcacgcaa tcctgagaag acaggaagac ttctaccgt	1440
50	tcctgaagga caacagagaa aagatcgaag agatcctgac attcagaatc cgtactacg	1500
	tcggaccgct ggcaagagga aacagcagat tcgcatggat gacaagaaag agcgaagaaa	1560
	caatcacacc gtggaacttc gaagaagtcg tcgacaaggg agcaagcgca cagagcttca	1620
55	tcgaaagaat gacaaactc gacaagaacc tgccgaacga aaaggtcctg ccgaagcaca	1680
	gcctgctgta cgaatactc acagtctaca acgaactgac aaaggtcaag tacgtcacag	1740
60	aaggaatgag aaagccggca ttctgagcg gagaacagaa gaaggcaatc gtcgacctgc	1800

tgttcaagac aaacagaaag gtcacagtca agcagctgaa ggaagactac ttcaagaaga 1860
 tcgaatgctt cgacagcgtc gaaatcagcg gagtcgaaga cagattcaac gcaagcctgg 1920
 5 gaacatacca cgacctgctg aagatcatca aggacaagga cttcctggac aacgaagaaa 1980
 acgaagacat cctggaagac atcgtcctga cactgacact gttcgaagac agagaaatga 2040
 tcgaagaaag actgaagaca tacgcacacc tgttcgacga caaggtcatg aagcagctga 2100
 10 agagaagaag atacacagga tggggaagac tgagcagaaa gctgatcaac ggaatcagag 2160
 acaagcagag cggaaagaca atcctggact tctgaagag cgacggattc gcaaacagaa 2220
 15 acttcatgca gctgatccac gacgacagcc tgacattcaa ggaagacatc cagaaggcac 2280
 aggtcagcgg acagggagac agcctgcacg aacacatcgc aaacctggca ggaagcccgg 2340
 caatcaagaa gggaaatcctg cagacagtca aggtcgtcga cgaactggc aaggtcatgg 2400
 20 gaagacacaa gccggaaaac atcgtcatcg aaatggcaag agaaaaccag acaacacaga 2460
 agggacagaa gaacagcaga gaaagaatga agagaatcga agaaggaatc aaggaactgg 2520
 25 gaagccagat cctgaaggaa cacccggtcg aaaacacaca gctgcagaac gaaaagctgt 2580
 acctgtacta cctgcagaac ggaagagaca tgtacgtcga ccaggaactg gacatcaaca 2640
 gactgagcga ctacgacgtc gaccacatcg tccgcagag cttcctgaag gacgacagca 2700
 30 tcgacaacaa ggtcctgaca agaagcgaca agaacagagg aaagagcgac aacgtcccga 2760
 gcgaagaagt cgtcaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gcaaagctga 2820
 35 tcacacagag aaagttcgac aacctgacaa aggcagagag aggaggactg agcgaactgg 2880
 acaaggcagg attcatcaag agacagctgg tcgaaacaag acagatcaca aagcacgtcg 2940
 cacagatcct ggacagcaga atgaacacaa agtacgacga aaacgacaag ctgatcagag 3000
 40 aagtcaaggt catcacactg aagagcaagc tggtcagcga cttcagaaag gacttccagt 3060
 tctacaaggt cagagaaatc aacaactacc accacgcaca cgacgcatac ctgaacgcag 3120
 45 tcgtcggaac agcactgatc aagaagtacc cgaagctgga aagcgaattc gtctacggag 3180
 actacaaggt ctacgacgtc agaaagatga tcgcaaagag cgaacaggaa atcggaagg 3240
 caacagcaaa gtacttctt tacagcaaca tcatgaactt cttaagaca gaaatcacac 3300
 50 tggcaaacgg agaaatcaga aagagaccgc tgatcgaaac aaacggagaa acaggagaaa 3360
 tcgtctggga caagggaaga gacttcgcaa cagtcagaaa ggtcctgagc atgccgcagg 3420
 55 tcaacatcgt caagaagaca gaagtccaga caggaggatt cagcaaggaa agcatcctgc 3480
 cgaagagaaa cagcgacaag ctgatcgcaa gaaagaagga ctgggacctg aagaagtacg 3540
 gaggattcga cagcccgaca gtcgcataca gcgtcctggt cgtcgcaaag gtcgaaaagg 3600
 60

gaaagagcaa gaagctgaag agcgtcaagg aactgctggg aatcacaatc atggaaagaa 3660
gcagcttcga aaagaacccg atcgacttcc tggaagcaaa gggatacaag gaagtaaga 3720
5 aggacctgat catcaagctg ccgaagtaca gcctgttcga actggaaaac ggaagaaaga 3780
gaatgctggc aagcgcagga gaactgcaga agggaaacga actggcactg ccgagcaagt 3840
acgtcaactt cctgtacctg gcaagccact acgaaaagct gaagggaagc ccggaagaca 3900
10 acgaacagaa gcagctgttc gtcgaacagc acaagcacta cctggacgaa atcatcgaac 3960
agatcagcga attcagcaag agagtcatcc tggcagacgc aaacctggac aaggctctga 4020
15 gcgcatacaa caagcacaga gacaagccga tcagagaaca ggcagaaaac atcatccacc 4080
tgttcacact gacaaacctg ggagcaccgg cagcattcaa gtacttcgac acaacaatcg 4140
acagaaagag atacacaagc acaaaggaag tcctggacgc aacactgatc caccagagca 4200
20 tcacaggact gtacgaaaca agaatcgacc tgagccagct gggaggagac ggaggaggaa 4260
gcccgaagaa gaagagaaag gtctagctag ccatcacatt taaaagcatc tcagcctacc 4320
25 atgagaataa gagaagaaaa atgaagatca atagcttatt catctctttt tcttttctgt 4380
tggtgtaaag ccaacaccct gtctaaaaaa cataaatttc ttaatacatt ttgcctcttt 4440
tctctgtgct tcaattaata aaaaatggaa agaacctcga g 4481
30
<210> 58
<211> 4348
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
35
<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид»
40
<400> 58
gggacatttg ctctgacac aactgtgttc actagcaacc tcaaacagac accggatctg 60
ccaccatgga саагаагтаc агсатсггac тггacатсгг аасааacаgс gtcggatggg 120
45 cagtcatcac agacgaatac aaggccccga gcaagaagtt caaggtcctg ggaacacag 180
acagacacag catcaagaag aacctgatcg gagcactgct gtctgacagc ggagaaacag 240
50 cagaagcaac aagactgaag agaacagcaa gaagaagata cacaagaaga aagaacagaa 300
tctgctacct gcaggaaatc ttcagcaacg aatggcaaa ggtcgacgac agcttcttcc 360
acagactgga agaaagcttc ctggtcgaag aagacaagaa gcacgaaaga caccgatct 420
55 tcggaacat cgtcgacgaa gtcgcatacc acgaaaagta cccgacaatc taccacctga 480
gaaagaagct ggtcgacagc acagacaagg cagacctgag actgatctac ctggcactgg 540
60 cacacatgat caagttcaga ggacacttcc tgatcgaagg agacctgaac ccggacaaca 600

	gcgacgtcga caagctgttc atccagctgg tccagacata caaccagctg ttcgaagaaa	660
5	acccgatcaa cgcaagcgga gtcgacgcaa aggcaatcct gagcgcaaga ctgagcaaga	720
	gcagaagact ggaaaacctg atcgcacagc tgccgggaga aaagaagaac ggactgttcg	780
	gaaacctgat cgcactgagc ctgggactga caccgaactt caagagcaac ttcgacctgg	840
10	cagaagacgc aaagctgcag ctgagcaagg acacatacga cgacgacctg gacaacctgc	900
	tggcacagat cggagaccag tacgcagacc tgttctggc agcaaagaac ctgagcgacg	960
15	caatctgtct gagcgacatc ctgagagtca acacagaaat cacaaaggca ccgctgagcg	1020
	caagcatgat caagagatac gacgaacacc accaggacct gacactgctg aaggcactgg	1080
	tcagacagca gctgccggaa aagtacaagg aaatcttctt cgaccagagc aagaacggat	1140
20	acgcaggata catcgacgga ggagcaagcc aggaagaatt ctacaagttc atcaagccga	1200
	tcctggaaaa gatggacgga acagaagaac tgctggtaa gctgaacaga gaagacctgc	1260
25	tgagaaagca gagaacattc gacaacggaa gcatcccga ccagatccac ctgggagaa	1320
	tgcacgcaat cctgagaaga caggaagact tctacccgtt cctgaaggac aacagagaaa	1380
	agatcgaata gatcctgaca ttcagaatcc cgtactacgt cggaccgctg gcaagaggaa	1440
30	acagcagatt cgcattgatg acaagaaaga gcaagaaac aatcacaccg tggaacttcg	1500
	aagaagtcgt cgacaaggga gcaagcgac agagcttcat cgaaagaatg acaaacttcg	1560
35	acaagaacct gccgaacgaa aaggctctgc cgaagcacag cctgctgtac gaatactca	1620
	cagtctacaa cgaactgaca aaggtaagt acgtcacaga aggaatgaga aagccggcat	1680
	tcctgagcgg agaacagaag aaggcaatcg tcgacctgt gttcaagaca aacagaaagg	1740
40	tcacagtcaa gcagctgaag gaagactact tcaagaagat cgaatgctt gacagcgtcg	1800
	aaatcagcgg agtcgaagac agattcaacg caagcctggg aacataccac gacctgtga	1860
45	agatcatcaa ggacaaggac ttcctggaca acgaagaaaa cgaagacatc ctggaagaca	1920
	tcgtctgac actgacactg ttcgaagaca gagaaatgat cgaagaaaga ctgaagacat	1980
	acgcacacct gttcgacgac aaggctatga agcagctgaa gagaagaaga tacacaggat	2040
50	ggggaagact gagcagaaag ctgatcaacg gaatcagaga caagcagagc ggaaagacaa	2100
	tcctggactt cctgaagagc gacggattcg caaacagaaa ctcatgcag ctgatccacg	2160
55	acgacagcct gacattcaag gaagacatcc agaaggcaca ggtcagcggg cagggagaca	2220
	gcctgcacga acacatcgca aacctggcag gaagcccggc aatcaagaag ggaatcctgc	2280
	agacagtcaa ggtcgtcgac gaactggtca aggtcatggg aagacacaag ccggaaaaca	2340
60	tcgtcatcga aatggcaaga gaaaaccaga caacacagaa gggacagaag aacagcagag	2400

aaagaatgaa gagaatcgaa gaaggaatca aggaactggg aagccagatc ctgaaggaac 2460
 5 acccggtcga aaacacacag ctgcagaacg aaaagctgta cctgtactac ctgcagaacg 2520
 gaagagacat gtacgtcgac caggaactgg acatcaacag actgagcgac tacgacgtcg 2580
 accacatcgt cccgcagagc ttctgaagg acgacagcat cgacaacaag gtcctgacaa 2640
 10 gaagcgacaa gaacagagga aagagcgaca acgtcccag cgaagaagtc gtcaagaaga 2700
 tgaagaacta ctggagacag ctgctgaacg caaagctgat cacacagaga aagttcgaca 2760
 acctgacaaa ggcagagaga ggaggactga gcgaactgga caaggcagga ttcataaga 2820
 15 gacagctggt cgaaacaaga cagatcaca agcacgtcg acagatcctg gacagcagaa 2880
 tgaacacaaa gtacgacgaa aacgacaagc tgatcagaga agtcaaggtc atcacactga 2940
 20 agagcaagct ggtcagcgac ttcagaaagg acttcagtt ctacaaggtc agagaaatca 3000
 acaactacca ccacgcacac gacgcatacc tgaacgcagt cgtcggaaca gcactgatca 3060
 agaagtacc gaagctggaa agcgaattcg tctacggaga ctacaaggtc tacgacgtca 3120
 25 gaaagatgat cgcaaagagc gaacaggaaa tcggaaggc aacagcaaag tacttctct 3180
 acagcaacat catgaacttc tcaagacag aaatcacact ggcaaacgga gaaatcagaa 3240
 30 agagaccgct gatcgaaaca aacggagaaa caggagaaat cgtctgggac aagggaagag 3300
 acttcgcaac agtcagaaag gtcctgagca tgccgcaggt caacatcgtc aagaagacag 3360
 aagtccagac aggaggattc agcaaggaaa gcatcctgcc gaagagaaac agcgacaagc 3420
 35 tgatcgcaag aaagaaggac tgggaccgga agaagtacgg aggattcgac agcccagacag 3480
 tcgcatacag cgtcctggtc gtcgcaaagg tcgaaaagg aaagagcaag aagctgaaga 3540
 40 gcgtcaagga actgctggga atcacaatca tggaaagaag cagcttcgaa aagaaccgga 3600
 tcgacttctt ggaagcaaag ggatacaagg aagtcaagaa ggacctgatc atcaagctgc 3660
 cgaagtacag cctgttcgaa ctggaaaacg gaagaaagag aatgctggca agcgcaggag 3720
 45 aactgcagaa gggaaacgaa ctggcactgc cgagcaagta cgtcaacttc ctgtacctgg 3780
 caagccacta cgaaaagctg aagggaagcc cggaagacaa cgaacagaag cagctgttcg 3840
 50 tcgaacagca caagcactac ctggacgaaa tcatcgaaca gatcagcgaa ttcagcaaga 3900
 gagtcatcct ggcagacgca aacctggaca aggtcctgag cgcatacaac aagcacagag 3960
 acaagccgat cagagaacag gcagaaaaca tcatccacct gttcacactg acaaacctgg 4020
 55 gagcaccggc agcattcaag tacttcgaca caacaatcga cagaaagaga tacacaagca 4080
 caaaggaagt cctggacgca aactgatcc accagagcat cacaggactg tacgaaacaa 4140
 60 gaatcgacct gagccagctg ggaggagacg gaggaggaag cccgaagaag aagagaaagg 4200

tctagctagc gctcgctttc ttgctgtcca atttctatta aagggttcctt tgttcctaa 4260

gtccaactac taaactgggg gatattatga agggccttga gcatctggat tctgcctaata 4320

5 aaaaaaacatt tattttcatt gcctcgag 4348

<210> 59
<211> 4325
10 <212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
15 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид»

<400> 59

20 gggaagctca gaataaacgc tcaactttgg ccggatctgc caccatggac aagaagtaca 60

gcatcggaact ggacatcgga acaaacagcg tcggatgggc agtcatcaca gacgaataca 120

aggtcccgag caagaagttc aaggctctgg gaaacacaga cagacacagc atcaagaaga 180

25 acctgatcgg agcactgctg ttgacacagc gagaacacagc agaagcaaca agactgaaga 240

gaacagcaag aagaagatac acaagaagaa agaacagaat ctgctacctg caggaaatct 300

30 tcagcaacga aatggcaaag gtcgacgaca gcttcttcca cagactggaa gaaagcttcc 360

tggtcgaaga agacaagaag cagcaaacagc acccgatctt cggaacacatc gtcgacgaag 420

tcgcatacca cgaaaagtac ccgacaatct accacctgag aaagaagctg gtcgacagca 480

35 cagacaaggc agacctgaga ctgatctacc tggcactggc acacatgac aagttcagag 540

gacacttctt gatcgaagga gacctgaacc cggacaacag cgacgtcgac aagctgttca 600

tccagctggc ccagacatac aaccagctgt tcgaagaaaa cccgatcaac gcaagcggag 660

40 tcgacgcaaa ggcaatcctg agcgcaagac tgagcaagag cagaagactg gaaaacctga 720

tcgcacagct gccgggagaa aagaagaacg gactgttcgg aaacctgac gactgagcc 780

45 tgggactgac accgaactc aagagcaact tcgacctggc agaagacgca aagctgcagc 840

tgagcaagga cacatacgac gacgacctgg acaacctgct ggcacagac ggagaccagt 900

acgcagacct gttcctggca gcaaagaacc tgagcgacgc aatcctgctg agcgacatcc 960

50 tgagagtcaa cacagaaatc acaaaggcac cgctgagcgc aagcatgac aagagatacg 1020

acgaacacca ccaggacctg aactgctga aggcactggc cagacagcag ctgccggaaa 1080

55 agtacaagga aatcttctc gaccagagca agaaccgata cgcaggatac atcgacggag 1140

gagcaagcca ggaagaattc tacaagtca tcaagccgat cctggaaaag atggacggaa 1200

cagaagaact gctggtcaag ctgaacagag aagacctgct gagaaagcag agaacattcg 1260

60

	acaacggaag catccgcac cagatccacc tgggagaact gcacgcaatc ctgagaagac	1320
	aggaagactt ctacccgttc ctgaaggaca acagagaaaa gatcgaaaag atcctgacat	1380
5	tcagaatccc gtactacgtc ggaccgctgg caagaggaaa cagcagattc gcatggatga	1440
	caagaaagag cgaagaaaca atcacaccgt ggaacttcga agaagtcgtc gacaagggag	1500
10	caagcgcaca gagcttcac gaaagaatga caaacttcga caagaacctg ccgaacgaaa	1560
	aggtcctgcc gaagcacagc ctgctgtacg aatacttcac agtctacaac gaactgacaa	1620
	aggtcaagta cgtcacagaa ggaatgagaa agccggcatt cctgagcgga gaacagaaga	1680
15	aggcaatcgt cgacctgctg ttcaagacaa acagaaaggt cacagtcaag cagctgaagg	1740
	aagactactt caagaagatc gaatgcttcg acagcgtcga aatcagcgga gtcgaagaca	1800
	gattcaacgc aagcctggga acataccacg acctgctgaa gatcatcaag gacaaggact	1860
20	tcttgacaa cgaagaaaac gaagacatcc tggaagacat cgtcctgaca ctgacactgt	1920
	tcgaagacag agaaatgatc gaagaaagac tgaagacata cgcacacctg ttcgacgaca	1980
25	aggtcatgaa gcagctgaag agaagaagat acacaggatg gggaagactg agcagaaagc	2040
	tgatcaacgg aatcagagac aagcagagcg gaaagacaat cctggacttc ctgaagagcg	2100
	acggattcgc aaacagaaac ttcatgcagc tgatccacga cgacagcctg acattcaagg	2160
30	aagacatcca gaaggcacag gtcagcggac agggagacag cctgcacgaa cacatcgcaa	2220
	acctggcagg aagcccgga atcaagaagg gaatcctgca gacagtcaag gtcgtcgacg	2280
35	aactggtcaa ggtcatggga agacacaagc cggaaaacat cgtcatcgaa atggcaagag	2340
	aaaaccagac aacacagaag ggacagaaga acagcagaga aagaatgaag agaatcgaag	2400
40	aaggaatcaa ggaactggga agccagatcc tgaaggaaca cccggtcgaa aacacacagc	2460
	tcgagaacga aaagctgtac ctgtactacc tgcagaacgg aagagacatg tacgtcgacc	2520
	aggaactgga catcaacaga ctgagcgact acgacgtcga ccacatcgtc ccgcagagct	2580
45	tctgaagga cgacagcatc gacaacaagg tctgacaag aagcgacaag aacagaggaa	2640
	agagcgacaa cgtcccgagc gaagaagtgc tcaagaagat gaagaactac tggagacagc	2700
	tgctgaacgc aaagctgatc acacagagaa agttcgacaa cctgacaaag gcagagagag	2760
50	gaggactgag cgaactggac aaggcaggat tcataagag acagctggtc gaaacaagac	2820
	agatcacaaa gcacgtcgca cagatcctgg acagcagaat gaacacaaag tacgacgaaa	2880
55	acgacaagct gatcagagaa gtcaaggta tcacactgaa gagcaagctg gtcagcgact	2940
	tcagaaagga ctccagttc tacaaggta gagaaatcaa caactaccac cacgcacacg	3000
60	acgcatacct gaacgcagtc gtcggaacag cactgatcaa gaagtaccg aagctggaaa	3060

gcgaattcgt ctacggagac tacaaggtct acgacgtcag aaagatgac gcaaagagcg 3120

aacaggaaat cggaaaggca acagcaaagt acttcttcta cagcaacatc atgaacttct 3180

5 tcaagacaga aatcacactg gcaaacggag aaatcagaaa gagaccgctg atcgaaacaa 3240

acggagaaac aggagaaatc gtctgggaca agggaagaga ctctgcaaca gtcagaaagg 3300

tcctgagcat gccgcaggtc aacatcgtca agaagacaga agtccagaca ggaggattca 3360

10 gcaaggaaag catcctgccg aagagaaaca gcgacaagct gatcgcaaga aagaaggact 3420

gggacccgaa gaagtacgga ggattcgaca gcccgcagct cgcatacagc gtcttggtcg 3480

15 tcgcaaaggt cgaagaggga aagagcaaga agctgaagag cgtcaaggaa ctgctgggaa 3540

tcacaatcat ggaagaagc agcttcgaaa agaaccgat cgacttctg gaagcaaagg 3600

gatacaagga agtcaagaag gacctgatca tcaagctgcc gaagtacagc ctgttcgaac 3660

20 tggaaaacgg aagaaagaga atgtctggca ggcaggaga actgcagaag ggaaacgaac 3720

tggcactgcc gagcaagtac gtcaacttcc tgtactggc aagccactac gaaaagctga 3780

25 aggggaagccc ggaagacaac gaacagaagc agctgttctg cgaacagcac aagcactacc 3840

tggacgaaat catcgaacag atcagcgaat tcagcaagag agtcatcctg gcagacgcaa 3900

acctggacaa ggtcttgagc gcatacaaca agcacagaga caagccgatc agagaacagg 3960

30 cagaaaacat catccacctg ttcacactga caaacctggg agcaccggca gcattcaagt 4020

acttcgacac aacaatcgac agaaagagat acacaagcac aaaggaagtc ctggacgcaa 4080

35 cactgatcca ccagagcatc acaggactgt acgaaacaag aatcgacctg agccagctgg 4140

gaggagacgg aggaggaagc ccgaagaaga agagaaaggt ctgctagca ccagcctcaa 4200

gaacacccga atggagtctc taagctacat aataccaact tacactttac aaaatgttgt 4260

40 cccccaaaat gtagccattc gtatctgctc ctaataaaaa gaaagttct tcacattctc 4320

tcgag 4325

45 <210> 60
<211> 4325
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

50 <220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид»

55 <400> 60
aggaagctca gaataaacgc tcaactttgg ccggatctgc caccatggac aagaagtaca 60

gcacgggact ggacatcgga acaaacagcg tcggatgggc agtcatcaca gacgaataca 120

60 aggtcccgag caagaagttc aaggtctctg gaaacacaga cagacacagc atcaagaaga 180

	acctgatcgg agcactgctg ttcgacagcg gagaaacagc agaagcaaca agactgaaga	240
5	gaacagcaag aagaagatac acaagaagaa agaacagaat ctgctacctg caggaaatct	300
	tcagcaacga aatggcaaag gtcgacgaca gcttcttcca cagactggaa gaaagcttcc	360
	tggtcgaaga agacaagaag cacgaaagac acccgatctt cggaacatc gtcgacgaag	420
10	tcgcatacca cgaaaagtac ccgacaatct accacctgag aaagaagctg gtcgacagca	480
	cagacaaggc agacctgaga ctgatctacc tggcactggc acacatgatc aagttcagag	540
15	gacacttctt gatcgaagga gacctgaacc cggacaacag cgacgtcgac aagctgttca	600
	tccagctggg ccagacatac aaccagctgt tcgaagaaaa cccgatcaac gcaagcggag	660
	tcgacgcaaa ggcaatcctg agcgcaagac tgagcaagag cagaagactg gaaaacctga	720
20	tcgcacagct gccgggagaa aagaagaacg gactgttcgg aaacctgatc gactgagcc	780
	tgggactgac accgaacttc aagagcaact tcgacctggc agaagacgca aagctgcagc	840
	tgagcaagga cacatacgac gacgacctgg acaacctgct ggcacagatc ggagaccagt	900
25	acgcagacct gttcctggca gcaaagaacc tgagcgacgc aatcctgctg agcgacatcc	960
	tgagagtcaa cacagaaatc acaaaggcac cgctgagcgc aagcatgatc aagagatacg	1020
30	acgaacacca ccaggacctg aactgtctga aggcactggg cagacagcag ctgccggaaa	1080
	agtacaagga aatcttcttc gaccagagca agaacggata cgcaggatac atcgacggag	1140
35	gagcaagcca ggaagaattc tacaagtca tcaagccgat cctggaaaag atggacggaa	1200
	cagaagaact gctggtaag ctgaacagag aagacctgct gagaaagcag agaacattcg	1260
	acaacggaag catcccgcac cagatccacc tgggagaact gcacgcaatc ctgagaagac	1320
40	aggaagactt ctacccgttc ctgaaggaca acagagaaaa gatcgaaaag atcctgacat	1380
	tcagaatccc gtactacgtc ggaccgctgg caagaggaaa cagcagattc gcatggatga	1440
45	caagaaagag cgaagaaaca atcacacctg ggaacttcga agaagtcgtc gacaagggag	1500
	caagcgaca gagcttcac gaaagaatga caaacttcga caagaacctg ccgaacgaaa	1560
	aggtcctgcc gaagcacagc ctgctgtacg aatacttcac agtttacaac gaactgacaa	1620
50	aggtcaagta cgtcacagaa ggaatgagaa agccggcatt cctgagcgga gaacagaaga	1680
	aggcaatcgt cgacctgctg ttcaagacaa acagaaagggt cacagtcaag cagctgaagg	1740
55	aagactactt caagaagatc gaatgcttcg acagcgtcga aatcagcgga gtcgaagaca	1800
	gattcaacgc aagcctggga acataccacg acctgtgaa gatcatcaag gacaaggact	1860
	tcctggacaa cgaagaaaac gaagacatcc tggaagacat cgtcctgaca ctgacactgt	1920
60	tcgaagacag agaaatgatc gaagaaagac tgaagacata cgcacacctg ttcgacgaca	1980

aggtcatgaa gcagctgaag agaagaagat acacaggatg gggaagactg agcagaaagc 2040
 5 tgatcaacgg aatcagagac aagcagagcg gaaagacaat cctggacttc ctgaagagcg 2100
 acggattcgc aaacagaaac ttcatgcagc tgatccacga cgacagcctg acattcaagg 2160
 aagacatcca gaaggcacag gtcagcggac agggagacag cctgcacgaa cacatcgcaa 2220
 10 acctggcagg aagcccgga atcaagaagg gaatcctgca gacagtcaag gtcgtcgacg 2280
 aactggtcaa ggtcatggga agacacaagc cggaaaacat cgtcatcgaa atggcaagag 2340
 15 aaaaccagac aacacagaag ggacagaaga acagcagaga aagaatgaag agaatcgaag 2400
 aaggaatcaa ggaactggga agccagatcc tgaaggaaca cccggtcgaa aacacacagc 2460
 tgcagaacga aaagctgtac ctgtactacc tgcagaacgg aagagacatg tacgtcgacc 2520
 20 aggaactgga catcaacaga ctgagcgact acgacgtcga ccacatcgtc ccgcagagct 2580
 tcctgaagga cgacagcatc gacaacaagg tcctgacaag aagcgacaag aacagaggaa 2640
 agagcgacaa cgtcccgagc gaagaagtgc tcaagaagat gaagaactac tggagacagc 2700
 25 tgctgaacgc aaagctgac acacagagaa agtgcgacaa cctgacaaag gcagagagag 2760
 gaggactgag cgaactggac aaggcaggat tcatacaagag acagctggtc gaaacaagac 2820
 30 agatcacaaa gcacgtcgca cagatcctgg acagcagaat gaacacaaag tacgacgaaa 2880
 acgacaagct gatcagagaa gtcaaggta tcacactgaa gagcaagctg gtcagcgact 2940
 tcagaaagga ctccagttc tacaaggta gagaaatcaa caactaccac cacgcacacg 3000
 35 acgcatacct gaacgcagtc gtcggaacag cactgatcaa gaagtaccg aagctggaaa 3060
 gcgaattcgt ctacggagac tacaaggct acgacgtcag aaagatgac gcaaagagcg 3120
 40 aacaggaaat cggaaaggca acagcaaagt acttcttcta cagcaacatc atgaacttct 3180
 tcaagacaga aatcacactg gcaaacggag aatcagaaa gagaccgctg atcgaaacaa 3240
 acggagaaac aggagaaatc gtctgggaca agggaagaga ctgcgaaca gtcagaaagg 3300
 45 tcctgagcat gccgcaggtc aacatcgtca agaagacaga agtccagaca ggaggattca 3360
 gcaaggaaag catcctgccg aagagaaaca gcgacaagct gatcgcaaga aagaaggact 3420
 50 gggacccgaa gaagtacgga ggattcgaca gccgcacagt cgcatacagc gtctgggtcg 3480
 tcgcaaaggt cgaaaaggga aagagcaaga agctgaagag cgtcaaggaa ctgctgggaa 3540
 tcacaatcat ggaaagaagc agcttcgaaa agaaccgat cgacttctg gaagcaaagg 3600
 55 gatacaagga agtcaagaag gacctgatca tcaagctgcc gaagtacagc ctgttcgaac 3660
 tggaaaacgg aagaaagaga atgtgggcaa ggcgaggaga actgcagaag ggaaacgaac 3720
 60 tggcactgcc gagcaagtac gtcaacttcc tgtacctggc aagccactac gaaaagctga 3780

agggaagccc ggaagacaac gaacagaagc agctgttcgt cgaacagcac aagcactacc 3840
 tggacgaaat catcgaacag atcagcgaat tcagcaagag agtcatcctg gcagacgcaa 3900
 5 acctggacaa ggtcctgagc gcatacaaca agcacagaga caagccgatc agagaacagg 3960
 cagaaaacat catccacctg ttcacactga caaacctggg agcaccggca gcattcaagt 4020
 10 acttcgacac aacaatcgac agaaagagat acacaagcac aaaggaagtc ctggacgcaa 4080
 cactgatcca ccagagcatc acaggactgt acgaaacaag aatcgacctg agccagctgg 4140
 gaggagacgg aggaggaagc ccgaagaaga agagaaaggt ctagctagca ccagcctcaa 4200
 15 gaacacccga atggagtctc taagtacat aataccaact tacactttac aaaatgttgt 4260
 cccccaaaat gtagccattc gtatctgctc ctaataaaaa gaaagtttct tcacattctc 4320
 20 tcgag 4325
 <210> 61
 <211> 4411
 <212> ДНК
 25 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 30 полінуклеотид»
 <400> 61
 aggtcccga gtcggcgctc agcggctctg cttgttcgtg tgtgtgtcgt tgcaggcctt 60
 35 attcgatcc gccaccatgg acaagaagta cagcatcgga ctggacatcg gaacaaacag 120
 cgtcggatgg gcagtcatca cagacgaata caaggtcccg agcaagaagt tcaaggtcct 180
 gggaaacaca gacagacaca gcatcaagaa gaacctgac ggagcactgc tgttcgacag 240
 40 cggagaaaca gcagaagcaa caagactgaa gagaacagca agaagaagat acacaagaag 300
 aaagaacaga atctgtacc tgcaggaaat cttcagcaac gaaatggcaa aggtcgacga 360
 45 cagcttctc cacagactgg aagaaagctt cctggtcgaa gaagacaaga agcagcaaaag 420
 acaccgatc ttcggaacac tcgtcgacga agtcgcatac cagcaaaagt acccgacaat 480
 ctaccacctg agaaagaagc tggtcgacag cacagacaag gcagacctga gactgatcta 540
 50 cctggcactg gcacacatga tcaagttcag aggacacttc ctgatcgaag gagacctgaa 600
 cccggacaac agcgacgtcg acaagctgtt catccagctg gtccagacat acaaccagct 660
 55 gttcgaagaa aaccgatca acgcaagcgg agtcgacgca aaggcaatcc tgagcgcaag 720
 actgagcaag agcagaagac tggaaaacct gatcgacag ctgccgggag aaaagaagaa 780
 cggactgttc ggaaacctga tcgcactgag cctgggactg acaccgaact tcaagagcaa 840
 60

	cttcgacctg gcagaagacg caaagctgca gctgagcaag gacacatacg acgacgacct	900
	ggacaacctg ctggcacaga tcggagacca gtacgcagac ctgttcctgg cagcaaagaa	960
5	cctgagcgac gcaatcctgc tgagcgacat cctgagagtc aacacagaaa tcacaaaggc	1020
	accgctgagc gcaagcatga tcaagagata cgacgaacac caccaggacc tgacactgct	1080
10	gaaggcactg gtcagacagc agctgccgga aaagtacaag gaaatcttct tcgaccagag	1140
	caagaacgga tacgcaggat acatcgacgg aggagcaagc caggaagaat tctacaagtt	1200
	catcaagccg atcctggaaa agatggacgg aacagaagaa ctgctggtca agctgaacag	1260
15	agaagacctg ctgagaaagc agagaacatt cgacaacgga agcatcccg accagatcca	1320
	cctgggagaa ctgcacgcaa tcctgagaag acaggaagac ttctacccgt tcctgaagga	1380
20	caacagagaa aagatcgaaa agatcctgac attcagaatc ccgtactacg tcggaccgct	1440
	ggcaagagga aacagcagat tcgcatggat gacaagaaag agcgaagaaa caatcacacc	1500
	gtggaacttc gaagaagtcg tcgacaaggg agcaagcgca cagagcttca tcgaaagaat	1560
25	gacaaacttc gacaagaacc tgccgaacga aaaggctcctg ccgaagcaca gcctgctgta	1620
	cgaatacttc acagtctaca acgaactgac aaaggtaag tacgtcacag aaggaatgag	1680
30	aaagccggca ttctgagcg gagaacagaa gaaggcaatc gtcgacctgc tgttcaagac	1740
	aaacagaaaag gtcacagtca agcagctgaa ggaagactac ttcaagaaga tcgaatgctt	1800
	cgacagcgtc gaaatcagcg gagtcgaaga cagattcaac gcaagcctgg gaacatacca	1860
35	cgacctgctg aagatcatca aggacaagga ctctctggac aacgaagaaa acgaagacat	1920
	cctggaagac atcgtcctga cactgacact gttcgaagac agagaaatga tcgaagaaag	1980
40	actgaagaca tacgcacacc tgttcgacga caaggatcatg aagcagctga agagaagaag	2040
	atacacagga tggggaagac tgagcagaaa gctgatcaac ggaatcagag acaagcagag	2100
	cggaaagaca atcctggact tcctgaagag cgacggattc gcaaacagaa acttcatgca	2160
45	gctgatccac gacgacagcc tgacattcaa ggaagacatc cagaaggcac aggtcagcgg	2220
	acagggagac agcctgcacg aacacatcgc aaacctggca ggaagcccgg caatcaagaa	2280
50	gggaatcctg cagacagtca aggtcgtcga cgaactggtc aaggatcatg gaagacacaa	2340
	gccggaaaac atcgtcatcg aaatggcaag agaaaaccag acaacacaga agggacagaa	2400
	gaacagcaga gaaagaatga agagaatcga agaaggaatc aaggaactgg gaagccagat	2460
55	cctgaaggaa cccccgtcg aaaacacaca gctgcagaac gaaaagctgt acctgtacta	2520
	cctgcagaac ggaagagaca tgtacgtcga ccaggaactg gacatcaaca gactgagcga	2580
60	ctacgacgtc gaccacatcg tccgcagag ctctctgaag gacgacagca tcgacaacaa	2640

ggtcctgaca agaagcgaca agaacagagg aaagagcgac aacgtcccga gcaagaagt 2700
 cgtaagaag atgaagaact actggagaca gctgctgaac gcaaagctga tcacacagag 2760
 5 aaagttcgac aacctgacaa aggcagagag aggaggactg agcgaactgg acaaggcagg 2820
 attcatcaag agacagctgg tcgaaacaag acagatcaca aagcacgtcg cacagatcct 2880
 ggacagcaga atgaacacaa agtacgacga aaacgacaag ctgatcagag aagtcaaggt 2940
 10 catcacactg aagagcaagc tggtcagcga cttcagaaaag gacttccagt tctacaaggt 3000
 cagagaaatc aacaactacc accacgcaca cgacgcatac ctgaacgcag tcgtcggaac 3060
 15 agcactgatc aagaagtacc cgaagctgga aagcgaattc gtctacggag actacaaggt 3120
 ctacgacgtc agaaagatga tcgcaaagag cgaacaggaa atcggaagg caacagcaaa 3180
 gtacttttc tacagcaaca tcatgaactt cttcaagaca gaaatcacac tggcaaacgg 3240
 20 agaaatcaga aagagaccgc tgatcgaaac aaacggagaa acaggagaaa tcgtctggga 3300
 caagggaga gacttcgcaa cagtcagaaa ggtcctgagc atgccgcagg tcaacatcgt 3360
 25 caagaagaca gaagtcaga caggaggatt cagcaaggaa agcatcctgc cgaagagaaa 3420
 cagcgacaag ctgatcgcaa gaaagaagga ctgggacccg aagaagtacg gaggattcga 3480
 cagcccgaca gtcgcataca gcgtcctggt cgtcgcaaag gtcgaaaagg gaaagagcaa 3540
 30 gaagctgaag agcgtcaagg aactgctggg aatcacaatc atggaaagaa gcagcttcga 3600
 aaagaacccg atcgacttcc tggaagcaaa gggatacaag gaagtcaaga aggacctgat 3660
 35 catcaagctg ccgaagtaca gctgttcga actggaaaac ggaagaaaga gaatgctggc 3720
 aagcgcagga gaactgcaga agggaaacga actggcactg ccgagcaagt acgtcaactt 3780
 cctgtacctg gcaagccact acgaaaagct gaagggaagc ccggaagaca acgaacagaa 3840
 40 gcagctgttc gtcgaacagc acaagcacta cctggacgaa atcatcgaac agatcagcga 3900
 attcagcaag agagtcattc tggcagacgc aaacctggac aaggtcctga gcgcatacaa 3960
 45 caagcacaga gacaagccga tcagagaaca ggcagaaaac atcatccacc tgttcacact 4020
 gacaaacctg ggagcaccgg cagcattcaa gtacttcgac acaacaatcg acagaaagag 4080
 atacacaagc acaaaggaag tcttgacgc aacactgatc caccagagca tcacaggact 4140
 50 gtacgaaaca agaatcgacc tgagccagct gggaggagac ggaggaggaa gcccgagaa 4200
 gaagagaaaag gtctagctag ccatcacatt taaaagcatc tcagcctacc atgagaataa 4260
 55 gagaaagaaa atgaagatca atagcttatt catctctttt tcttttcgt tgggtgaaag 4320
 ccaacaccct gtctaaaaaa cataaatttc ttaatacatt ttgcctctt tctctgtgct 4380
 tcaattaata aaaaatggaa agaacctga g 4411
 60

	<210> 62	
	<211> 105	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
	полінуклеотид»	
10	<400> 62	
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gсgaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	60
	aaaccgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa	105
15	<210> 63	
	<211> 93	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
20	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
	олігонуклеотид»	
25	<400> 63	
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	60
	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa	93
30	<210> 64	
	<211> 100	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
	полінуклеотид»	
40	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (1)..(3)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
45	<220>	
	<221> інша_ознака	
	<222> (1)..(4)	
	<223> фосфоротіатний зв'язок	
50	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (97)..(99)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
55	<220>	
	<221> інша_ознака	
	<222> (97)..(100)	
	<223> фосфоротіатний зв'язок	
60		

	<400> 64	
	ccaguccagc gaggcaaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc	60
5	cguuuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu	100
	<210> 65	
	<211> 3312	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
15	полінуклеотид»	
	<400> 65	
	atggcagcat tcaagccgaa ctcgatcaac tacatctcgg gactggacat cggaatcgca	60
20	tcggtcggat gggcaatggt cgaatcgac gaagaagaaa acccgatcag actgatcgac	120
	ctgggagtc gagtcttcca aagagcagaa gtcccgaaga caggagactc gctggcaatg	180
	gcaagaagac tggcaagatc ggtcagaaga ctgacaagaa gaagagcaca cagactgctg	240
25	agaacaagaa gactgctgaa gagagaagga gtctgcagg cagcaaactt cgacgaaaac	300
	ggactgatca agtcgctgcc gaacacaccg tggcagctga gagcagcagc actggacaga	360
30	aagctgacac cgctggaatg gtcggcagtc ctgctgcacc tgatcaagca cagaggatac	420
	ctgtgcaga gaaagaacga aggagaaaca gcagacaagg aactgggagc actgctgaag	480
	ggagtcgag gaaacgcaca cgcactgcag acaggagact tcagaacacc ggcagaactg	540
35	gcactgaaca agttcgaaaa ggaatcgga cacatcagaa accagagatc ggactactcg	600
	cacacattct cgagaaagga cctgcaggca gaactgatcc tgctgttcca aaagcagaag	660
40	gaattcgga acccgcacgt ctccggagga ctgaagggaag gaatcgaaac actgctgatg	720
	acacagagac cggcactgtc gggagacgca gtccagaaga tgctgggaca ctgcacattc	780
	gaaccggcag aaccgaaggc agcaaagaac acatacacag cagaaagatt catctggctg	840
45	acaaagctga acaacctgag aatcctggaa cagggatcgg aaagaccgct gacagacaca	900
	gaaagagcaa cactgatgga cgaaccgtac agaaagtcga agctgacata cgcacaggca	960
50	agaaagctgc tgggactgga agacacagca ttctcaagg gactgagata cggaaaggac	1020
	aacgcagaag catcgacact gatggaaatg aaggcatacc acgcaatctc gagagcactg	1080
	gaaaaggaag gactgaagga caagaagtcg ccgctgaacc tgctgccgga actgcaggac	1140
55	gaaatcgga cagcattctc gctgttcaag acagacgaag acatcacagg aagactgaag	1200
	gacagaatcc agccggaaat cctggaagca ctgctgaagc acatctcgtt cgacaagttc	1260
60	gtccagatct cgctgaaggc actgagaaga atcgtccgc tgatggaaca gggaaagaga	1320

tacgacgaag catgcgagaa aatctacgga gaccactacg gaaagaagaa cacagaagaa 1380
aagatctacc tgccgccgat cccggcagac gaaatcagaa acccggtcgt cctgagagca 1440
5 ctgtcgagg caagaaaggt catcaacgga gtcgtcagaa gatacggatc gccggcaaga 1500
atccacatcg aaacagcaag agaagtcgga aagtcgttca aggacagaaa ggaaatcgaa 1560
aagagacagg aagaaaacag aaaggacaga gaaaaggcag cagcaaagt cagagaatac 1620
10 ttcccgaact tcgtcggaga accgaagtcg aaggacatcc tgaagctgag actgtacgaa 1680
cagcagcacg gaaagtcct gtactcggga aaggaaatca acctgggaag actgaacgaa 1740
15 aagggatacg tcgaaatcga ccacgcactg ccgttctcga gaacatggga cgactcgttc 1800
aacaacaagg tcttggctct gggatcggaa aaccagaaca agggaaacca gacaccgtac 1860
gaatacttca acggaaagga caactcgaga gaatggcagg aattcaaggc aagagtcgaa 1920
20 acatcgagat tcccagatc gaagaagcag agaactctgc tgcagaagtt cgacgaagac 1980
ggattcaagg aaagaaacct gaacgacaca agatacgtca acagattcct gtgccagttc 2040
25 gtcgcagaca gaatgagact gacaggaaag ggaaagaaga gagtcttcgc atcgaacgga 2100
cagatcaca acctgctgag aggattctgg ggactgagaa aggtcagagc agaaaacgac 2160
agacaccacg cactggacgc agtcgtcgtc gcatgctcga cagtcgcaat gcagcagaag 2220
30 atcacaagat tcgtcagata caaggaaatg aacgcattcg acggaaagac aatcgacaag 2280
gaaacaggag aagtcctgca ccagaagaca cacttcccgc agccgtggga attcttcgca 2340
35 caggaagtca tgatcagagt ctccggaaag ccggacggaa agccggaatt cgaagaagca 2400
gacacactgg aaaagctgag aacactgctg gcagaaaagc tgtcgtcag accggaagca 2460
gtccacgaat acgtcacacc gctgttcgtc tcgagagcac cgaacagaaa gatgtcggga 2520
40 cagggacaca tggaaacagt caagtcggca aagagactgg acgaaggagt ctcggtcctg 2580
agagtcccgc tgacacagct gaagctgaag gacctggaaa agatggtaaa cagagaaaga 2640
45 gaaccgaagc tgtacgaagc actgaaggca agactggaag cacacaagga cgacccggca 2700
aaggcattcg cagaaccgtt ctacaagtac gacaaggcag gaaacagaac acagcaggtc 2760
aaggcagtca gagtcgaaca ggtccagaag acaggagtct gggtcagaaa ccacaacgga 2820
50 atgcgagaca acgcaacaat ggtcagagta gacgtcttcg aaaagggaga caagtactac 2880
ctggtcccga tctactcgtg gcaggtcgca aagggaatcc tgccggacag agcagtcgtc 2940
55 cagggaaagg acgaagaaga ctggcagctg atcgacgact cgttcaactt caagttctcg 3000
ctgcacccga acgacctggt cgaagtcac acaaagaagg caagaatgtt cggtacttc 3060
gcacgtgcc acagaggaac aggaacatc aacatcagaa tccacgacct ggaccacaag 3120
60

	atcggaaga acggaatcct ggaaggaatc ggagtcaaga cagcactgtc gttccagaag	3180
	taccagatcg acgaactggg aaaggaaatc agaccgtgca gactgaagaa gagaccgccg	3240
5	gtcagatccg gaaagagaac agcagacgga tcggaattcg aatcgccgaa gaagaagaga	3300
	aaggtcgaat ga	3312
10	<210> 66 <211> 3306 <212> ДНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <221> джерело <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
20	<400> 66 gcagattca agccgaactc gatcaactac atcctgggac tggacatcgg aatcgcatcg	60
	gtcggatggg caatggtcga aatcgacgaa gaagaaaacc cgatcagact gatcgacctg	120
25	ggagtcaag tcttcgaaag agcagaagtc ccgaagacag gagactcgct ggcaatggca	180
	agaagactgg caagatcggc cagaagactg acaagaagaa gagcacacag actgctgaga	240
	acaagaagac tctgaagag agaaggagtc ctgcaggcag caaacttcga cgaaaacgga	300
30	ctgatcaagt cgtgccgaa cacaccgtgg cagctgagag cagcagcact ggacagaaag	360
	ctgacaccgc tggatggtc ggcagtcctg ctgcacctga tcaagcacag aggatacctg	420
35	tcgcagagaa agaacgaagg agaaacagca gacaaggaac tgggagcact gctgaaggga	480
	gtcgcaggaa acgcacacgc actgcagaca ggagacttca gaacaccggc agaactggca	540
	ctgaacaagt tcgaaaagga atcgggacac atcagaaacc agagatcggc ctactcgac	600
40	acattctcga gaaaggacct gcaggcagaa ctgatcctgc tgttcgaaaa gcagaaggaa	660
	ttcggaacc cgcacgtctc gggaggactg aaggaaggaa tcgaaacact gctgatgaca	720
45	cagagaccgg cactgtcggg agacgcagtc cagaagatgc tgggacactg cacattcgaa	780
	ccggcagaac cgaaggcagc aaagaacaca tacacagcag aaagattcat ctggctgaca	840
	aagctgaaca acctgagaat cctggaacag ggcacggaaa gaccgctgac agacacagaa	900
50	agagcaacac tgatggacga accgtacaga aagtcgaagc tgacatacgc acaggcaaga	960
	aagctgctgg gactggaaga cacagcattc ttcaagggac tgagatacgg aaaggacaac	1020
55	gcagaagcat cgacactgat ggaaatgaag gcataccacg caatctcgag agcactggaa	1080
	aaggaaggac tgaaggacaa gaagtcgccg ctgaacctgt cgccggaact gcaggacgaa	1140
	atcggaacag cattctcgtc gttcaagaca gacgaagaca tcacaggaag actgaaggac	1200
60	agaatccagc cggaaatcct ggaagcactg ctgaagcaca tctcgttcga caagtcgtc	1260

cagatctcgc tgaaggcact gagaagaatc gtcccgtga tggaacaggg aaagagatac 1320
 5 gacgaagcat ggcagaaaat ctacggagac cactacggaa agaagaacac agaagaaaag 1380
 atctacctgc cgccgatccc ggcagacgaa atcagaaacc cggtcgtcct gagagcactg 1440
 tcgcaggcaa gaaaggatcat caacggagtc gtcagaagat acggatcgcc ggcaagaatc 1500
 10 cacatcgaaa cagcaagaga agtcggaaag tcgttcaagg acagaaagga aatcgaaaag 1560
 agacaggaag aaacagaaa ggacagagaa aaggcagcag caaagttcag agaatacttc 1620
 ccgaacttcg tcggagaacc gaagtcgaag gacatcctga agctgagact gtacgaacag 1680
 15 cagcacggaa agtcctgta ctccggaaag gaaatcaacc tgggaagact gaacgaaaag 1740
 ggatacgtcg aaatcgacca cgcactgccg ttctcgagaa catgggacga ctggttcaac 1800
 20 aacaaggtcc tggctctggg atcggaatac cagaacaagg gaaaccagac accgtacgaa 1860
 tacttcaacg gaaaggacaa ctcgagagaa tggcaggaat tcaaggcaag agtcgaaaca 1920
 tcgagattcc cgagatcgaa gaagcagaga atcctgctgc agaagttcga cgaagacgga 1980
 25 ttcaaggaaa gaaacctgaa cgacacaaga tacgtcaaca gattcctgtg ccagttcgtc 2040
 gcagacagaa tgagactgac aggaagggga aagaagagag tcttcgcatc gaacggacag 2100
 30 atcacaatac tgctgagagg attctgggga ctgagaaagg tcagagcaga aaacgacaga 2160
 caccacgcac tggacgcagt cgtcgtcgca tgctcgacag tcgcaatgca gcagaagatc 2220
 acaagattcg tcagatacaa ggaaatgaac gcattcgacg gaaagacaat cgacaaggaa 2280
 35 acaggagaag tcttcacca gaagacacac ttcccgcagc cgtgggaatt cttcgcacag 2340
 gaagtcatga tcagagtctt cggaagccg gacggaaagc cggaattcga agaagcagac 2400
 40 aactggaaa agctgagaac actgctggca gaaaagctgt cgtcgagacc ggaagcagtc 2460
 cacgaatacg tcacaccgct gttcgtctcg agagcaccga acagaaagat gtcgggacag 2520
 ggacacatgg aaacagtcaa gtcggcaaag agactggacg aaggagtctc ggtcctgaga 2580
 45 gtcccgtga cacagctgaa gctgaaggac ctggaaaaga tggtaacag agaaagagaa 2640
 ccgaagctgt acgaagcact gaaggcaaga ctggaagcac acaaggacga cccggcaaag 2700
 50 gcattcgacg aaccgttcta caagtacgac aaggcaggaa acagaacaca gcaggtcaag 2760
 gcagtcagag tcgaacaggt ccagaagaca ggagtctggg tcagaaacca caacggaatc 2820
 gcagacaacg caacaatggt cagagtagac gtctcgaaa agggagacaa gtactacctg 2880
 55 gtcccgatct actcgtggca ggtcgaaaag ggaatcctgc cggacagagc agtcgtccag 2940
 ggaaaggacg aagaagactg gcagctgacg gacgactcgt tcaactcaa gttctcgtg 3000
 60 caccgaacg acctggctga agtcattaca aagaaggcaa gaatgttcgg atacttcgca 3060

	tcgtgccaca gaggaacagg aaacatcaac atcagaatcc acgacctgga ccacaagatc	3120
	ggaaagaacg gaatcctgga aggaatcgga gtcaagacag cactgtcgtt ccagaagtac	3180
5	cagatcgacg aactgggaaa ggaaatcaga ccgtgcagac tgaagaagag accgccggtc	3240
	agatccggaa agagaacagc agacggatcg gaattcgaat cgccgaagaa gaagagaaaag	3300
10	gtcgaa	3306
	<210> 67	
	<211> 3636	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<221> джерело	
20	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид»	
	<400> 67	
	gggagaccsa agctggctag cgtttaaact taagcttga tccgccacca tggcagcatt	60
25	caagccgaac tcgatcaact acatcctggg actggacatc ggaatcgcat cggtcggatg	120
	ggcaatggtc gaaatcgacg aagaagaaaa cccgatcaga ctgatcgacc tgggagtcag	180
	agtcttcgaa agagcagaag tcccgaagac aggagactcg ctggcaatgg caagaagact	240
30	ggcaagatcg gtcagaagac tgacaagaag aagagcacac agactgctga gaacaagaag	300
	actgctgaag agagaaggag tcctgcaggc agcaaacttc gacgaaaacg gactgatcaa	360
35	gtcgtgcccg aacacaccgt ggcagctgag agcagcagca ctggacagaa agctgacacc	420
	gctggaatgg tcggcagtcc tgctgcacct gatcaagcac agaggatacc tgtcgcagag	480
	aaagaacgaa ggagaaacag cagacaagga actgggagca ctgctgaagg gagtcgcagg	540
40	aaacgcacac gactgcaga caggagactt cagaacaccg gcagaactgg cactgaacaa	600
	gttcgaaaag gaatcgggac acatcagaaa ccagagatcg gactactcgc acacattctc	660
45	gagaaaggac ctgcaggcag aactgatcct gctgttcgaa aagcagaagg aattcggaaa	720
	ccgcacgctc tcgggaggac tgaaggaagg aatcgaaaca ctgctgatga cacagagacc	780
	ggcactgtcg ggagacgcag tcagaagat gctgggacac tgcacattcg aaccggcaga	840
50	accgaaggca gcaaagaaca catacacagc agaaagattc atctggctga caaagctgaa	900
	caacctgaga atcctggaac agggatcgga aagaccgtg acagacacag aaagagcaac	960
55	actgatggac gaaccgtaca gaaagtcgaa gctgacatac gcacaggcaa gaaagctgct	1020
	gggactggaa gacacagcat tctcaaggg actgagatac ggaaggaca acgcagaagc	1080
	atcgacactg atggaaatga aggcatacca cgcaatctcg agagcactgg aaaaggaagg	1140
60		

actgaaggac aagaagtcgc cgctgaacct gtcgccgga ctgcaggacg aaatcggaac 1200
agcattctcg ctgttaaga cagacgaaga catcacagga agactgaagg acagaatcca 1260
5 gccggaatc ctggaagcac tgctgaagca catctcgctc gacaagttcg tccagatctc 1320
gctgaaggca ctgagaagaa tcgtcccgt gatggaacag ggaaagagat acgacgaagc 1380
atgctgcagaa atctacggag accactacgg aaagaagaac acagaagaaa agatctacct 1440
10 gccgccgatc ccggcagacg aaatcagaaa cccggctcgtc ctgagagcac tgctgcaggc 1500
aagaaaggtc atcaacggag tcgtcagaag atacggatcg ccggcaagaa tccacatcga 1560
15 aacagcaaga gaagtcggaa agtcgttcaa ggacagaaag gaaatcgaag agagacagga 1620
agaaaacaga aaggacagag aaaaggcagc agcaaagttc agagaatact tcccgaactt 1680
cgctggagaa ccgaagtcga aggacatcct gaagctgaga ctgtacgaac agcagcacgg 1740
20 aaagtgcctg tactcgggaa aggaaatcaa cctgggaaga ctgaacgaaa agggatacgt 1800
cgaaatcgac cacgcactgc cgttctcgag aacatgggac gactcgttca acaacaaggt 1860
25 cctggtcctg ggatcggaag accagaacaa gggaaaccag acaccgtacg aatactcaa 1920
cggaaggac aactcgagag aatggcagga attcaaggca agagtcgaaa catcgagatt 1980
cccgagatcg aagaagcaga gaatcctgct gcagaagttc gacgaagacg gattcaagga 2040
30 aagaaacctg aacgacacaa gatacgtcaa cagattcctg tgccagttcg tcgcagacag 2100
aatgagactg acaggaaagg gaaagaagag agtcttcgca tcgaacggac agatcacaaa 2160
35 cctgctgaga ggattctggg gactgagaaa ggtcagagca gaaaacgaca gacaccacgc 2220
actggacgca gtcgtcgtcg catgctcgac agtcgcaatg cagcagaaga tcacaagatt 2280
cgtcagatac aaggaaatga acgcattcga cggaaagaca atcgacaagg aaacaggaga 2340
40 agtcctgcac cagaagacac acttcccga gccgtgggaa ttcttcgcac aggaagtcatt 2400
gatcagagtc ttcggaaagc cggacggaaa gccggaattc gaagaagcag acacactgga 2460
45 aaagctgaga aactgctgg cagaaaagct gtcgtcgaga ccggaagcag tccacgaata 2520
cgtcacaccg ctgttcgtct cgagagcacc gaacagaaag atgtcgggac agggacacat 2580
ggaaacagtc aagtcggcaa agagactgga cgaaggagtc tcggtcctga gagtcccgct 2640
50 gacacagctg aagctgaagg acctggaaaa gatggtcaac agagaaagag aaccgaagct 2700
gtacgaagca ctgaaggcaa gactggaagc acacaaggac gacccggcaa aggcattcgc 2760
55 agaaccgttc tacaagtacg acaaggcagg aaacagaaca cagcaggtca aggcagtcag 2820
agtcgaacag gtccagaaga caggagtctg ggtcagaaac cacaacggaa tcgcagacaa 2880
cgcaacaatg gtcagagtag acgtcttcca aaagggagac aagtactacc tgggtccgat 2940
60

ctactcgtgg caggtcgcaa agggaatcct gccggacaga gcagtcgtcc agggaaagga 3000
cgaagaagac tggcagctga tcgacgactc gttcaacttc aagtctcgc tgcacccgaa 3060
5 cgacctgggtc gaagtcatca caaagaaggc aagaatgttc ggatacttcg catcgtgcc 3120
cagaggaaca ggaaacatca acatcagaat ccacgacctg gaccacaaga tcggaaagaa 3180
cggaatcctg gaaggaatcg gagtcaagac agcactgtcg ttccagaagt accagatcga 3240
10 cgaactggga aaggaaatca gaccgtgcag actgaagaag agaccgccgg tcagatccgg 3300
aaagagaaca gcagacggat cggaattcga atcgccgaag aagaagagaa aggtcgaatg 3360
15 atagctagct cgagtctaga gggcccgttt aaacccgctg atcagcctcg actgtgcctt 3420
ctagttgcc gccatctgtt gttgcccct ccccggtgcc ttccttgacc ctggaagggt 3480
ccactccac tgtcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgattgt ctgagtaggt 3540
20 gtcattctat tctgggggggt ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca 3600
atagcaggca tgctggggat gcggtgggct ctatgg 3636
25 <210> 68
<211> 1103
<212> Бинох
<213> Neisseria meningitidis
30 <400> 68
Met Ala Ala Phe Lys Pro Asn Ser Ile Asn Tyr Ile Leu Gly Leu Asp
1 5 10 15
Ile Gly Ile Ala Ser Val Gly Trp Ala Met Val Glu Ile Asp Glu Glu
35 20 25 30
Glu Asn Pro Ile Arg Leu Ile Asp Leu Gly Val Arg Val Phe Glu Arg
35 40 45
40 Ala Glu Val Pro Lys Thr Gly Asp Ser Leu Ala Met Ala Arg Arg Leu
50 55 60
Ala Arg Ser Val Arg Arg Leu Thr Arg Arg Arg Ala His Arg Leu Leu
65 70 75 80
45 Arg Thr Arg Arg Leu Leu Lys Arg Glu Gly Val Leu Gln Ala Ala Asn
85 90 95
Phe Asp Glu Asn Gly Leu Ile Lys Ser Leu Pro Asn Thr Pro Trp Gln
50 100 105 110
Leu Arg Ala Ala Ala Leu Asp Arg Lys Leu Thr Pro Leu Glu Trp Ser
115 120 125
55 Ala Val Leu Leu His Leu Ile Lys His Arg Gly Tyr Leu Ser Gln Arg
130 135 140
Lys Asn Glu Gly Glu Thr Ala Asp Lys Glu Leu Gly Ala Leu Leu Lys
145 150 155 160
60

Gly Val Ala Gly Asn Ala His Ala Leu Gln Thr Gly Asp Phe Arg Thr
 165 170 175
 5 Pro Ala Glu Leu Ala Leu Asn Lys Phe Glu Lys Glu Ser Gly His Ile
 180 185 190
 Arg Asn Gln Arg Ser Asp Tyr Ser His Thr Phe Ser Arg Lys Asp Leu
 195 200 205
 10 Gln Ala Glu Leu Ile Leu Leu Phe Glu Lys Gln Lys Glu Phe Gly Asn
 210 215 220
 Pro His Val Ser Gly Gly Leu Lys Glu Gly Ile Glu Thr Leu Leu Met
 225 230 235 240
 15 Thr Gln Arg Pro Ala Leu Ser Gly Asp Ala Val Gln Lys Met Leu Gly
 245 250 255
 His Cys Thr Phe Glu Pro Ala Glu Pro Lys Ala Ala Lys Asn Thr Tyr
 260 265 270
 20 Thr Ala Glu Arg Phe Ile Trp Leu Thr Lys Leu Asn Asn Leu Arg Ile
 275 280 285
 Leu Glu Gln Gly Ser Glu Arg Pro Leu Thr Asp Thr Glu Arg Ala Thr
 290 295 300
 Leu Met Asp Glu Pro Tyr Arg Lys Ser Lys Leu Thr Tyr Ala Gln Ala
 305 310 315 320
 30 Arg Lys Leu Leu Gly Leu Glu Asp Thr Ala Phe Phe Lys Gly Leu Arg
 325 330 335
 Tyr Gly Lys Asp Asn Ala Glu Ala Ser Thr Leu Met Glu Met Lys Ala
 340 345 350
 35 Tyr His Ala Ile Ser Arg Ala Leu Glu Lys Glu Gly Leu Lys Asp Lys
 355 360 365
 Lys Ser Pro Leu Asn Leu Ser Pro Glu Leu Gln Asp Glu Ile Gly Thr
 370 375 380
 Ala Phe Ser Leu Phe Lys Thr Asp Glu Asp Ile Thr Gly Arg Leu Lys
 385 390 395 400
 45 Asp Arg Ile Gln Pro Glu Ile Leu Glu Ala Leu Leu Lys His Ile Ser
 405 410 415
 Phe Asp Lys Phe Val Gln Ile Ser Leu Lys Ala Leu Arg Arg Ile Val
 420 425 430
 Pro Leu Met Glu Gln Gly Lys Arg Tyr Asp Glu Ala Cys Ala Glu Ile
 435 440 445
 55 Tyr Gly Asp His Tyr Gly Lys Lys Asn Thr Glu Glu Lys Ile Tyr Leu
 450 455 460
 Pro Pro Ile Pro Ala Asp Glu Ile Arg Asn Pro Val Val Leu Arg Ala
 465 470 475 480
 60

Leu Ser Gln Ala Arg Lys Val Ile Asn Gly Val Val Arg Arg Tyr Gly
 485 490 495
 5 Ser Pro Ala Arg Ile His Ile Glu Thr Ala Arg Glu Val Gly Lys Ser
 500 505 510
 Phe Lys Asp Arg Lys Glu Ile Glu Lys Arg Gln Glu Glu Asn Arg Lys
 515 520 525
 10 Asp Arg Glu Lys Ala Ala Ala Lys Phe Arg Glu Tyr Phe Pro Asn Phe
 530 535 540
 Val Gly Glu Pro Lys Ser Lys Asp Ile Leu Lys Leu Arg Leu Tyr Glu
 545 550 555 560
 15 Gln Gln His Gly Lys Cys Leu Tyr Ser Gly Lys Glu Ile Asn Leu Gly
 565 570 575
 Arg Leu Asn Glu Lys Gly Tyr Val Glu Ile Asp His Ala Leu Pro Phe
 580 585 590
 Ser Arg Thr Trp Asp Asp Ser Phe Asn Asn Lys Val Leu Val Leu Gly
 595 600 605
 25 Ser Glu Asn Gln Asn Lys Gly Asn Gln Thr Pro Tyr Glu Tyr Phe Asn
 610 615 620
 Gly Lys Asp Asn Ser Arg Glu Trp Gln Glu Phe Lys Ala Arg Val Glu
 625 630 635 640
 30 Thr Ser Arg Phe Pro Arg Ser Lys Lys Gln Arg Ile Leu Leu Gln Lys
 645 650 655
 Phe Asp Glu Asp Gly Phe Lys Glu Arg Asn Leu Asn Asp Thr Arg Tyr
 660 665 670
 35 Val Asn Arg Phe Leu Cys Gln Phe Val Ala Asp Arg Met Arg Leu Thr
 675 680 685
 40 Gly Lys Gly Lys Lys Arg Val Phe Ala Ser Asn Gly Gln Ile Thr Asn
 690 695 700
 Leu Leu Arg Gly Phe Trp Gly Leu Arg Lys Val Arg Ala Glu Asn Asp
 705 710 715 720
 45 Arg His His Ala Leu Asp Ala Val Val Val Ala Cys Ser Thr Val Ala
 725 730 735
 Met Gln Gln Lys Ile Thr Arg Phe Val Arg Tyr Lys Glu Met Asn Ala
 740 745 750
 50 Phe Asp Gly Lys Thr Ile Asp Lys Glu Thr Gly Glu Val Leu His Gln
 755 760 765
 Lys Thr His Phe Pro Gln Pro Trp Glu Phe Phe Ala Gln Glu Val Met
 770 775 780
 55 Ile Arg Val Phe Gly Lys Pro Asp Gly Lys Pro Glu Phe Glu Glu Ala
 785 790 795 800
 60

Asp Thr Leu Glu Lys Leu Arg Thr Leu Leu Ala Glu Lys Leu Ser Ser
 805 810 815
 5 Arg Pro Glu Ala Val His Glu Tyr Val Thr Pro Leu Phe Val Ser Arg
 820 825 830
 Ala Pro Asn Arg Lys Met Ser Gly Gln Gly His Met Glu Thr Val Lys
 835 840 845
 10 Ser Ala Lys Arg Leu Asp Glu Gly Val Ser Val Leu Arg Val Pro Leu
 850 855 860
 Thr Gln Leu Lys Leu Lys Asp Leu Glu Lys Met Val Asn Arg Glu Arg
 865 870 875 880
 15 Glu Pro Lys Leu Tyr Glu Ala Leu Lys Ala Arg Leu Glu Ala His Lys
 885 890 895
 Asp Asp Pro Ala Lys Ala Phe Ala Glu Pro Phe Tyr Lys Tyr Asp Lys
 900 905 910
 20 Ala Gly Asn Arg Thr Gln Gln Val Lys Ala Val Arg Val Glu Gln Val
 915 920 925
 Gln Lys Thr Gly Val Trp Val Arg Asn His Asn Gly Ile Ala Asp Asn
 930 935 940
 25 Ala Thr Met Val Arg Val Asp Val Phe Glu Lys Gly Asp Lys Tyr Tyr
 945 950 955 960
 30 Leu Val Pro Ile Tyr Ser Trp Gln Val Ala Lys Gly Ile Leu Pro Asp
 965 970 975
 Arg Ala Val Val Gln Gly Lys Asp Glu Glu Asp Trp Gln Leu Ile Asp
 980 985 990
 35 Asp Ser Phe Asn Phe Lys Phe Ser Leu His Pro Asn Asp Leu Val Glu
 995 1000 1005
 40 Val Ile Thr Lys Lys Ala Arg Met Phe Gly Tyr Phe Ala Ser Cys
 1010 1015 1020
 His Arg Gly Thr Gly Asn Ile Asn Ile Arg Ile His Asp Leu Asp
 1025 1030 1035
 45 His Lys Ile Gly Lys Asn Gly Ile Leu Glu Gly Ile Gly Val Lys
 1040 1045 1050
 Thr Ala Leu Ser Phe Gln Lys Tyr Gln Ile Asp Glu Leu Gly Lys
 1055 1060 1065
 50 Glu Ile Arg Pro Cys Arg Leu Lys Lys Arg Pro Pro Val Arg Ser
 1070 1075 1080
 Gly Lys Arg Thr Ala Asp Gly Ser Glu Phe Glu Ser Pro Lys Lys
 1085 1090 1095
 55 Lys Arg Lys Val Glu
 1100
 60

	<210> 69	
	<211> 100	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
10	полінуклеотид»	
	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (1)..(3)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
15	<220>	
	<221> інша_ознака	
	<222> (1)..(4)	
	<223> фосфоротіоатний зв'язок	
20	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (29)..(40)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
25	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (69)..(100)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
30	<220>	
	<221> інша_ознака	
	<222> (97)..(100)	
	<223> фосфоротіоатний зв'язок	
35	<400> 69	
	gссgаgucug gаgаgсugсa guuuuаgаgс uаgаааuаgс ааguuuаааu ааggсuаgс	60
	сguuаuсаас uuаааааgu ggcaccgаgu сggugсuuuu	100
40	<210> 70	
	<211> 100	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
50	полінуклеотид»	
	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (1)..(3)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
55	<220>	
	<221> інша_ознака	
	<222> (1)..(4)	
	<223> фосфоротіоатний зв'язок	
60		

	<220>		
	<221> модифікована_основа		
	<222> (29)..(40)		
5	<223> 2'-О-метил модифікований		
	<220>		
	<221> модифікована_основа		
	<222> (69)..(100)		
10	<223> 2'-О-метил модифікований		
	<220>		
	<221> інша_ознака		
	<222> (97)..(100)		
15	<223> фосфоротіатний зв'язок		
	<400> 70		
	асасаааиас сагиссагсг гуиуиагагс иагаааиагс аагуиааааи ааггсиагс	60	
	сгуиаусаас иидааааагу гсгсассгагу сгдгисииии	100	
20			
	<210> 71		
	<211> 100		
	<212> РНК		
	<213> Штучна послідовність		
25			
	<220>		
	<221> джерело		
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний		
	полінуклеотид»		
30			
	<220>		
	<221> модифікована_основа		
	<222> (1)..(3)		
	<223> 2'-О-метил модифікований		
35			
	<220>		
	<221> інша_ознака		
	<222> (1)..(4)		
	<223> фосфоротіатний зв'язок		
40			
	<220>		
	<221> модифікована_основа		
	<222> (29)..(40)		
	<223> 2'-О-метил модифікований		
45			
	<220>		
	<221> модифікована_основа		
	<222> (69)..(100)		
	<223> 2'-О-метил модифікований		
50			
	<220>		
	<221> інша_ознака		
	<222> (97)..(100)		
	<223> фосфоротіатний зв'язок		
55			
	<400> 71		
	ааагуиуиаг аугссгиссг гуиуиагагс иагаааиагс аагуиааааи ааггсиагс	60	
	сгуиаусаас иидааааагу гсгсассгагу сгдгисииии	100	
60			

	<210> 72	
	<211> 100	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<221> джерело	
	<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний	
10	полінуклеотид»	
	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (1)..(3)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
15	<220>	
	<221> інша_ознака	
	<222> (1)..(4)	
	<223> фосфоротіоатний зв'язок	
20	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (29)..(40)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
25	<220>	
	<221> модифікована_основа	
	<222> (69)..(100)	
	<223> 2'-О-метил модифікований	
30	<220>	
	<221> інша_ознака	
	<222> (97)..(100)	
	<223> фосфоротіоатний зв'язок	
35	<400> 72	
	асгсааааиу сагиссагсг гуиуиагагс иагаааиагс аагуиааааи ааггсиагс	60
	сгуиуаисаас иидааааагу гgcaccgагу сggugcииуи	100
40	<210> 73	
	<211> 7	
	<212> Білок	
	<213> вірус мавп 40	
45	<400> 73	
	Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val	
	1 5	
50	<210> 74	
	<211> 7	
	<212> Білок	
	<213> вірус мавп 40	
55	<400> 74	
	Pro Lys Lys Lys Arg Arg Val	
	1 5	
60	<210> 75	
	<211> 16	

<212> Білок
 <213> Невідомо

 <220>
 5 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис невідомого:
 послідовність подвійного СЯЛ нуклеоплазміну»

 <400> 75
 10 Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15

 <210> 76
 <211> 6
 15 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <221> джерело
 20 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 мітка 6 x His»

 <400> 76
 His His His His His His
 25 1 5

 <210> 77
 <211> 8
 <212> Білок
 30 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
 35 мітка 8 x His»

 <400> 77
 His His His His His His His His
 1 5
 40
 <210> 78
 <211> 10
 <212> РНК
 <213> Невідомо
 45
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка=«Опис невідомого:
 послідовність Козак»
 50
 <400> 78
 gccrccsaugg 10

 <210> 79
 55 <211> 13
 <212> РНК
 <213> Невідомо

 <220>
 60 <221> джерело

<223> /примітка=«Опис невідомого:
послідовність Козак»

5 <400> 79
gscgscrcsa ugg 13

<210> 80
<211> 56
<212> ДНК
10 <213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
15 праймер»

<400> 80
cactctttcc ctacacgacg ctctccgat ctgtttgtt ccagagtcta tcaccg 56

20 <210> 81
<211> 52
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

25 <220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер»

30 <400> 81
ggagttcaga cgtgtgctct tccgatctac acgaataaga gcaaatggga ac 52

<210> 82
<211> 55
35 <212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
40 <223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер»

<400> 82
cactctttcc ctacacgacg ctctccgat ctgcatctc atgagaccga aaaca 55

45 <210> 83
<211> 55
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

50 <220>
<221> джерело
<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер»

55 <400> 83
ggagttcaga cgtgtgctct tccgatctgc tacagtagag ctgtacataa aactt 55

<210> 84
60 <211> 3783

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

5 <221> джерело

<223> /примітка=«Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид»

<400> 84

10 tcgcgcgttt cggatgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctccc gagacgggtca 60
cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagccc tcagggcgcg tcagcgggtg 120
ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtgc 180
15 accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaggag aaaataccgc atcaggcgcc 240
attcgccatt caggctgcgc aactgttggg aagggcgatc ggtgcgggcc tcttcgctat 300
20 tacgccagct ggcgaaagg ggaatgtctg caaggcgatt aagtgggta acgccagggt 360
ttcccagtc acgacgtgtg aaaacgacgg ccagtgaatt ctaatacgac tcactatagg 420
gtccgcagc cggcgtccag cggctctgct tgttcgtgtg tgttcgttg caggccttat 480
25 tcgatccat ggtgagcaag ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgcc atcctggtcg 540
agctggacgg cgacgtaaac ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg 600
30 ccacctacgg caagctgacc ctgaagtcca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgccct 660
ggcccacct cgtgaccacc ctgacctacg gcgtgcagtg cttcagccgc taccgacc 720
acatgaagca gcacgacttc ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgca 780
35 ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agaccgcgc cgaggtgaag ttcgagggcg 840
acacctggt gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc 900
40 tggggcaca gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc 960
agaagaacgg catcaagggt aactcaaga tccgccaca catcgaggac ggcagcgtgc 1020
agctcgccga ccaactaccag cagaacaccc ccatcgccga cggccccgtg ctgctgccc 1080
45 acaaccacta cctgagcacc cagtccgccc tgagcaaaga cccaacgag aagcgcgac 1140
acatggtcct gctggagttc gtgaccgccc cggggatcac tctcgcatg gacgagctgt 1200
50 acaagtaata ggaattatgc agtctagcca tcacattaa aagcatctca gcctaccatg 1260
agaataagag aaagaaaatg aagatcaata gcttatcat ctcttttct tttcgttg 1320
tgtaaagcca acacctgtc taaaaacat aaattctti aatcatttg cctctttct 1380
55 ctgtgcttca attataaaa aatggaaaga acctcgaga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500
60 aaaaaaaaaa aaaaaaaatc tagacttaag ctgatgagc tctagcttg cgtaatcatg 1560

gtcatagctg ttctctgtg gaaattgtta tccgctcaca attccacaca acatacgagc 1620

cggaagcata aagtgtaaag cctgggggtgc ctaatgagtg agctaactca cattaattgc 1680

5 gttgcgctca ctgcccgtt tccagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc attaatgaat 1740

cgccaacgc gcggggagag gcgggttgcg taitgggagc tcttcgctt cctcgctcac 1800

10 tgactcgctg cgctcggtcg ttcggctgag gcgagcggta tcagctcact caaaggcggg 1860

aatacgggta tccacagaat caggggataa cgcaggaaag aacatgtgag caaaaggcca 1920

gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg ttttccata ggctccgccc 1980

15 ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact 2040

ataaagatac caggcggttc cccctggaag ctccctcgtg cgctctcctg ttccgaccct 2100

20 gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct ccttcggga agcgtggcgc ttctcatag 2160

ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta ggtcggtcgc tccaagctgg gctgtgtgca 2220

cgaaccccc gttcagcccg accgctgagc ctatccggt aactatcgtc ttgagtcaa 2280

25 cccgtaaga cagcactat cgccactggc agcagccact ggtaacagga ttgacagagc 2340

gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt gaagtggtag cctaactacg gctacactag 2400

30 aagaacagta ttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg 2460

tagctctga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggg ggttttttg ttgcaagca 2520

gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatcttt ctacggggtc 2580

35 tgacgctcag tggaaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatgagat tatcaaaaag 2640

gatcttacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata 2700

40 tgagtaaact tggctgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta tctcagcgat 2760

ctgtctattt cgttcatcca tagttgcctg actccccgtc gtgtagataa ctacgatacg 2820

ggagggctta ccatctggcc ccagtgtgc aatgataccg cgagaccac gctcaccggc 2880

45 tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgagaa gtggtcctgc 2940

aactttatcc gccctcatcc agtctattaa ttgtgcccgg gaagctagag taagtagttc 3000

50 gccagttaat agtttgcga acgttgttc cattgctaca ggcatcgtgg tgcacgctc 3060

gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgatc 3120

ccccatgttg tgcaaaaaag cgttagctc ctcggtcct ccgatcgttg tcagaagtaa 3180

55 gttggccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc ttactgtcat 3240

gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac tctgagaata 3300

60 gtgtatcgcg cgaccgagtt gctcttggcc ggcgtcaata cgggataata ccgcgccaca 3360

tagcagaact ttaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag 3420

gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaaccact cgtgcaccca actgatcttc 3480

5

agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc 3540

aaaaaaggga ataagggcga cacggaaatg ttgaatactc atactcttcc ttttcaata 3600

10

ttattgaagc attatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatattg aatgtattta 3660

gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac ctgacgtcta 3720

15

agaaaccatt attatcatga cattaaccta taaaaatagg cgtatcacga ggcccttctg 3780

tcg 3783

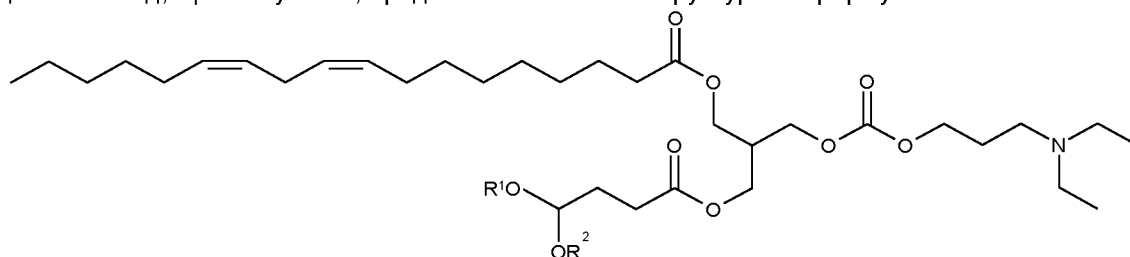
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20

1. Композиція ліпідних наночастинок (LNP), яка містить:
компонент РНК, де компонент РНК містить (i) мРНК, що кодує РНК-спрямовуваний ДНК-
зв'язувальний агент, і (ii) нуклеїнову кислоту гРНК; і
ліпідний компонент, де
ліпідний компонент містить
40-60 % мол. аміноліпиду, який іонізується;
0-10 % мол. нейтрального ліпиду; і
1,5-10 % мол. ПЕГ-ліпиду,
де залишок ліпідного компонента являє собою допоміжний ліпід,
де аміноліпід, що іонізується, представлений такою структурною формулою:

25

30



де кожний з R^1 являє собою C_4 - C_{12} алкіл;
 R^2 являє собою C_4 - C_{12} алкіл; і
співвідношення N/P в композиції LNP становить 5-7.

35

2. Композиція LNP за п. 1, де

а) ліпідний компонент включає

5-10 % мол. нейтрального ліпиду; і

2-4 % мол. ПЕГ-ліпиду,

де співвідношення N/P в композиції LNP становить приблизно 6; або

40

б) ліпідний компонент включає

5-10 % мол. нейтрального ліпиду; і

2,5-4 % мол. ПЕГ-ліпиду.

3. Композиція LNP за п. 1, де ліпідний компонент містить 50-60 % мол. аміноліпиду.

45

4. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-3, де ліпідний компонент містить 50-60 % мол. аміноліпиду і 2,5-4 % мол. ПЕГ-ліпиду.

5. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-4, де ліпідний компонент містить 50-60 % мол. аміноліпиду, 8-10 % мол. нейтрального ліпиду і 2,5-4 % мол. ПЕГ-ліпиду.

6. Композиція LNP за п. 1, де ліпідний компонент містить менше 1 % мол. нейтрального ліпиду.

50

7. Композиція LNP за п. 1 або 6, де композиція LNP по суті не містить або не містить нейтрального фосfolіпиду.

8. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1, 3-7, де співвідношення N/P в композиції LNP становить 6.

9. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де компонент РНК містить мРНК нуклеази Cas класу 2.

10. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де компонент РНК містить мРНК нуклеази Cas9.

5 11. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де мРНК являє собою модифіковану мРНК.

12. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де мРНК містить відкриту рамку зчитування, що кодує РНК-спрямовуваний ДНК-зв'язувальний агент, при цьому відкрита рамка зчитування має вміст уридину в діапазоні від мінімального вмісту уридину до 150 % від мінімального вмісту уридину або відкрита рамка зчитування має вміст уридинового динуклеотиду в діапазоні від мінімального вмісту уридинового динуклеотиду до 150 % від мінімального вмісту уридинового динуклеотиду.

13. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де мРНК містить послідовність, щонайменше на 90 % ідентичну будь-якій з SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65 або 66, і відкриту рамку зчитування, що кодує РНК-спрямовуваний ДНК-зв'язувальний агент.

14. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де нуклеїнова кислота гРНК являє собою гРНК.

15. Композиція LNP за п. 14, де гРНК містить модифікацію, вибрану з 2'-О-метил (2'-O-Me)-модифікованого нуклеотиду, фосфоротіоатного (PS) зв'язку між нуклеотидами і 2'-фтор (2'-F)-модифікованого нуклеотиду.

16. Композиція LNP за п. 14 або 15, де гРНК містить модифікацію на одному або більше з перших п'яти нуклеотидів на 5'-кінці і/або гРНК містить модифікацію на одному або більше з останніх п'яти нуклеотидів на 3'-кінці.

17. Композиція LNP за будь-яким з пп. 14-16, де РНК-компонент містить мРНК нуклеази Cas класу 2, і гРНК і мРНК нуклеаза Cas класу 2 присутні в співвідношенні від 2:1 до 1:1 за масою.

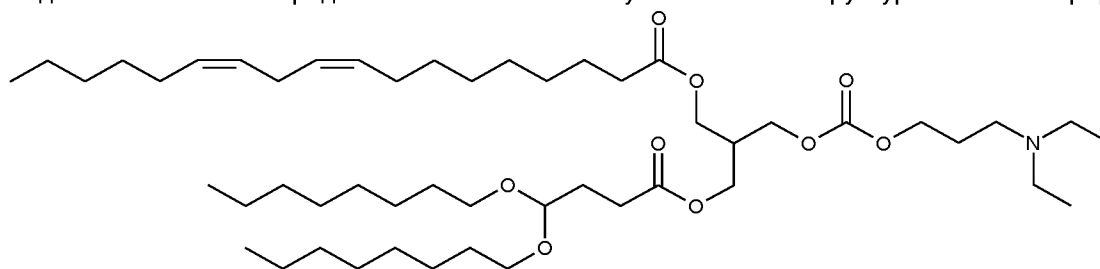
18. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, яка додатково містить щонайменше одну матричну нуклеїнову кислоту.

19. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де ліпідний компонент містить 3 % мол. ПЕГ-ліпиду.

20. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де ліпідний компонент містить 47-53 % мол. аміноліпиду.

21. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де ліпідний компонент містить 53-57 % мол. аміноліпиду.

22. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де аміноліпід являє собою ліпід А, де ліпід А представлений наступною структурною формулою:



23. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-21, де кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з C₄, C₅, C₆, C₇, C₉, C₁₀, C₁₁ і C₁₂алкілу.

24. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де допоміжний ліпід являє собою стероїд, стерол або алкілрезорцин.

25. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де хелперний ліпід вибраний з холестерину, 5-гептадецилрезорцину і гемисукцинату холестерину.

26. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де допоміжний ліпід являє собою холестерин.

27. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де нейтральний ліпід являє собою нейтральний фосfolіпід.

28. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де нейтральний ліпід вибраний з дипальмітоїлфосфатидилхоліну (DPPC), дистеароїлфосфатидилхоліну (DSPC), діолеїлфосфатидилхоліну (DOPC), диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC), 1-пальмітоїл-2-лінолеоїл-sn-гліцero-3-фосфохоліну (PLPC), 1,2-діарахідоїл-sn-гліцero-3-фосфатидилхоліну (DAPC), фосфатидилетаноламіну (PE), яєчного фосфатидилхоліну (EPC),

дилауроїлфосфатидилхоліну (DLPC), 1-міристоїл-2-пальмітоїлфосфатидилхоліну (MPPC), 1-пальмітоїл-2-міристоїлфосфатидилхоліну (PMPC), 1-пальмітоїл-2-стеароїлфосфатидилхоліну (PSPC), 1,2-дигеґеноїл-sn-гліцеро-3-фосфохоліну (DBPC), 1-стеароїл-2-пальмітоїлфосфатидилхоліну (SPPC), 1,2-діїкозеноїл-sn-гліцеро-3-фосфохоліну (DEPC), пальмітоїлолеоїлфосфатидилхоліну (POPC), лізофосфатидилхоліну, діолеоїлфосфатидилетаноламіну (DOPE), дилінолеоїлфосфатидилхоліну, дистеароїлфосфатидилетаноламіну (DSPE), диміристоїлфосфатидилетаноламіну (DMPE), дипальмітоїлфосфатидилетаноламіну (DPPE), пальмітоїлолеоїлфосфатидилетаноламіну (POPE), лізофосфатидилетаноламіну і їхніх комбінацій.

29. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де нейтральний ліпід являє собою DSPC або DPPC.

30. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-28, де нейтральний ліпід являє собою диміристоїлфосфатидилетаноламін (DMPE).

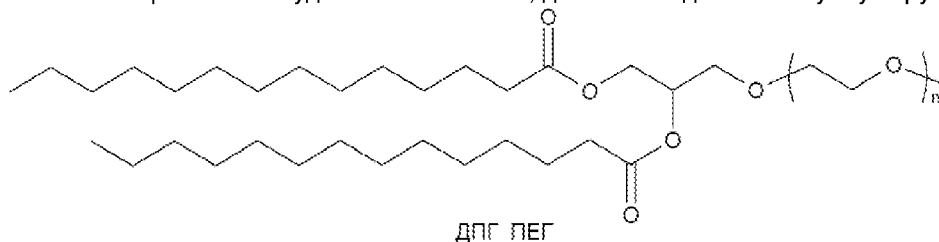
31. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де ліпід PEG включає диміристоїлгліцерин (DMG).

32. Композиція LNP за будь-яким з попередніх пунктів, де ліпід PEG включає PEG-2k.

33. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-30, де ПЕГ-ліпід вибраний з ПЕГ-дилауроїлгліцерину, ПЕГ-диміристоїлгліцерину (ПЕГ-ДМГ), ПЕГ-дипальмітоїлгліцерину, ПЕГ-дистеароїлгліцерину (ПЕГ-ДСФЕ), ПЕГ-дилаурилглікамід, ПЕГ-диміристилглікамід, ПЕГ-дипальмітоїлглікамід, ПЕГ-дистеароїлглікамід, ПЕГ-холестерину (1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамідо-3',6'-діоксаоктаніл]карбамоїл-[омега]-метилполі(етиленгліколь), ПЕГ-ДМБ (3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполі(етиленгліколь)ефір), 1,2-диміристоїл-sn-гліцеро-3-фосфоетаноламін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-2000] (ПЕГ2к-ДМГ), 1,2-дистеароїл-sn-гліцеро-3-фосфоетаноламін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-2000] (ПЕГ2к-ДСФЕ), 1,2-дистеароїл-sn-гліцерин, метоксиполіетиленгліколь (ПЕГ2к-ДСГ), полі(етиленгліколь)-2000-диметакрилат (ПЕГ2к-ДМА) і 1,2-дистеарилоксипропіл-3-амін-N-[метокси(поліетиленгліколь)-2000] (ПЕГ2к-ДСА).

34. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-30, де ПЕГ-ліпід являє собою PEG2k-DMG.

35. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-30, де ПЕГ-ліпід має наступну структурну формулу:

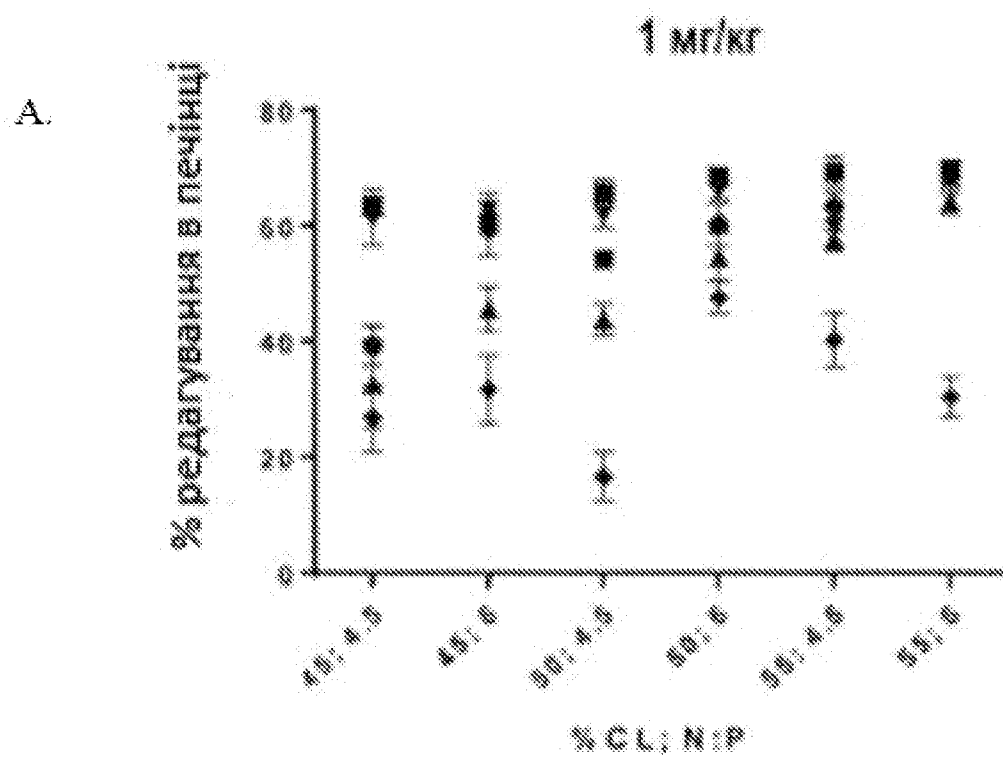


де n являє собою середньочисельний ступінь полімеризації субодиниць етиленоксиду і n становить 40-50.

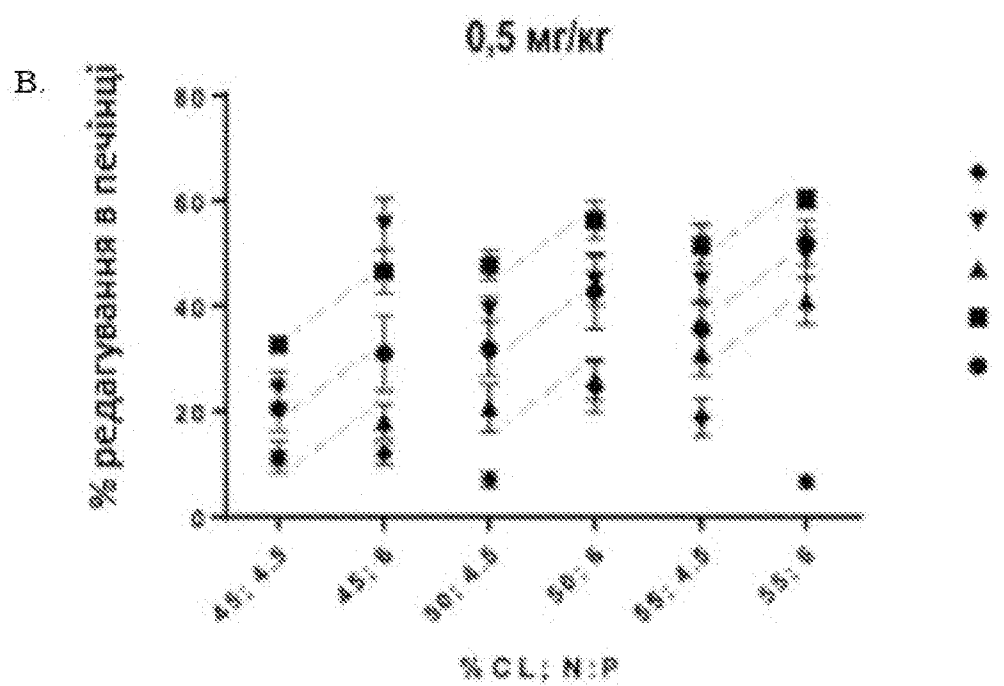
36. Застосування композиції LNP за будь-яким одним з попередніх пунктів у виробництві лікарського засобу для способу редагування генів, причому спосіб включає контактування клітини з композицією LNP.

37. Композиція LNP за будь-яким з пп. 1-35 для застосування в способі редагування генів, при цьому спосіб включає приведення клітини в контакт з композицією LNP.

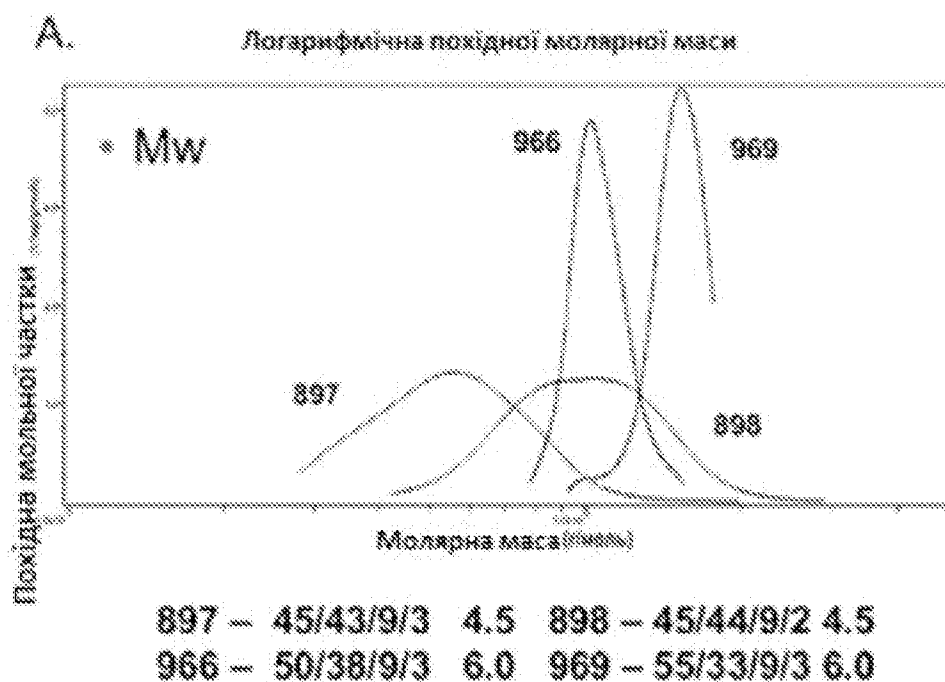
38. Композиція LNP за п. 37, де спосіб додатково включає введення в клітину щонайменше однієї матричної нуклеїнової кислоти.



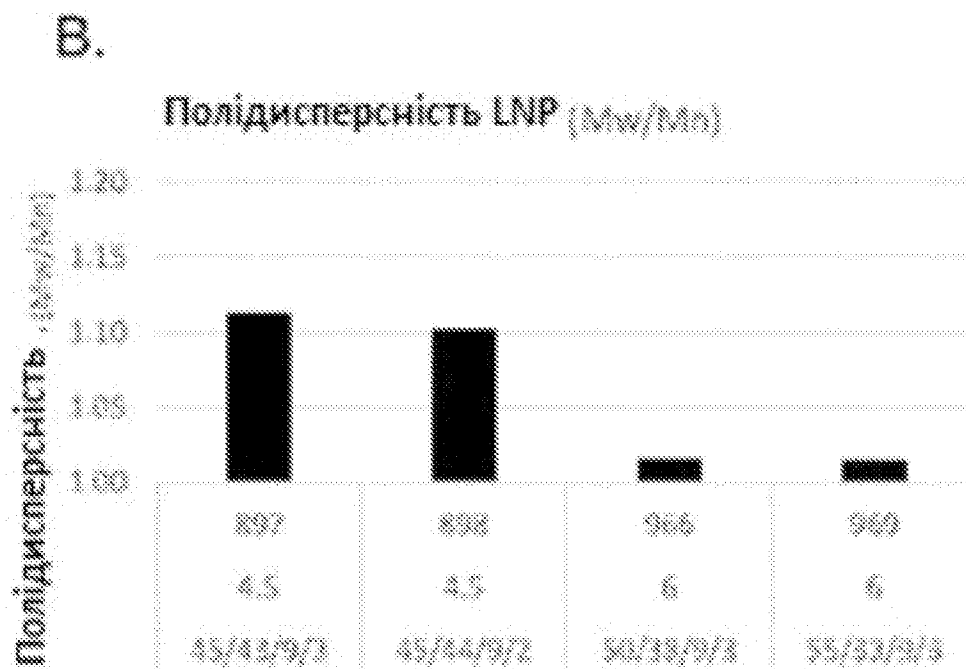
Фіг. 1



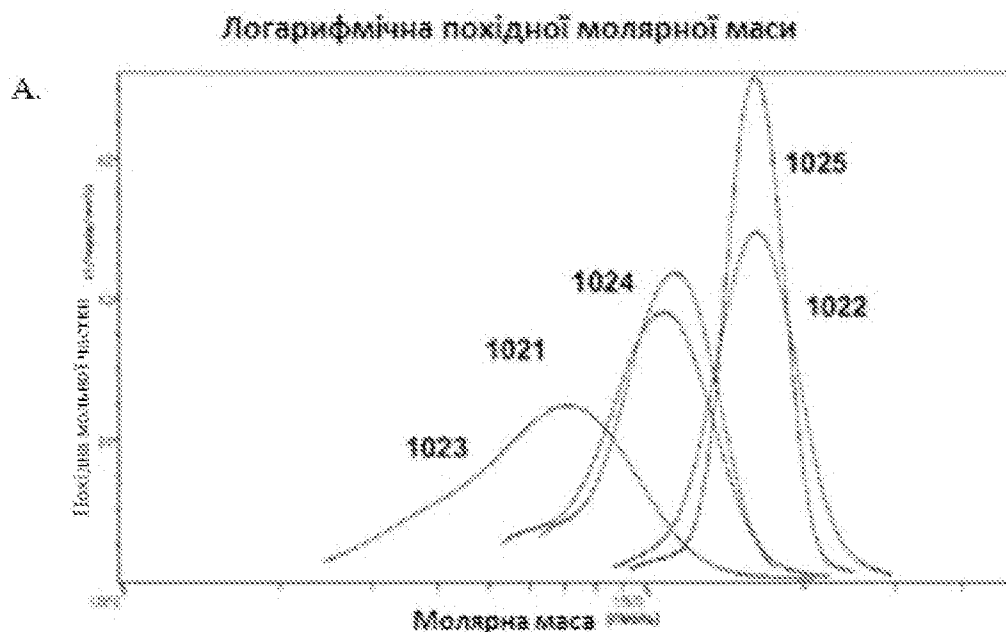
Фіг. 1 (продовження)



Фіг. 2



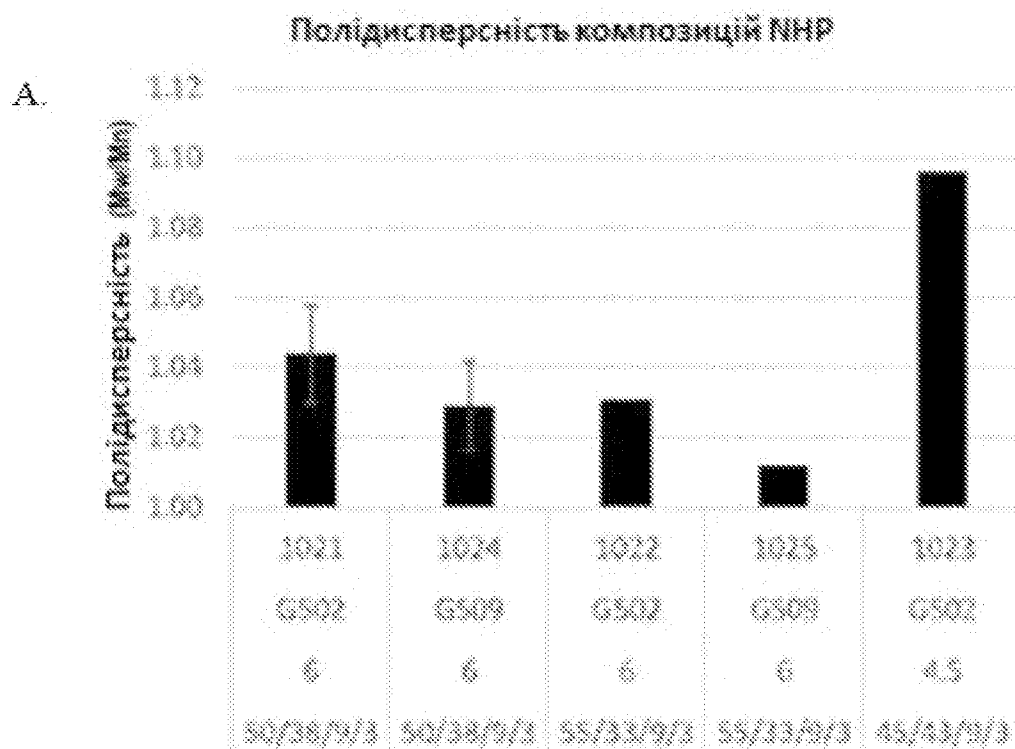
Фіг. 2 (продовження)



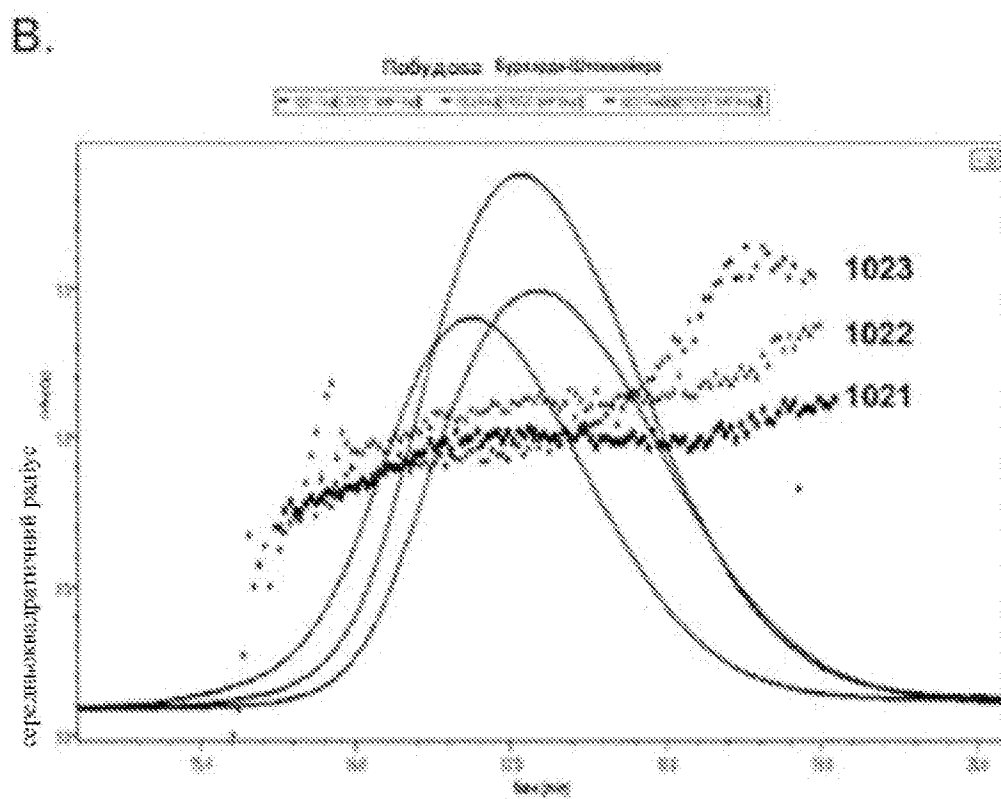
Фіг. 3



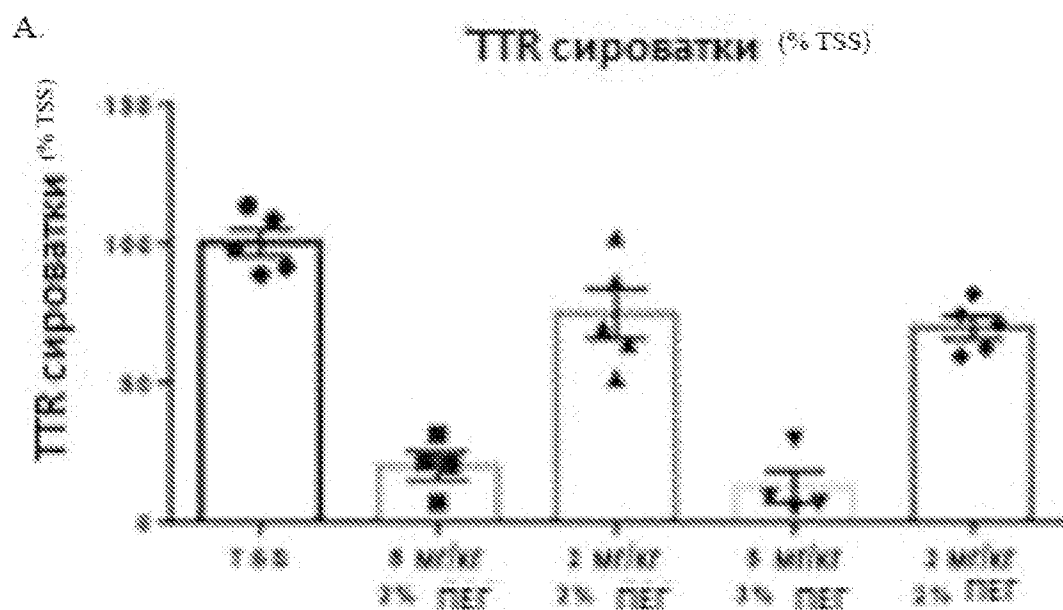
Фіг. 3 Продовження)



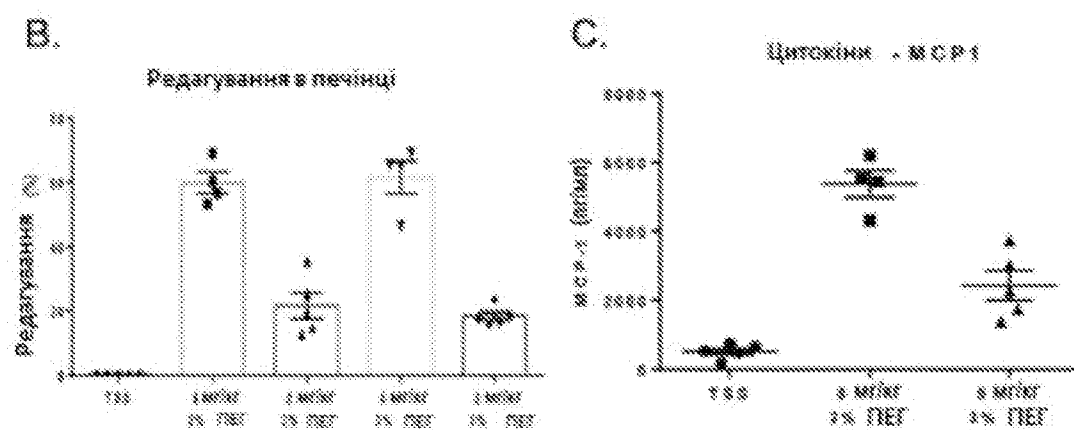
Фіг. 4



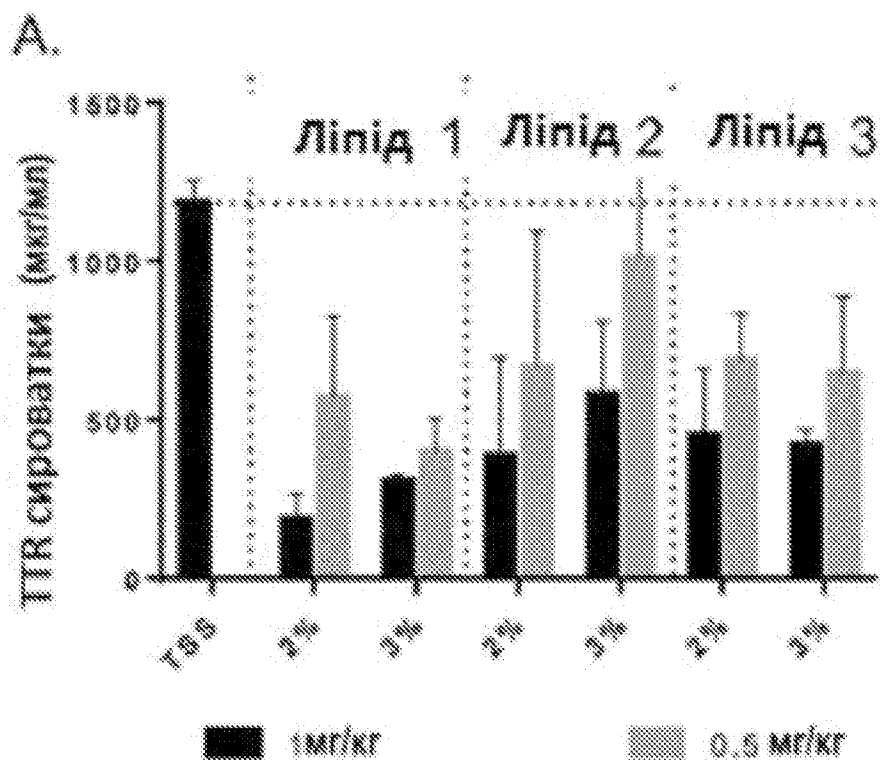
Фіг. 4 (продовження)



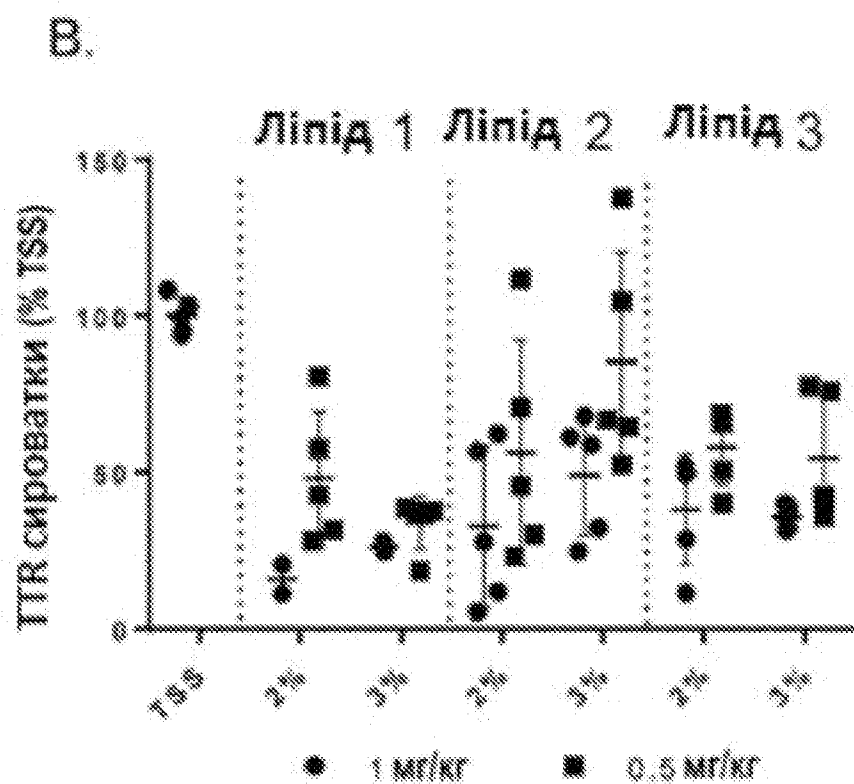
Фіг. 5



Фіг. 5 (продовження)

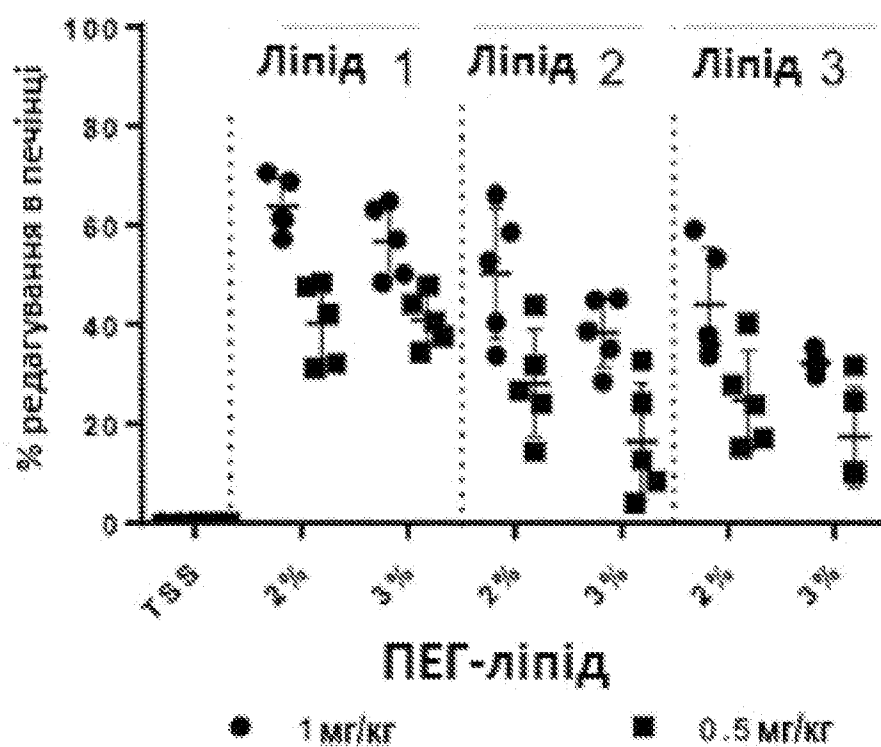


Фіг. 6



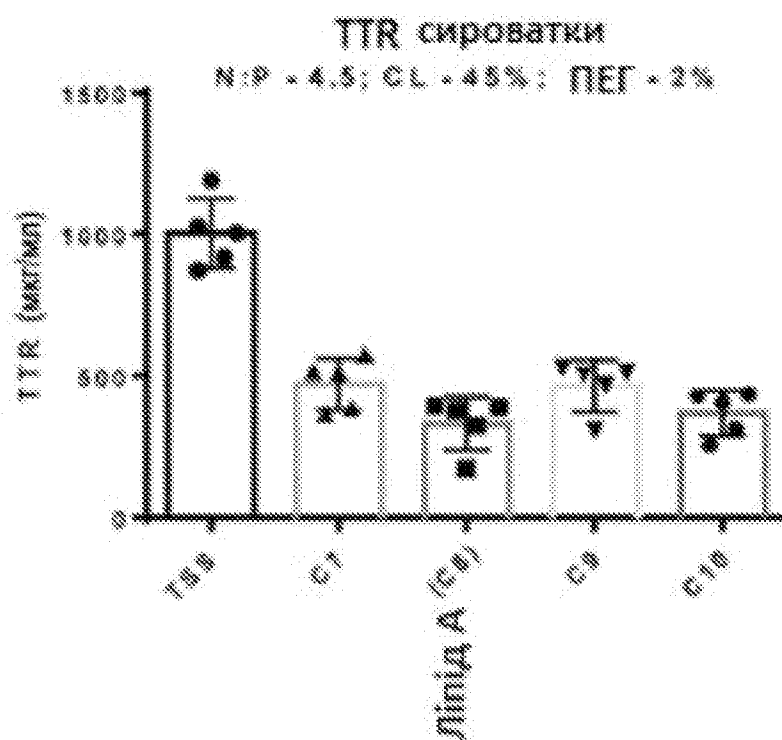
Фіг. 6 (продовження)

C.



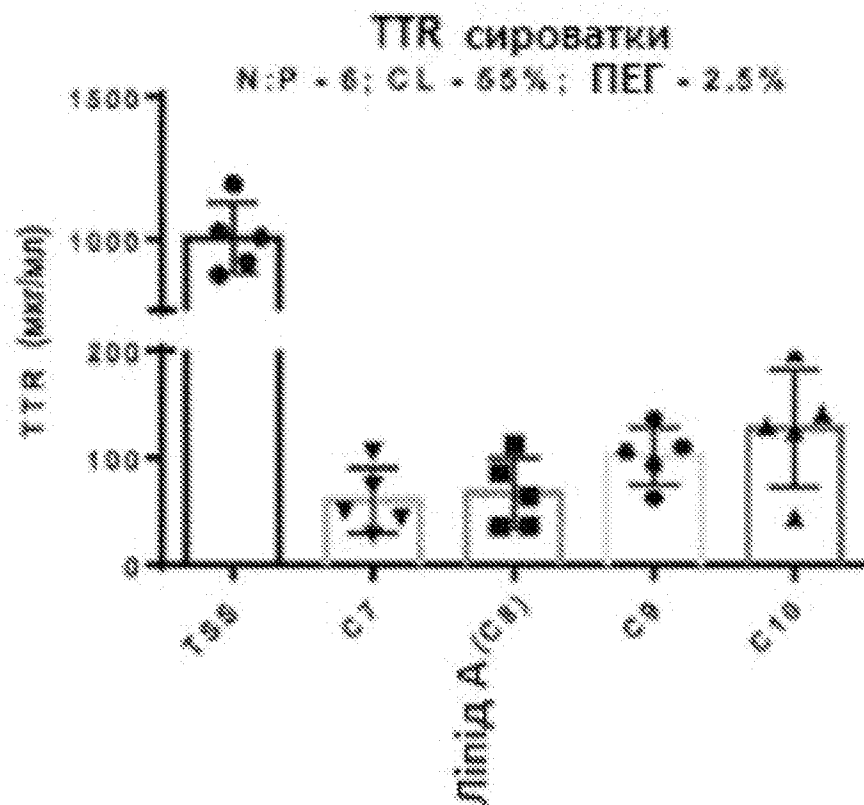
Фіг. 6 (продовження)

A.



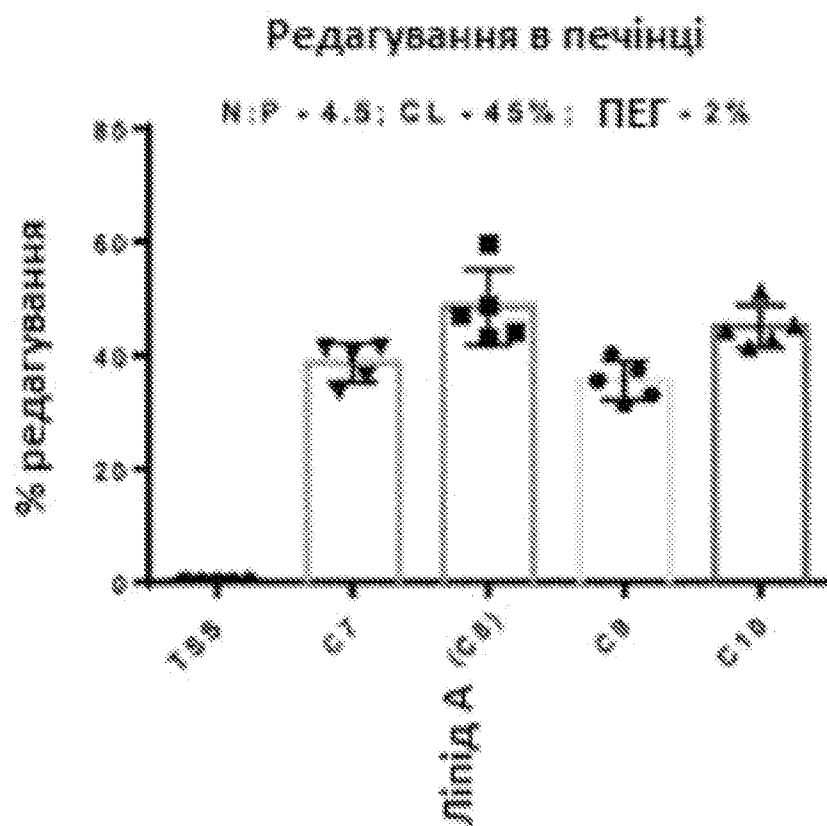
Фіг. 7

В.



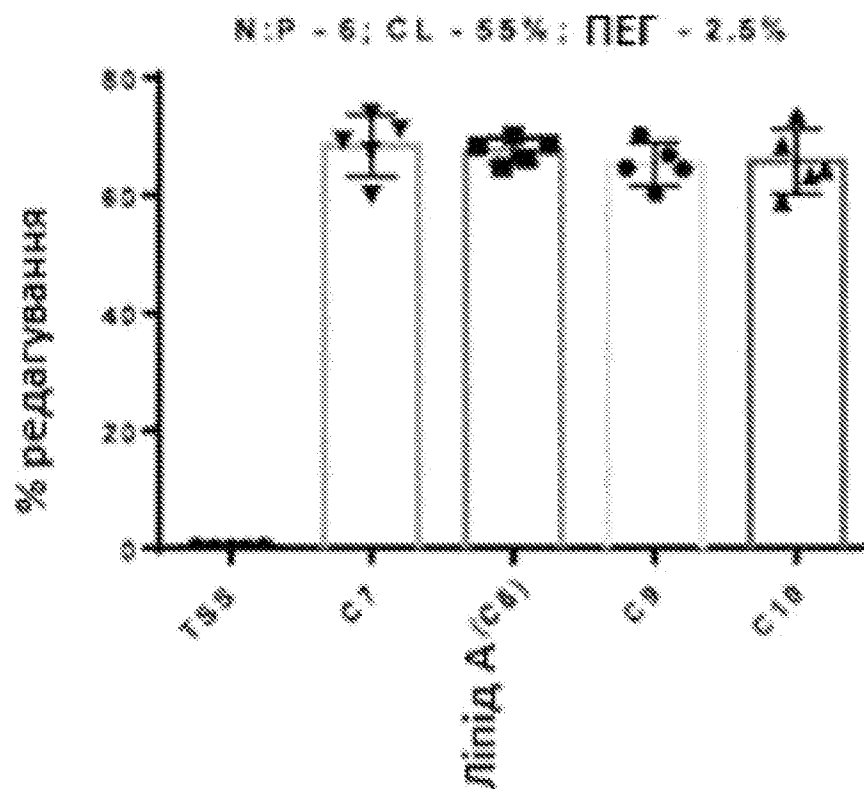
Фіг. 7 (продовження)

С.



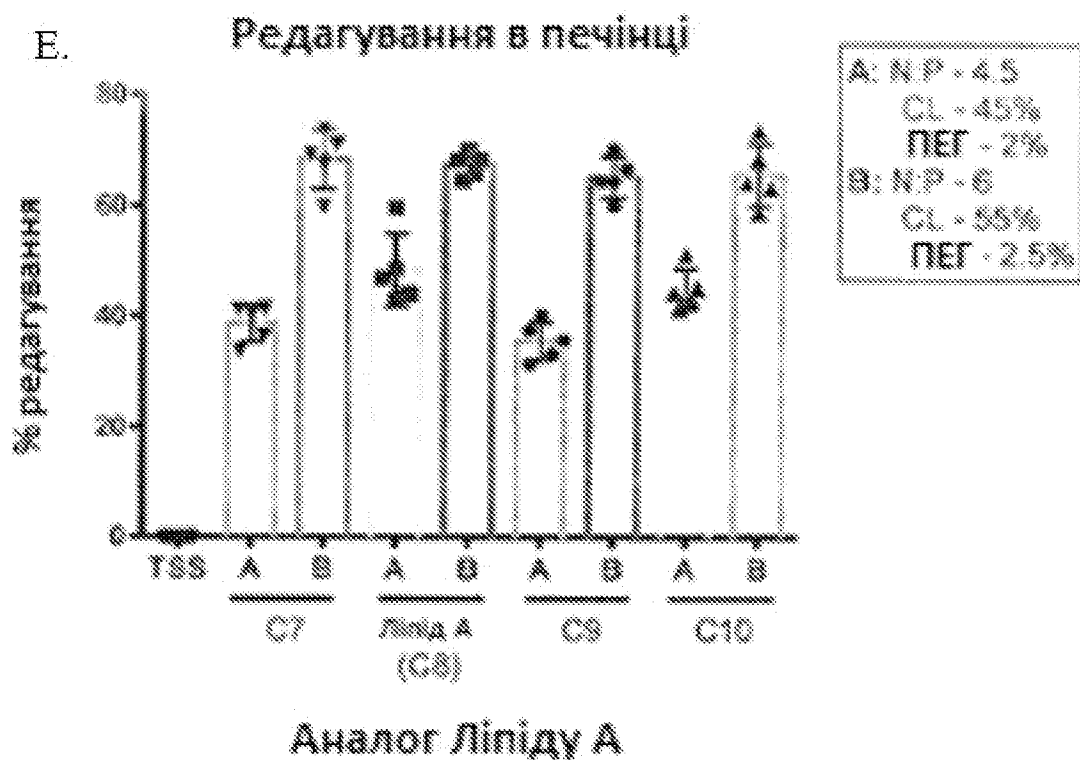
Фіг. 7 (продовження)

D.



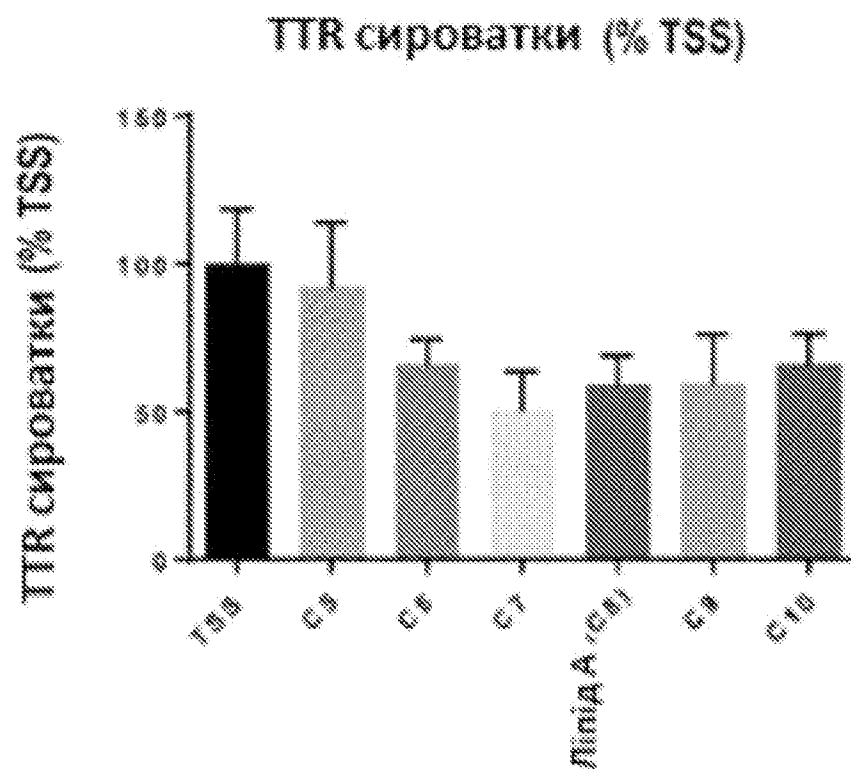
Фіг. 7 (продовження)

E.



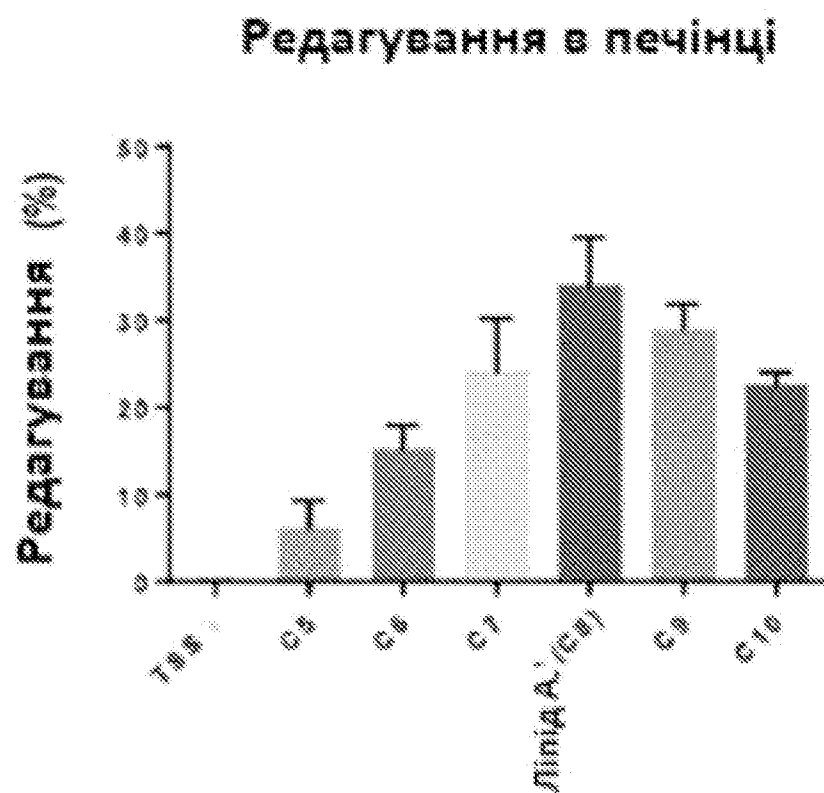
Фіг. 7 (продовження)

F.

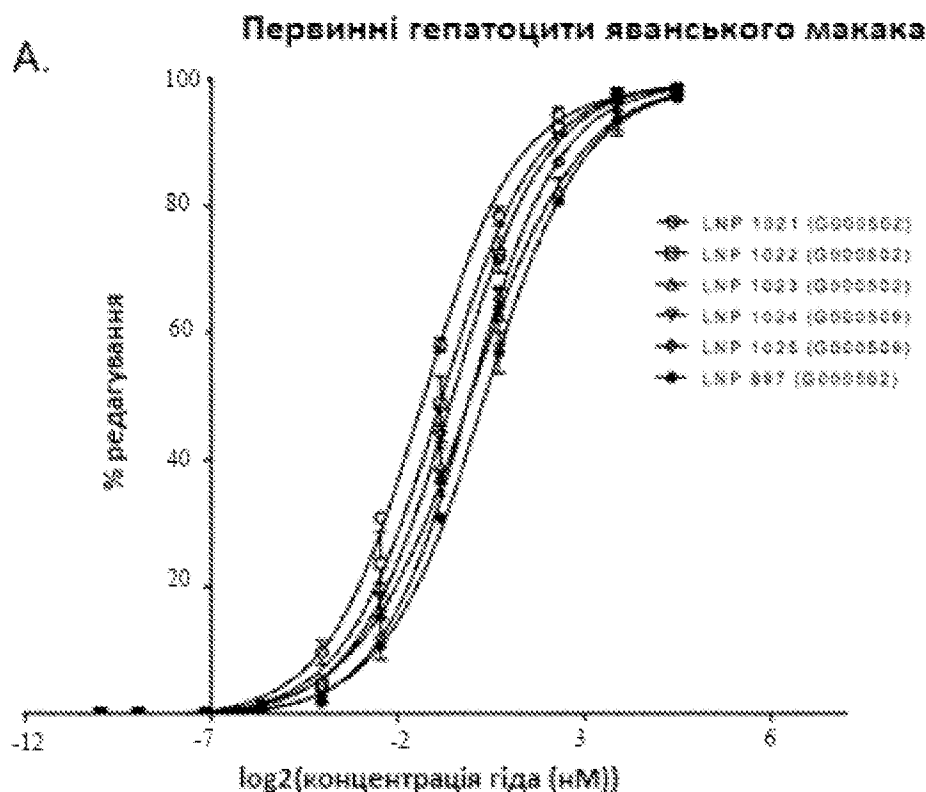


Фіг. 7 (продовження)

G.



Фіг. 7 (продовження)



Фіг. 8

Набір 1

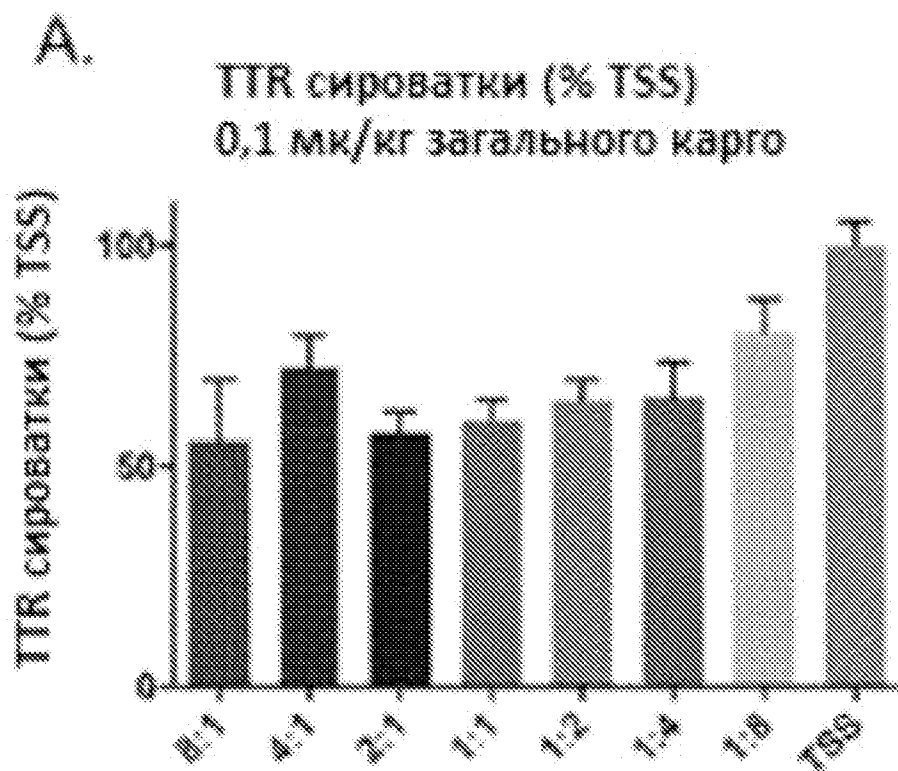
log(агінста) залежно від відповiдi — варіабельний кутовий коефіцієнт (чотири параметри)[2]						
LNP	LNP1021	LNP1022	LNP1023	LNP1024	LNP1025	LNP897
велич. найкращ. згоди	G000502-парт. 1-50 катіонний	G000502-парт. 1-55 катіонний	G000502- парт. 2-45 катіонний	G000509- ізер-50 катіонний	G000509-ізер-55 катіонний	G000502-норм. мРНК
Кутовий коєфіцієнт	-0,5786	-0,6866	-0,7412	-0,4766	-0,3509	-0,394
Верхня зв'язка	98,76	99,54	99,84	99,62	99,25	99,25
EC50	0,2908	0,5549	0,5429	0,6740	0,9378	1,233

Фіг. 8В

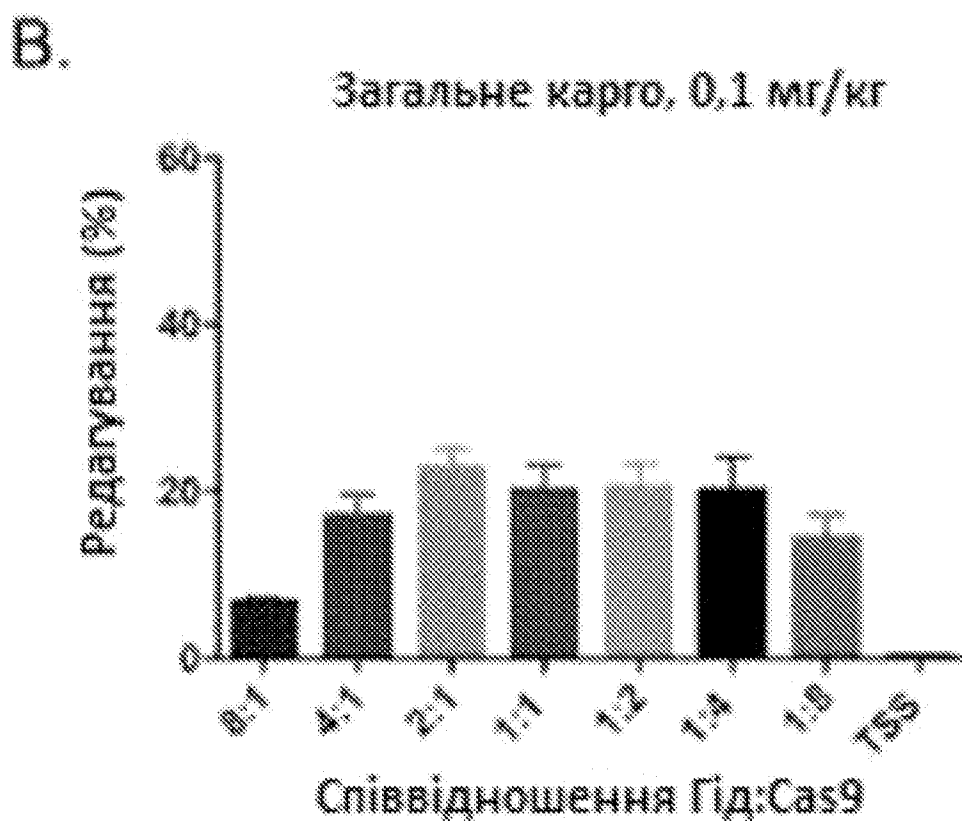
Набір 2

log(агінста) залежно від відповiдi — варіабельний кутовий коефіцієнт (чотири параметри)[2]						
LNP	LNP1021	LNP1022	LNP1023	LNP1024	LNP1025	LNP897
велич. найкращ. згоди	G000502-парт. 1-50 катіонний	G000502-парт. 1-55 катіонний	G000502- парт. 2-45 катіонний	G000509- ізер-50 катіонний	G000509-ізер-55 катіонний	G000502-норм. мРНК
Кутовий коєфіцієнт	-0,8024	-0,3725	-0,476	-0,2294	-0,2362	-0,3056
Верхня зв'язка	98,72	98,67	100,2	99,41	98,66	98,79
EC50	0,3788	0,5412	0,8982	0,63	0,9767	1,282

Фіг. 8В (продовження)

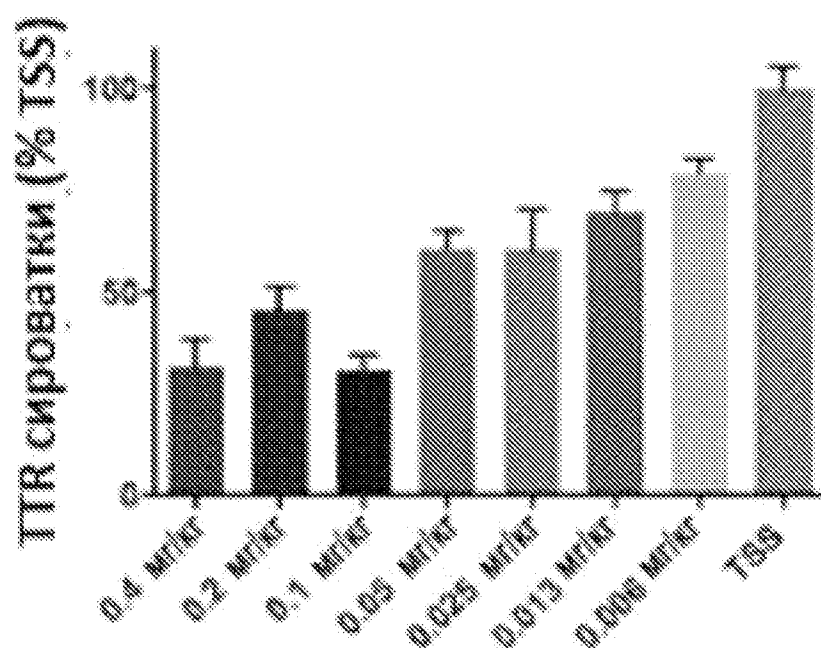


Фіг. 9



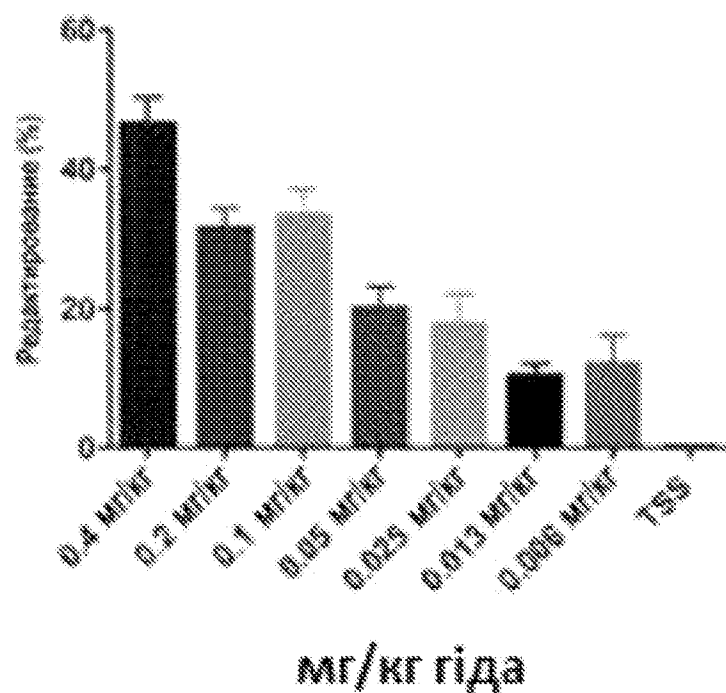
Фіг. 9 (продовження)

C. TSS сироватки (% TSS)
Постійна доза мРНК Cas9 0,5 мг/кг

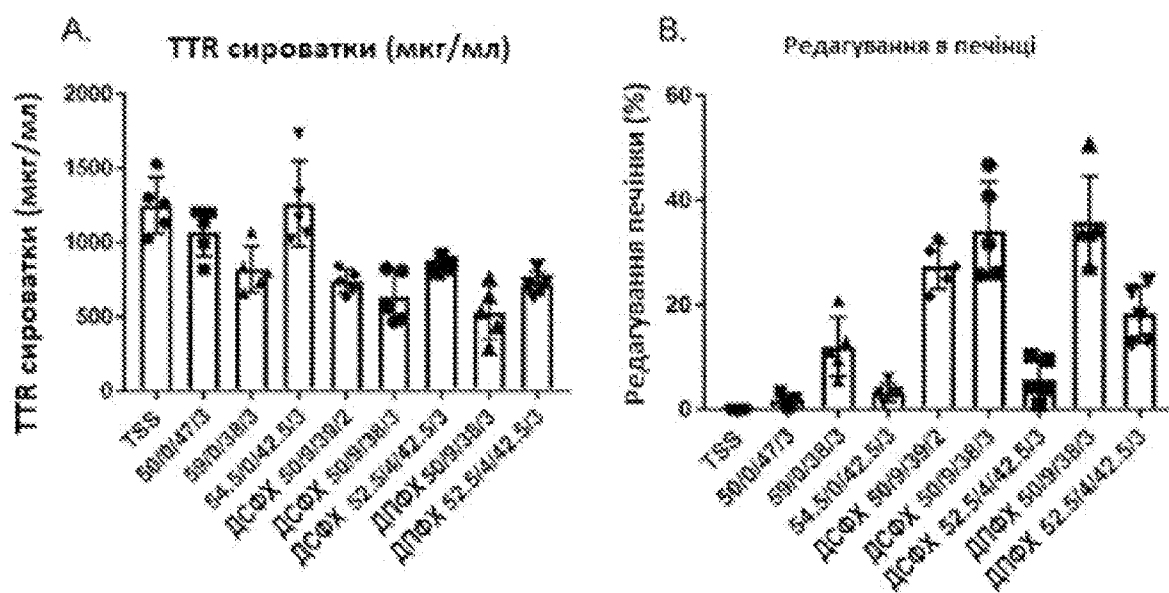


Фіг. 9 (продовження)

D. Постійна доза мРНК Cas9 0,05 мг/кг



Фіг. 9 (продовження)



Фіг. 10