РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 769 316**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 38/20 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C12N 15/67 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/7088 *(2022.01);* ***A61K 31/7115*** *(2022.01);* ***A61K 38/208*** *(2022.01);* ***A61K 39/3955*** *(2022.01);* ***A61K 48/00*** *(2022.01);* ***A61K 48/0008*** *(2022.01);* ***A61K 48/0025*** *(2022.01);* ***A61K 48/005*** *(2022.01);* ***A61K 9/0019*** *(2022.01);* ***A61K 9/5123*** *(2022.01);* ***A61P 35/00*** *(2022.01);* ***C07K 14/5434*** *(2022.01);* ***C12N 15/62*** *(2022.01)*

(21)(22) Заявка: **2018144292, 18.05.2017**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.05.2017

Дата регистрации:
30.03.2022

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
18.05.2016 US 62/338,483;
07.01.2017 US 62/443,693

(43) Дата публикации заявки: **18.06.2020** Бюл. № **17**

(45) Опубликовано: **30.03.2022** Бюл. № **10**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **18.12.2018**

(86) Заявка PCT:
US 2017/033422 (18.05.2017)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/201350 (23.11.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
ФРЕДЕРИК Джошуа (US),
ХЬЮИТТ Сюзанна (US),
БАЙ Айлинь (US),
ХОУГ Стефен (US),
ПРЕСНЯК Владимир (US),
МАКФАДИН Айан (US),
БЕНЕНАТО Керри (US),
КУМАРАСИНГХ Эллалахеваж Сатхияджит (US)

(73) Патентообладатель(и):
МОДЕРНАТиЭкс, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2015095249 A1, 25.06.2015. CHAROENSIT P. et al., Enhanced growth inhibition of metastatic lung tumors by intravenous injection of ATRA-cationic liposome/ IL-12 pDNA complexes in mice, Cancer Gene Therapy, 2010, v. 17, p. 512-522. SUZUKI R. et al., Cancer gene therapy by IL-12 gene delivery using liposomal bubbles and tumoral ultrasound**
(см. прод.)

(54) ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ, КОДИРУЮЩИЕ ИНТЕРЛЕЙКИН-12 (IL12), И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области биотехнологии, в частности к липофильным наночастицам, несущим матричную РНК с открытой рамкой считывания связанных нуклеозидов, кодирующих человеческий интерлейкин-12 (IL12), его функциональные фрагменты и слитые белки, включающие IL12. Изобретение может быть использовано в медицинской практике для получения лекарственного средства, применимого в терапии различных опухолевых заболеваний. 7 н. и 135 з.п. ф-лы, 38 ил., 17 пр., 11 табл.

(56) (продолжение):
exposure, J. Control Release, 2010, v. 142, n. 2, p. 245-250. WO 2013053775 A1, 18.04.2013. WO 2010126766 A1, 04.11.2010. COLOMBO M.P. et al., Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy, Cytokine Growth

RU 2769316 C2

RU 2769316 C2

Factor Rev., 2002, v. 13, n. 2, p. 155-168. MERAZ I.M. et al., Adjuvant Cationic Liposomes Presenting MPL and IL-12 Induce Cell Death, Suppress Tumor Growth, and Alter the Cellular Phenotype of Tumors in a Murine Model of Breast Cancer, Mol. Pharm., 2014, v. 11, n. 10, p. 3484-3491. RU 2472530 C2, 20.01.2013.

RU 2769316 C2

RU 2769316 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 769 316**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 38/20 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C12N 15/67 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/7088 *(2022.01);* ***A61K 31/7115*** *(2022.01);* ***A61K 38/208*** *(2022.01);* ***A61K 39/3955*** *(2022.01);* ***A61K 48/00*** *(2022.01);* ***A61K 48/0008*** *(2022.01);* ***A61K 48/0025*** *(2022.01);* ***A61K 48/005*** *(2022.01);* ***A61K 9/0019*** *(2022.01);* ***A61K 9/5123*** *(2022.01);* ***A61P 35/00*** *(2022.01);* ***C07K 14/5434*** *(2022.01);* ***C12N 15/62*** *(2022.01)*

(21)(22) Application: **2018144292, 18.05.2017**

(24) Effective date for property rights:
18.05.2017

Registration date:
30.03.2022

Priority:
(30) Convention priority:
18.05.2016 US 62/338,483;
07.01.2017 US 62/443,693

(43) Application published: **18.06.2020** Bull. № **17**

(45) Date of publication: **30.03.2022** Bull. № **10**

(85) Commencement of national phase: **18.12.2018**

(86) PCT application:
US 2017/033422 (18.05.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/201350 (23.11.2017)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
FREDERICK, Joshua (US),
HEWITT, Susannah (US),
BAI, Ailin (US),
HOGE, Stephen (US),
PRESNYAK, Vladimir (US),
MCFADYEN, Iain (US),
BENENATO, Kerry (US),
KUMARASINGHE, Ellalahewage Sathyajith (US)

(73) Proprietor(s):
MODERNATX, INC. (US)

RU 2769316 C2

(54) POLYNUCLEOTIDES CODING INTERLEUKIN-12 (IL12), AND APPLICATIONS THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: present invention relates to lipophilic nanoparticles carrying matrix RNA with an open reading frame of bound nucleosides coding human interleukin-12 (IL12), its functional fragments and fusion proteins, including IL12.

EFFECT: invention can be used in medical practice to produce a drug applicable in therapy of various tumor diseases.

142 cl, 38 dwg, 17 ex, 11 tbl

RU 2769316 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительных заявок на патент США 62/338,483, поданной 18 мая 2016 года, и 62/443,693, поданной 7 января 2017 года, каждая из которых настоящим полностью включена посредством отсылки.

ССЫЛКА НА СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОЙ ФОРМЕ

[0002] Содержание представленного в электронной форме списка последовательностей в текстовом файле ASCII (имя: 3529_035PC02_SeqListing.txt; размер: 390231 байт; и дата создания: 16 мая 2017 года), поданного вместе с заявкой, полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Интерлейкин-12 (IL12) является провоспалительным цитокином, который играет важную роль во врожденном и приобретенном иммунитете (Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521 (1998)). IL12 функционирует, прежде всего, в виде гетеродимерного белка массой 70 кДа, состоящего из двух связанных дисульфидной связью субъединиц, p35 и p40. Существуют гомодимеры p40 IL12, но в отличие от функции в качестве антагониста, который связывает рецептор IL12, они, по-видимому, не опосредуют биологического ответа. Id. Форма-предшественник субъединицы p40 IL12 (NM_002187; P29460; также называемая IL12B, стимулирующий NK-клетки фактор 2, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов 2) имеет длину 328 аминокислот, тогда как ее зрелая форма имеет длину 306 аминокислот. Форма-предшественник субъединицы p35 (IL12 NM_000882; P29459; также называемая IL12A, стимулирующий NK-клетки фактор 1, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов 1) имеет длину 219 аминокислот, а зрелая форма имеет длину 197 аминокислот. Id. Гены субъединиц p35 и p40 IL12 расположены на разных хромосомах и регулируются независимо друг от друга (Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521 (1998)). Многие различные иммунные клетки (например, дендритные клетки, макрофаги, моноциты, нейтрофилы и B-клетки) продуцируют IL12 при воздействии антигенных стимулов. Активный гетеродимер IL12 образуется после синтеза белка. Id.

[0004] Из-за своей способности активировать NK-клетки и цитотоксические T-клетки, белок IL12 исследовали в качестве многообещающего противоопухолевого средства с 1994 года. См. Nastala, C. L. et al., J Immunol 153: 1697-1706 (1994). Однако, несмотря на большие ожидания, первые клинические исследования не дали удовлетворительных результатов (Lasek W. et al., Cancer Immunol Immunother 63: 419-435, 424 (2014)). Повторное применение IL12 у большинства пациентов приводило к адаптивному ответу и прогрессирующему снижению уровней IL12-индуцированного интерферона (IFN-γ) в крови. Id. Кроме того, хотя было известно, что IL12-индуцированная противоопухолевая активность в основном опосредована вторичной секрецией IFNγ, сопутствующая индукция IFN-γ наряду с другими цитокинами (например, ФНО-α) или хемокинами (IP-10 или MIG) при воздействии IL12 вызывала тяжелую токсичность. Id.

[0005] В дополнение к отрицательной обратной связи и токсичности, крайне ограниченная эффективность терапии IL12 в клинических условиях может быть обусловлена сильным иммуносупрессивным окружением у людей. Id. Чтобы свести к минимуму IFN-γ токсичность и повысить эффективность IL12, исследователи опробовали разные подходы, такие как различные протоколы дозы и времени для терапии IL12. См. Sacco, S. et al., Blood 90: 4473-4479 (1997); Leonard, J. P. et al., Blood 90: 2541-2548 (1997); Coughlin, C. M. et al., Cancer Res. 57: 2460-2467 (1997); Asselin-Paturel, C. et al., Cancer 91: 113-122 (2001); и Saudemont, A. et al., Leukemia 16: 1637-1644 (2002). Тем не менее, эти

подходы не оказали значимого влияния на выживаемость пациентов (Kang, W. K., et al., Human Gene Therapy 12: 671-684 (2001)).

[0006] В настоящее время продолжаются много клинических исследований IL12. Хотя эти многочисленные клинические исследования продолжались в течение почти 20 лет после первого клинического исследования IL12 с участием людей в 1996 году, одобренный FDA продукт IL12 пока что не доступен. Таким образом, в уровне техники существует потребность в улучшенном терапевтическом методе применения IL12 для лечения опухолей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем описании предложены терапевтические средства на основе мРНК для лечения рака. Терапевтические средства на основе мРНК согласно настоящему описанию особенно подходят для лечения рака, поскольку технология предусматривает внутриклеточную доставку мРНК, кодирующей иммуномодулирующие полипептиды (например, иммуностимулирующие полипептиды, такие как IL-12 и т.п., которые могут применяться в иммуноонкологии ("ИО")), с последующим *de novo* синтезом функциональных белков в клетках-мишенях, например, в клетках-мишенях в опухолях. В настоящем описании предложены терапевтические мРНК, содержащие модифицированные нуклеотиды для (1) минимизации нежелательной иммунной активации (например, врожденного иммунного ответа, связанного с *in vivo* введением чужеродных нуклеиновых кислот) и (2) оптимизации эффективности трансляции мРНК в белок. В примерных аспектах описания предложены терапевтические мРНК, содержащие комбинацию модификаций нуклеотидов для уменьшения врожденного иммунного ответа и оптимизации последовательности, в частности в открытой рамке считывания (ORF) терапевтических мРНК, кодирующих иммуномодулирующие полипептиды (например, иммуностимулирующие полипептиды, такие как IL-12), для повышения экспрессии белка.

[0008] В других аспектах технологии терапевтических средств на основе мРНК согласно настоящему описанию предложена доставка мРНК, кодирующей иммуномодулирующие (например, иммуностимулирующие) полипептиды, с помощью системы доставки на основе липидных наночастиц (ЛНЧ). В примерах осуществления технологии терапевтических средств на основе мРНК согласно настоящему описанию предложена доставка мРНК, кодирующей иммуномодулирующие полипептиды, в опухоли с помощью системы доставки на основе липидных наночастиц (ЛНЧ). В настоящем описании также предложены новые ионизируемые ЛНЧ на основе липидов, которые обладают улучшенными свойствами в комбинации с молекулой(ами) мРНК, кодирующей иммуномодулирующие (например, иммуностимулирующие) полипептиды и вводимой *in vivo*, например, клеточный захват, внутриклеточный транспорт и/или эндосомальный выпуск или эндосомальное высвобождение. Лекарственные формы ЛНЧ согласно настоящему описанию также демонстрируют пониженную иммуногенность, связанную с введением ЛНЧ *in vivo*.

[0009] Некоторые аспекты настоящего описания направлены на способ уменьшения размера опухоли или ингибирования роста опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества композиции, включающей один или более полинуклеотидов, кодирующих полипептид IL-12, где полинуклеотид включает открытую рамку считывания ("ORF"), кодирующую полипептид субъединицы p40 интерлейкина-12 ("IL12B") и полипептид субъединицы p35 интерлейкина-12 ("IL12A"). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту эффективного количества композиции, включающей полинуклеотид,

включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или эффективного количества композиции, включающей полипептид ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления полипептид ингибитора контрольной точки ингибирует PD1, PD-L1, CTLA-4 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления полипептид ингибитора контрольной точки включает антитело. В некоторых вариантах осуществления введение композиции активирует Т-клетки у субъекта.

[0010] Другой аспект настоящего описания направлен на способ активации Т-клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества композиции, включающей один или более полинуклеотидов, кодирующих полипептид IL-12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток включает индукцию пролиферации Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток включает индукцию инфильтрации Т-клеток в опухоль или увеличение количества инфильтрирующих опухоль Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток включает индукцию ответа Т-клеток памяти. В некоторых вариантах осуществления активированные Т-клетки включают $CD4^+$ Т-клетки и/или $CD8^+$ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления введение композиции отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, увеличивает отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам в опухоли. В некоторых вариантах осуществления введение композиции также увеличивает количество активированных NK-клеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение композиции повышает перекрестно-презентирующие дендритные клетки в опухоли субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение композиции уменьшает размер дистальной опухоли или ингибирует рост дистальной опухоли у субъекта.

[0011] Другой аспект настоящего описания направлен на способ увеличения отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам в опухоли нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества композиции, включающей один или более полинуклеотидов, кодирующих полипептид IL-12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам является отношением $CD8^+$ Т-клеток:регуляторных Т-клеток (Трег).

[0012] Другой аспект настоящего описания направлен на способ увеличения количества активированных естественных киллерных (NK) клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества композиции, включающей один или более полинуклеотидов, кодирующих полипептид IL-12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A.

[0013] Другой аспект настоящего описания направлен на способ повышения перекрестно-презентирующих дендритных клеток в опухоли нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества композиции, включающей один или более полинуклеотидов, кодирующих полипептид IL-12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A. В некоторых вариантах осуществления перекрестно-презентирующие дендритные клетки являются $CD103^+$ клетками.

[0014] Другой аспект настоящего описания направлен на липидную наночастицу,

включающую полинуклеотид, кодирующий человеческий полипептид IL12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую человеческий полипептид IL12B, функционально связанный с человеческим полипептидом IL12A.

[0015] В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12B и полипептид IL12A слиты непосредственно или с использованием нуклеиновой кислоты, кодирующей линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12B включает аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентичную аминокислотам 23-328 в SEQ ID NO: 48, где аминокислотная последовательность обладает активностью IL12B. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12A включает аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентичную аминокислотам 336-532 в SEQ ID NO: 48, где аминокислотная последовательность обладает активностью IL12A. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает нуклеотидную последовательность, кодирующую сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид является сигнальным пептидом IL12B.

[0016] В некоторых вариантах осуществления композиция включает полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид IL12B, функционально связанный через линкер с полипептидом IL12A. В некоторых вариантах осуществления композиция включает полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую сигнальный пептид IL12B, полипептид IL12B, линкер и полипептид IL12A. В некоторых вариантах осуществления линкер включает Gly/Ser линкер.

[0017] В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12 включает аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентичную SEQ ID NO: 48. Полинуклеотид включает нуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичную нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-44, 236 и 237. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает нуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичную SEQ ID NO: 236 или 237.

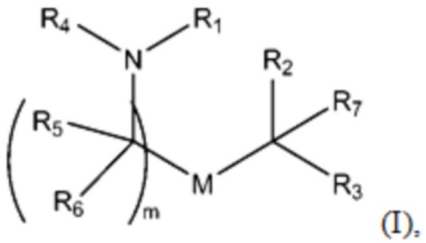
[0018] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает ORF, включающую по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид выбран из группы, состоящей из псевдоуридина, N1-метилпсевдоуридина, 5-метилцитозина, 5-метоксиуридина и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления химически модифицированные нуклеозиды в ORF выбраны из группы, состоящей из уридина, аденина, цитозина, гуанина и их любой комбинации.

[0019] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает участок связывания мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК является участком связывания miR-122. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК является участком связывания miR-122-3p или miR-122-5p. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% идентичную

aacgccauua ucacacuaaa ua (SEQ ID NO: 51), где участок связывания мкРНК связывается с miR-122. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% идентичную uggaguguga caaugguguu ug (SEQ ID NO: 53), где участок связывания мкРНК связывается с miR-122. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% идентичную caaacaccau ugucacacuc ca (SEQ ID NO: 54), где участок связывания мкРНК связывается с miR-122.

[0020] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает 5'-нетранслируемую область (UTR). В некоторых вариантах осуществления 5'-UTR включают последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере приблизительно на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную последовательности, приведенной в Таблице 3. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает 3'-нетранслируемую область (UTR). В некоторых вариантах осуществления 3'-UTR включают последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную последовательности, приведенной в Таблице 4A или 4B. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает участок связывания мкРНК в 3'-UTR. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает спейсерную нуклеотидную последовательность, слитую с участком связывания мкРНК. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает 5'-концевую кэп-структуру. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает 3' полиА хвост. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает кодон-оптимизированную ORF. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является *in vitro* транскрибированным полинуклеотидом (IVT). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является кольцевым.

[0021] В некоторых аспектах полинуклеотид включен в композицию со средством доставки. В некоторых вариантах осуществления средство доставки включает липидоид, липосому, липоплекс, липидную наночастицу, полимерное соединение, пептид, белок, клетку, аналог наночастицы, нанотрубку или конъюгат. В некоторых вариантах осуществления средство доставки является липидной наночастицей. В некоторых вариантах осуществления средство доставки включает соединение, имеющее формулу (I):



(I),

или его соль или стереоизомер, где:

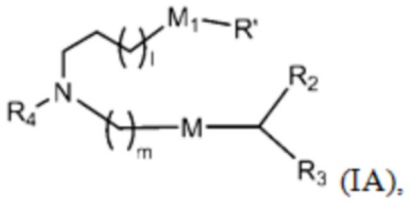
R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенил, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены,

образуют гетероцикл или карбоцикл; R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из карбоцикла, гетероцикла, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$ и $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждый n независимо выбран от 1, 2, 3, 4 и 5; каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, арильной группы и гетероарильной группы; R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H; каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила; каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила; каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом; каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13; и при условии, что, когда R_4 является $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$ или $-CQ(R)_2$, то тогда (i) Q не является $N(R)_2$, когда n является 1, 2, 3, 4 или 5, или (ii) Q не является 5, 6 или 7-членным гетероциклоалкилом, когда n является 1 или 2.

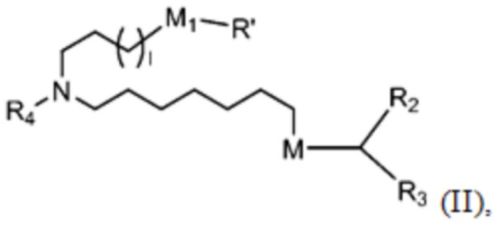
[0022] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IA):



(IA),

или его соль или стереоизомер, где l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; m выбрано из 5, 6, 7, 8 и 9; M_1 является связью или M'; R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $-(CH_2)_nQ$, в котором n является 1, 2, 3, 4 или 5, и Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$ или $-NHC(O)N(R)_2$; M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, арильной группы и гетероарильной группы; и R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

[0023] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (II):



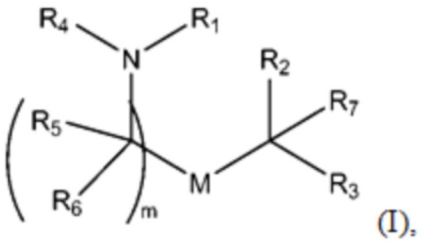
(II),

или его соль или стереоизомер, где l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

M_1 является связью или M'; R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $-(CH_2)_nQ$, в котором n является 2, 3 или 4, и Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$ или $-NHC(O)N(R)_2$; M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, арильной

группы и гетероарильной группы; и R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

[0024] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из Соединения 1 - Соединения 147 и их солей и стереоизомеров. В некоторых вариантах осуществления средство доставки включает соединение, имеющее формулу (I):



(I),

или его соль или стереоизомер, где R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -R" и -R"M'R'; R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл; R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из карбоцикла, гетероцикла, -OR, $-(CH_2)_nN(R)_2$, -(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(OR)C(O)R, $-N(OR)S(O)_2R$, -N(OR)C(O)OR, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR и $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -(OH)-, -P(O)(OR')O-, -S(O)2-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы; R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла; R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2H(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла; каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H; каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила; каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила; каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом; каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13; и при условии, что, когда R_4 является $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR или $-CQ(R)_2$, то тогда (i) Q не является $-N(R)_2$, когда n является 1, 2, 3, 4 или 5, или (ii) Q не является 5, 6 или 7-членным гетероциклоалкилом, когда n является 1 или 2.

[0025] В некоторых вариантах осуществления средство доставки дополнительно включает фосфолипид. В некоторых вариантах осуществления фосфолипид выбран из

группы, состоящей из 1,2 дилинолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DLPC), 1,2 димиристоил-sn-глицерофосфохолина (DMPC), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DOPC), 1,2 дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DPPC), 1,2 дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), 1,2-диундеканоил-sn-глицерофосфохолина (DUPC), 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (POPC), 1,2-ди-O-октадецинил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0 Diether PC), 1-олеоил-2-холестерилгемисукциноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (OChemsPC), 1-гексадецил-sn-глицеро-3-фосфохолина (C16 Lyso PC), 1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфохолина, 1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолина, 1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолина, 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (DOPE), 1,2-дифитаноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (ME 16:0 PE), 1,2 дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина, 1,2-дилинолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина, 1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина, 1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина, 1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина, натриевой соли 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-рац-(1-глицерина) (DOPG), сфингомиелина и их смесей. В некоторых вариантах осуществления фосфолипид выбран из группы, состоящей из 1-миристоил-пальмитоил-2-sn-глицеро-3-фосфохолина (14:0-16:0 PC, MPPC), 1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (14:0-18:0 PC, MSPC), 1-пальмитоил-2-ацетил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-02:0 PC), 1-пальмитоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-14:0 PC, PMPC), 1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-18:0 PC, PSPC), 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-18:1 PC, POPC), 1-пальмитоил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-18:2 PC, PLPC), 1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-20:4 PC), 1-пальмитоил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (14:0-22:6 PC), 1-стеароил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-14:0 PC, SMPC), 1-пальмитоил-стеароил-2-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-16:0 PC, SPPC), 1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-18:1 PC, SOPC), 1-стеароил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0-18:2 PC), 1-стеароил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-20:4 PC), 1-стеароил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-22:6 PC), 1-олеоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:1-14:0 PC, OMPC), 1-олеоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:1-16:0 PC, OPPC), 1-олеоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:1-18:0 PC, OSPC), 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-18:1 PE, POPE), 1-пальмитоил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-18:2 PE), 1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-20:4 PE), 1-пальмитоил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-22:6 PE), 1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-18:1 PE), 1-стеароил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-18:2 PE), 1-стеароил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-20:4 PE), 1-стеароил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-22:6 PE), 1-олеоил-2-холестерилгемисукциноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (OChemsPC) и их любой комбинации.

[0026] В некоторых вариантах осуществления средство доставки дополнительно включает структурный липид. В некоторых вариантах осуществления средство доставки дополнительно включает ПЭГ липид. В некоторых вариантах осуществления средство доставки дополнительно включает ионизируемый липид, выбранный из группы, состоящей из 3-(дидодециламино)-N1,N1,4-тридодецил-1-пиперазинэтанамина (KL10), N1[2-(дидодециламино)этил]-N1,N4,N4-тридодецил-1,4-пиперазиндиэтанамина (KL22), 14,25-дитридецил-15,18,21,24-тетрааза-октатриаконтана (KL25), 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметиламинопропана (DLin-DMA), 2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил[1,3]

диоксолана (DLin-K-DMA), гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино) бутаноата (DLin-MC3-DMA), 2,2-дилинолеил-4-(2-диметиламиноэтил)-[1,3]диоксолана (DLin-KC2-DMA), 1,2-диолеилокси-N,N-диметиламинопропана (DODMA), 2-({8[(3β) холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси] -пропан-1-амина (Октил-CLinDMA), (2R)-2-({8[(3β)холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]-пропан-1-амина (Октил-CLinDMA (2R)) и (2S)-2-({8[(3β)холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амина (Октил-CLinDMA (2S)).

[0027] В некоторых вариантах осуществления средство доставки дополнительно включает соединение четвертичного аммония. В определенных вариантах осуществления соединение четвертичного аммония выбрано из группы, состоящей из 1,2-диолеоил-3-триметиламмоний-пропана (DOTAP), N-[1-(2,3-диолеоилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмонийхлорида (DOTMA), 1-[2-(олеоилокси)этил]-2-олеил-3-(2-гидроксиэтил) имидазолинийхлорида (DOTIM), 2,3-диолеилокси-N-[2(сперминкарбоксамидо)этил]-N,N-диметил-1-пропанаминийтрифторацетата (DOSPA), N,N-дистеарил-N,N-диметиламмонийбромида (DDAB), N-(1,2-димиристилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтиламмонийбромида (DMRIE), N-(1,2 диолеоилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтиламмонийбромида (DORIE), N,N-диолеил-N,N-диметиламмонийхлорида (DODAC),

[0028] 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (DLePC), 1,2-дистеароил-3-триметиламмоний-пропана (DSTAP), 1,2-дипальмитоил-3-триметиламмоний-пропана (DPTAP), 1,2-дилинолеоил-3-триметиламмоний-пропана (DLTAP), 1,2-димиристоил-3-триметиламмоний-пропана (DMTAP), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (DSePC), 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (DPePC), 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (DMePC), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (DOePC), 1,2-ди-(9Z-тетрадеценоил)-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (14:1 EPC), 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолина (16:0-18:1 EPC) и их любой комбинации.

[0029] В некоторых аспектах композиция изготовлена в форме для доставки *in vivo*. В некоторых аспектах композиция изготовлена в форме для внутримышечной, подкожной, внутриопухолевой или внутрикожной доставки.

[0030] В некоторых аспектах введение лечит рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака коры надпочечников, распространенного рака, рака анального канала, апластической анемии, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, костного метастаза, опухолей головного мозга, рака головного мозга, рака молочной железы, детского рака, рака неизвестного первичного происхождения, болезни Кастлемана, рака шейки матки, рака толстой/прямой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, опухолей семейства саркомы Юинга, глазного рака, рака желчного пузыря, желудочно-кишечных карциноидных опухолей, желудочно-кишечных стромальных опухолей, гестационной трофобластической болезни, болезни Ходжкина, саркомы Капоши, почечно-клеточного рака, рака гортани и гипофарингеального рака, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, карциноидной опухоли легкого, лимфомы кожи, злокачественной мезотелиомы, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, рака

полости рта и ротоглотки, остеосаркомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака полового члена, опухолей гипофиза, рака предстательной железы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнной железы, саркомы мягких тканей у взрослых, базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, меланомы, рака тонкой кишки, рака желудка, рака яичка, рака горла, рака тимуса, рака щитовидной железы, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухоли Вильмса, вторичных раковых опухолей, вызванных лечением рака, и их любой комбинации.

[0031] В некоторых аспектах композицию вводят с помощью устройства, включающего насос, пластырь, резервуар лекарственного средства, короткоигольное устройство, одноигольное устройство, многоигольное устройство, микроигольное устройство, устройство безыгольного впрыскивания, баллистическое устройство доставки порошка/частиц, катетер, трубку, криозонд, канюлю, микроканюлю или устройства, использующие тепло, радиочастотную энергию, электрический ток, или их любую комбинацию. В некоторых аспектах эффективное количество составляет от приблизительно 0,10 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ/ФИГУР

[0032] На **ФИГ**. 1 показана (1) аминокислотная последовательность IL12B дикого типа, (2) нуклеиновая кислота дикого типа, кодирующая wtIL12B, (3) аминокислотная последовательность IL12A дикого типа, (4) нуклеиновая кислота дикого типа, кодирующая wtIL12A, (5) аминокислотная последовательность сигнального пептида IL12B дикого типа, и (6) нуклеиновая кислота дикого типа, кодирующая сигнальный пептид wtIL12B.

[0033] **ФИГ**. **2A-2B**. **ФИГ**. **2A** - график, на котором показаны более высокие AUC и C_{max} для уровней IL12 в плазме, наблюдаемые после внутривенного введения мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ), по сравнению с соответствующим рекомбинантным белком IL12. **ФИГ**. **2B** - график, на котором показаны более высокие AUC и C_{max} для уровней IFNγ в плазме, наблюдаемые после внутривенного введения мРНК IL12, вводимой в липидной наночастице (ЛНЧ), по сравнению с рекомбинантным белком IL12.

[0034] **ФИГ**. **3** - график, на котором показана высокая эффективность однократной внутривенной (в/в) дозы мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ), в дозах 0,1 мг/кг (Группа 4) и 0,05 мг/кг (Группа 5) (обозначенные линиями с перевернутыми треугольниками), по сравнению с Группами 1 (PBS), 2 (белок IL12), 7 и 8 (контроли NST-FIX, 0,1 мг/кг и 0,05 мг/кг, соответственно).

[0035] **ФИГ**. **4A-4F** - графики, на которых показан средний объем опухоли и количество полных ответов (CR), наблюдаемых после введения однократной внутривенной (в/в) дозы: мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ), в дозах 0,1 мг/кг (Группа 4) (**ФИГ**. **4F**) и 0,05 мг/кг (Группа 5) (**ФИГ**. **4E**), PBS (Группа 1) (**ФИГ**. **4A**), белок IL12 (Группа 2) (**ФИГ**. **4D**), контроли NST-FIX, 0,1 мг/кг и 0,05 мг/кг (Группы 7 и 8, соответственно) (**ФИГ**. **4C** и **ФИГ**. **4B**, соответственно). Полные ответы (CR) показаны только на **ФИГ**. **4E** и **4F**. На **ФИГ**. **4E** показано, что 6 из 8 CR наблюдали в Группе 5 (мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) в дозе 0,05 мг/кг). На **ФИГ**. **4F** показано, что 5 из 9 CR наблюдали в Группе 4 (мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) в дозе 0,1 мг/кг). Кроме групп мРНК IL12, во все остальных группах не наблюдали CR.

[0036] **ФИГ**. **5** - график, на котором показана выживаемость, достигнутая в день 47 после имплантации опухоли, в результате введения однократной внутривенной (в/в) дозы мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) в дозе 0,05 мг/кг (Группа 5) и дозе 0,1

мг/кг (Группа 4) по сравнению с однократной в/в дозой белка IL12 в количестве 1 мкг (~0,05 мг/кг) (Группа 2), NST-FIX в количестве 0,1 мг/кг (Группа 7) или 0,05 мг/кг (Группа 8), или PBS (Группа 1).

[0037] **ФИГ. 6A-6B** - графики, на которых показана противоопухолевая эффективность *in vivo* однократной внутриопухолевой дозы мРНК IL12 (4 мкг) в липидной наночастице (ЛНЧ), введенной мышам-опухоленосителям с аденокарциномами (MC38). На **ФИГ. 6A** показаны средние объемы опухоли ($мм^3$), до дня 24, начиная в день 10 после имплантации. Группа 1 (круги) представляет мышей (n=7), которым вводили 4 мкг мРНК IL12 в ЛНЧ в день 10 после имплантации; Группа 2 (квадраты) представляет мышей (n=7), которым вводили 4 мкг контрольной мРНК, кодирующей нетранслируемый фактор IX (NST-FIX ЛНЧ); и Группа 3 (треугольники) представляет другую контрольную группу мышей (n=7), которым вводили PBS. На **ФИГ. 6B** показаны объемы отдельных опухолей ($мм^3$) для каждой группы мышей, до дня 47, начиная в день 10 после имплантации. Полные ответы (CR) были достигнуты у 3 из 7 животных (44%), которым вводили 4 мкг мРНК IL12 в ЛНЧ (круги).

[0038] **ФИГ. 7A-7B** - графики, на которых показана противоопухолевая эффективность *in vivo* внутриопухолевой дозы мРНК IL12 (5 мкг) в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе MC3, которую вводили мышам-опухоленосителям с B-клеточной лимфомой A20. На **ФИГ. 7A** показаны объемы ($мм^3$) отдельных опухолей у мышей (n=12), которым вводили нетранслируемую контрольную мРНК в количестве 5 мкг (NST). На **ФИГ. 7B** показаны объемы отдельных опухолей у мышей (n=12), которым вводили 5 мкг IL12 мРНК (без miR). Полные ответы (CR) были достигнуты у 5 из 12 животных, которые получали мРНК IL12.

[0039] **ФИГ. 7C** - график, на котором показана сопоставимая противоопухолевая эффективность *in vivo* мРНК IL12 (5 мкг), содержащей участок связывания miR122 (**ФИГ. 7C**) в модели опухоли B-клеточной лимфомы (A20). Обе мРНК IL12 (с участком связывания miR122 и без (т.е. без miR)) включали в липидную наночастицу (ЛНЧ) на основе MC3. мРНК IL12 вводили мышам-опухоленосителям B-клеточной лимфомы A20. Полные ответы (CR) были достигнуты у 6 из 12 мышей в группе IL12 miR122 (**ФИГ. 7C**).

[0040] **ФИГ. 8A-8B** - графики, на которых показана противоопухолевая эффективность *in vivo* однократной дозы 0,5 мкг мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе MC3, введенной мышам-опухоленосителям B-клеточной лимфомы A20. Полные ответы (CR) были достигнуты у 4 из 12 мышей в группе IL12 без miR (0,5 мкг) (**ФИГ. 8A**) и у 3 из 12 мышей в группе IL12 miR122 (0,5 мкг) (**ФИГ. 8B**).

[0041] **ФИГ. 8C** - график, на котором показана увеличенная противоопухолевая эффективность *in vivo* в модели опухоли B-клеточной лимфомы (A20) при введении многократных доз 0,5 мкг мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе MC3 мышам-носителям опухоли A20. Полные ответы (CR) были достигнуты у 5 из 12 мышей, которым раз в неделю вводили 0,5 мкг IL12 miR122 в течение семи (7) дней ×6.

[0042] **ФИГ. 8D** - график, на котором показано, что противоопухолевая эффективность *in vivo* внутриопухолевых доз 0,5 мкг мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) (т.е. Соединение 18), вводимых раз в неделю мышам-опухоленосителям с B-клеточной лимфомой A20, аналогична противоопухолевой эффективности *in vivo* 0,5 мкг мРНК IL12 в ЛНЧ на основе *MC3*. На **ФИГ. 14** показаны объемы отдельных опухолей у 12 мышей, которым вводили 0,5 мкг мРНК IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18 в течение 7 дней ×6. Полные ответы (CR) также были достигнуты у 5 из 12 животных.

[0043] **ФИГ. 8E-8F** - графики, на которых показан рост опухоли у мышей-носителей опухолей A20, которым раз в неделю вводили (7 дней ×6) 0,5 мкг нетранслируемой мРНК отрицательного контроля (NST) в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе MC3 (**ФИГ. 8E**) и 0,5 мкг нетранслируемой мРНК отрицательного контроля (NST) в ЛНЧ на основе Соединения 18 (**ФИГ. 8F**).

[0044] **ФИГ. 9A-9B** - графики, на которых показаны дозозависимые уровни IL12 в плазме (**ФИГ. 9A**) и опухоль (**ФИГ. 9B**) через 6 часов и 24 часа после внутриопухолевого введения указанных доз мРНК IL12 в ЛНЧ на основе MC3 мышам-носителям опухоли A20. Слева направо, мышам вводили: (i) PBS, (ii) 0,5 мкг NST, (iii) 2,5 мкг NST, (iv) 5 мкг NST, (v) 0,5 мкг IL12, (vi) 2,5 мкг IL12, (vii) 5 мкг IL12, (viii) 0,5 мкг IL12 miR122, (ix) 2,5 мкг IL12 miR122 и (x) 5 мкг IL12 miR122.

[0045] **ФИГ. 9C-9D** - графики, на которых показаны повышенные уровни IL12 в плазме и в опухоли после введения указанных доз мРНК IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18 по сравнению с мРНК IL12 в ЛНЧ на основе MC3. На **ФИГ. 9C** показаны уровни IL12 в плазме через 6 часов и 24 часа; на **ФИГ. 9D** показаны уровни IL12 в опухоли через 6 часов и 24 часа. Слева направо, мышам вводили: (i) PBS, (ii) 0,5 мкг NST в MC3, (iii) 2,5 мкг NST в MC3, (iv) 0,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (v) 2,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (vi) 0,5 мкг NST в Соединении 18, (vii) 2,5 мкг NST в Соединении 18, (viii) 5 мкг IL12 miR122, (ix) 0,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18 и (x) 2,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18.

[0046] **ФИГ. 9E-9F** - графики, на которых показаны повышенные уровни IFNγ через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9E**) и в опухоли (**ФИГ. 9F**) после введения мРНК IL12 мышам-носителям опухоли A20. Слева направо, мышам вводили: (i) PBS, (ii) 0,5 мкг NST в MC3, (iii) 2,5 мкг NST в MC3, (iv) 5 мкг NST в MC3, (v) 0,5 мкг IL12 в MC3, (vi) 2,5 мкг IL12 в MC3, (vii) 5 мкг IL12 в MC3, (viii) 0,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (ix) 2,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (x) 5 мкг IL12 miR122 в MC3, (xi) 0,5 мкг NST в Соединении 18, (xii) 2,5 мкг NST в Соединении 18, (xiii) 0,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18 и (xiv) 2,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18.

[0047] **ФИГ. 9G-9H** - графики, на которых показаны повышенные уровни IP10 через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9G**) и в опухоли (**ФИГ. 9H**) после введения мРНК IL12 мышам-носителям опухоли A20. Слева направо, мышам вводили: (i) PBS, (ii) 0,5 мкг NST в MC3, (iii) 2,5 мкг NST в MC3, (iv) 5 мкг NST в MC3, (v) 0,5 мкг IL12 в MC3, (vi) 2,5 мкг IL12 в MC3, (vii) 5 мкг IL12 в MC3, (viii) 0,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (ix) 2,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (x) 5 мкг IL12 miR122 в MC3, (xi) 0,5 мкг NST в Соединении 18, (xii) 2,5 мкг NST в Соединении 18, (xiii) 0,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18 и (xiv) 2,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18.

[0048] **ФИГ. 9I-9J** - графики, на которых показаны пониженные уровни IL6 через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9I**) и в опухоли (**ФИГ. 9J**) после введения мРНК IL12. Слева направо, мышам вводили: (i) PBS, (ii) 0,5 мкг NST в MC3, (iii) 2,5 мкг NST в MC3, (iv) 5 мкг NST в MC3, (v) 0,5 мкг IL12 в MC3, (vi) 2,5 мкг IL12 в MC3, (vii) 5 мкг IL12 в MC3, (viii) 0,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (ix) 2,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (x) 5 мкг IL12 miR122 в MC3, (xi) 0,5 мкг NST в Соединении 18, (xii) 2,5 мкг NST в Соединении 18, (xiii) 0,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18 и (xiv) 2,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18.

[0049] **ФИГ. 9K-9L** - графики, на которых показаны пониженные уровни Г-КСФ через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9K**) и в опухоли (**ФИГ. 9L**) после введения мРНК IL12. Слева направо, мышам вводили: (i) PBS, (ii) 0,5 мкг NST в MC3, (iii) 2,5 мкг NST в MC3, (iv) 5 мкг NST в MC3, (v) 0,5 мкг IL12 в MC3, (vi) 2,5 мкг IL12 в MC3, (vii) 5 мкг IL12 в MC3, (viii) 0,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (ix) 2,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (x) 5 мкг

IL12 miR122 в MC3, (xi) 0,5 мкг NST в Соединении 18, (xii) 2,5 мкг NST в Соединении 18, (xiii) 0,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18 и (xiv) 2,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18.

[0050] **ФИГ. 9M-9N** - графики, на которых показаны пониженные уровни GROα через 6 часов и через 24 часа в плазме (**ФИГ. 9M**) и в опухоли (**ФИГ. 9N**) после введения мРНК IL12. Слева направо, мышам вводили: (i) PBS, (ii) 0,5 мкг NST в MC3, (iii) 2,5 мкг NST в MC3, (iv) 5 мкг NST в MC3, (v) 0,5 мкг IL12 в MC3, (vi) 2,5 мкг IL12 в MC3, (vii) 5 мкг IL12 в MC3, (viii) 0,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (ix) 2,5 мкг IL12 miR122 в MC3, (x) 5 мкг IL12 miR122 в MC3, (xi) 0,5 мкг NST в Соединении 18, (xii) 2,5 мкг NST в Соединении 18, (xiii) 0,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18 и (xiv) 2,5 мкг IL12 miR122 в Соединении 18.

[0051] **ФИГ. 10A-10B** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до дня 35 после индукции болезни опухолью A20 после лечения мРНК IL12_miR122 (**ФИГ. 10B**) по сравнению с мРНК отрицательного контроля (**ФИГ. 10A**).

[0052] **ФИГ. 10C-10D** - графики, на которых показаны измерения массы тела у мышей до дня 35 после индукции болезни опухолью A20 после лечения мРНК IL12_miR122 (**ФИГ. 10D**) по сравнению с мРНК отрицательного контроля (**ФИГ. 10C**).

[0053] **ФИГ. 11A** - график, на котором показана биолюминесценция (BL) в качестве суррогатного маркера опухолевой нагрузки в день 22 после индукции болезни линией клеток рака толстой кишки MC38, экспрессирующих люциферазу, у мышей. Слева направо: мышам не назначали никакого лечения, вводили 2 мкг mIL12_без miR, 2 мкг mIL12_miR122, 2 мкг NST_OX40L_122, 4 мкг mIL12_без miR, 4 мкг mIL12_miR122, 4 мкг NST_OX40L_122 и 1 мкг rm IL12.

[0054] **ФИГ. 11B** - кривая Каплана-Мейера, на которой показан процент выживаемости мышей, получавших ЛНЧ, несущие мРНК IL12, по сравнению с отрицательными контролями NST-OX40L. На графике показана выживаемость до дня 150 после имплантации опухоли A20.

[0055] На **ФИГ. 12A** показаны количественные параметры урацилов (U), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_001 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 12B** показаны количественные параметры гуанинов (G), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_001 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 12C** показаны количественные параметры цитозином (C), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_001 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 12D** показаны количественные параметры гуанинов плюс цитозинов (G/C), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_001 - hIL12AB_020).

[0056] На **ФИГ. 13A** показаны количественные параметры урацилов (U), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). На **ФИГ. 13B** показаны количественные параметры гуанинов (G), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). На **ФИГ. 13C** показаны количественные параметры цитозинов (C), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). На **ФИГ. 13D** показаны количественные параметры

гуанинов плюс цитозинов (G/C), соответствующие полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_021 - hIL12AB_040).

[0057] На **ФИГ. 14A** показаны количественные параметры урацилов (U), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_001 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 14B** показаны количественные параметры гуанинов (G), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_001 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 14C** показаны количественные параметры цитозинов (C), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_001 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 14D** показаны количественные параметры гуанинов плюс цитозинов (G/C), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_001 - hIL12AB_020).

[0058] На **ФИГ. 15A** показаны количественные параметры урацилов (U), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). На **ФИГ. 15B** показаны количественные параметры гуанинов (G), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). На **ФИГ. 15C** показаны количественные параметры цитозинов (C), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). На **ФИГ. 15D** показаны количественные параметры гуанинов плюс цитозинов (G/C), соответствующие полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). Столбец под заголовком "Содержание G/C (%)" соответствует $\%G/C_{TL}$.

[0059] На **ФИГ. 16A** показано сравнение преобладания по составу G/C для положений кодона 1, 2, 3, соответствующих полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_001 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 16B** показано сравнение преобладания по составу G/C для положений кодона 1, 2, 3, соответствующих полинуклеотидам IL12B дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12B (hIL12AB_021 - hIL12AB_040). На **ФИГ. 16C** показано сравнение преобладания по составу G/C для положений кодона 1, 2, 3, соответствующих полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_0-1 - hIL12AB_020). На **ФИГ. 16D** показано сравнение преобладания по составу G/C для положений кодона 1, 2, 3, соответствующих полинуклеотидам IL12A дикого типа и 20 оптимизированным по последовательности полинуклеотидам IL12A (hIL12AB_021 - hIL12AB_040).

[0060] **ФИГ. 17A** - график, на котором показаны дозозависимые уровни IL12 в плазме через 24 часа после внутриопухолевого введения указанных доз мРНК IL12 мышам-опухоленосителям. Слева направо, мышам (i) не назначали лечения, (ii) вводили 5 мкг NST, (iii) 0,05 мкг IL12 miR122, (iv) 0,5 мкг IL12 miR122, (v) 5 мкг IL12 miR122, (vi) 5 мкг NST, (vii) 0,5 мкг IL12 miR122 (4 дозы), (viii) 2,5 мкг IL12 miR122 (4 дозы) и (ix) 5 мкг IL12 miR122 (4 дозы).

[0061] **ФИГ. 17B** - график, на котором показаны повышенные уровни IFNγ в плазме через 24 часа после внутриопухолевого введения мРНК IL12 мышам-опухоленосителям.

Слева направо, мышам (i) не назначали лечения, (ii) вводили 5 мкг NST, (iii) 0,05 мкг IL12 miR122, (iv) 0,5 мкг IL12 miR122, (v) 5 мкг IL12 miR122, (vi) 5 мкг NST, (vii) 0,5 мкг IL12 miR122 (4 дозы), (viii) 2,5 мкг IL12 miR122 (4 дозы) и (ix) 5 мкг IL12 miR122 (4 дозы).

[0062] **ФИГ. 18A-18B** - графики, на которых показаны повышенные уровни IL12 в плазме (**ФИГ. 18A**) и IFNγ в плазме (**ФИГ. 18B**) в течение 200 часов после внутрибрюшинного введения мРНК IL12 мышам-носителям опухоли MC38. Мышам (i) не назначали лечения, (ii) вводили 2 мкг IL12 без miR, (iii) 2 мкг IL12 miR122, (iv) 4 мкг IL12 без miR, (v) 4 мкг miR122, (vi) 1 мкг белка IL12, (vii) 2 мкг NST_OX40L_122 или (viii) 4 мкг NST_OX40L_122.

[0063] **ФИГ. 19A-19B** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до дня 90 после индукции болезни опухолью A20 после лечения 0,5 мРНК мкг IL12_miR122 в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе Соединения 18 (**ФИГ. 19B**) по сравнению с мРНК отрицательного контроля (**ФИГ. 19A**).

[0064] **ФИГ. 19C-19D** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до дня 60 после индукции болезни опухолью A20 у мышей, ранее не получавших лечения (**ФИГ. 19C**), или у мышей с полным ответом, ранее получавших мРНК IL12_miR122 и подвергнутых повторной индукции (**ФИГ. 19D**).

[0065] **ФИГ. 20A-20D** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 80 дней после введения однократной внутриопухолевой дозы мРНК IL12 мышам-носителям опухолей MC38-S. Мышам вводили 0,05 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 20A**), 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 20B**), 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 20C**) или NST (**ФИГ. 20D**).

[0066] **ФИГ. 21A-21F** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 80 дней после введения однократной дозы или многократных доз мРНК IL12 мышам-носителям опухоли MC38-S. Мышам вводили однократную дозу 0,05 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 21A**), однократную дозу 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 21B**), однократную дозу 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 21C**), две дозы 0,05 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 21D**), две дозы 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 21E**), две дозы 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 21F**).

[0067] **ФИГ. 22** - кривая Каплана-Мейера, на которой показана процентная выживаемость мышей, получавших ЛНЧ, несущие мРНК IL12, по сравнению с отрицательными контролями NST-FIX. На графике показана выживаемость до дня 80 после имплантации опухоли MC38-S.

[0068] **ФИГ. 23A-23D** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 75 дней после введения однократной дозы мРНК IL12 мышам-носителям опухоли MC38-R. Мышам вводили 0,05 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23A**), 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23B**), 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23C**) или NST (**ФИГ. 23D**).

[0069] **ФИГ. 23E-23J** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 75 дней после введения однократной дозы или многократных доз мРНК IL12 мышам-носителям опухоли MC38-R. Мышам вводили однократную дозу 0,05 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23E**), однократную дозу 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23F**), однократную дозу 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23G**), многократные дозы 0,05 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23D**), многократные дозы 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23I**) или многократные дозы 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 23J**).

[0070] **ФИГ. 24** - кривая Каплана-Мейера, на которой показана процентная выживаемость мышей, получавших ЛНЧ, несущие мРНК IL12, по сравнению с отрицательными контролями NST-OX40L. На графике показана выживаемость до дня 80 после имплантации опухоли MC38-R.

[0071] **ФИГ. 25** - график, на котором показано истощение CD8+ Т-клеток в течение 28 дней.

[0072] **ФИГ. 26A-26E** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 90 дней после истощения CD8+ Т-клеток и последующего введения однократной дозы мРНК IL12 мышам-носителям опухоли MC38-R. Мышам вводили контрольное антитело для истощения CD8+ Т-клеток, а затем 0,5 мкг мРНК отрицательного контроля (**ФИГ. 26A**), контрольное антитело для истощения CD8+ Т-клеток, а затем 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 26B**), вызывающий истощение CD8+ Т-клеток клон антитела 24.3, а затем 0,5 мкг мРНК отрицательного контроля (**ФИГ. 26C**) или вызывающий истощение CD8+ Т-клеток клон антитела 24.3, а затем 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 26D**). **ФИГ. 26E** - кривая Каплана-Мейера, на которой показана процентная выживаемость мышей, получавших мРНК IL12 без истощения CD8+ Т-клеток, по сравнению с мышами, получавшими мРНК IL12 после истощения CD8+ Т-клеток. На графике показана выживаемость до дня 90 после имплантации опухоли MC38-R.

[0073] **ФИГ. 27A-27B** - графики, на которых показан процент CD11b+ миелоидных клеток, положительно окрашенных на экспрессию PDL1 в опухолях MC38-R (**ФИГ. 27A**) и B16F10-AP3 (**ФИГ. 27B**) через 24 часа или 72 часа после отсутствия лечения, лечения отрицательным контролем NST или двумя разными внутриопухолевыми дозами мРНК IL12. Статистическая значимость обозначена звездочками.

[0074] **ФИГ. 28A-28B** - графики, на которых показаны CD8+ Т-клетки в опухолях в процентном отношении иммунного инфильтрата (CD45+ клетки) (панели слева) и на мг опухоли (панели справа) в опухолях MC38-R (**ФИГ. 28A**) и B16F10-AP3 (**ФИГ. 28B**) через 7 дней после отсутствия лечения, лечения отрицательным контролем NST или двумя разными дозами мРНК IL12. Статистическая значимость обозначена звездочками.

[0075] **ФИГ. 29A-29B** - графики, на которых показано отношение CD8+ Т-клеток к Treg клеткам в опухолях MC38-R (**ФИГ. 29A**) и B16F10-AP3 (**ФИГ. 29B**) через 7 дней после отсутствия лечения, лечения отрицательным контролем NST или двумя разными дозами мРНК IL12. Статистическая значимость обозначена звездочками.

[0076] **ФИГ. 30A-30B** - графики, на которых показан процент CD8+ Т-клеток, положительно окрашенных на маркер ранней активации CD69 в опухолях MC38-R (**ФИГ. 30A**) и B16F10-AP3 (**ФИГ. 30B**) через 24 часа после отсутствия лечения, лечения отрицательным контролем NST или двумя разными дозами мРНК IL12. Статистическая значимость обозначена звездочками.

[0077] **ФИГ. 31A-31B** - графики, на которых показан процент NK-клеток, положительно окрашенных на маркер ранней активации CD69 в опухолях MC38-R (**ФИГ. 31A**) и B16F10-AP3 (**ФИГ. 31B**) через 24 часа или через 72 часа после отсутствия лечения, лечения отрицательным контролем NST или двумя разными дозами мРНК IL12. Статистическая значимость обозначена звездочками.

[0078] **ФИГ. 32A-32B** - графики, на которых показано количество CD103+ классических дендритных клеток на мг опухоли MC38-R (**ФИГ. 32A**) и B16F10-AP3 (**ФИГ. 32B**) через 7 дней после отсутствия лечения, лечения отрицательным контролем NST или двумя разными дозами мРНК IL12. **ФИГ. 32C** - график, на котором показан процент CD8+ классических дендритных клеток, положительно окрашенных на CD86 в дренирующем опухоль лимфатическом узле (LN) в опухоли B16F10-AP3 через 24 часа, 72 часа или 7 дней после отсутствия лечения, лечения отрицательным контролем NST или двумя разными дозами мРНК IL12. Статистическая значимость обозначена звездочками.

[0079] **ФИГ. 33A-33B** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 55 дней после введения антитела против PD-L1 мышам-носителям опухоли MC38-R. Мышам вводили контрольное антитело (**ФИГ. 33A**) или антитело против PD-L1 (клон 80) (**ФИГ. 33B**). **ФИГ. 33C-33G** - графики, на которых показаны объемы отдельных

опухолей у мышей-носителей опухолей MC38-R до 90 дней после введения мРНК IL12 отдельно или в комбинации с антителом против PD-L1. Мышам вводили: (i) однократную iTu дозу 0,5 мкг мРНК IL12 в качестве монотерапии (**ФИГ. 33C**), (ii) однократную iTu дозу 5,0 мкг miR122 IL12 в качестве монотерапии (**ФИГ. 33D**), (iii) однократную iTu дозу 0,5 мкг IL12 miR122 в комбинации с многократными внутрибрюшинными дозами антитела против PD-L1 (**ФИГ. 33E**), (iv) однократную iTu дозу 5,0 мкг мРНК IL12 в комбинации с многократными внутрибрюшинными дозами антитела против PD-L1 (**ФИГ. 33F**); или (v) многократные внутрибрюшинные дозы антитела против PD-L1 (**ФИГ. 33G**).

[0080] **ФИГ. 34A-34C** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 75 дней. Мыши-носители опухоли MC38-R через 10 дней после имплантации получали только антитело против PD-L1 (**ФИГ. 34A**), только 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 34B**) или антитело против PD-L1 и 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 34C**). Антитело против PD-L1 вводили в количестве 6 доз. Вертикальные пунктирные линии указывают дни введения дозы.

[0081] **ФИГ. 35A-35D** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей до 70 дней. Мыши-носители опухоли B16F10-AP3 через 10 дней после имплантации получали отрицательный контроль (**ФИГ. 35A**), только антитело против PD-L1 (**ФИГ. 35B**), только однократную дозу 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 35C**) или антитело против PD-L1 и 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 35D**). Антитело против PD-L1 вводили в количестве 6 доз. Вертикальные пунктирные линии указывают дни введения дозы.

[0082] **ФИГ. 36A** - изображение мыши, которой билатерально имплантировали опухолевые клетки. **ФИГ. 36B-36G** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей у мышей с билатеральной имплантацией MC38-S до 60 дней в обработанных (**ФИГ. 36B, 36D** и **36F**) и дистальных (**ФИГ. 36C, 36E** и **36G**) опухолях после лечения отрицательным контролем (мРНК NST плюс антитело изотипического контроля) (**ФИГ. 36B-36C**), 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 36D-36E**) или 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 36F-36G**). Вертикальные пунктирные линии указывают дни введения дозы.

[0083] **ФИГ. 37A-37F** - графики, на которых показаны объемы отдельных опухолей у мышей с билатеральной имплантацией MC38-S до 60 дней после лечения без активной мРНК (мРНК NST) (**ФИГ. 37A-37B**), 0,5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 37C-37D**) или 5 мкг мРНК IL12 (**ФИГ. 37E-37F**), в комбинации либо с антителом изотипического контроля (**ФИГ. 37A, 37C** или **37E**) или антителом против PD-L1 (**ФИГ. 37B,37D** или **37F**). Вертикальные пунктирные линии указывают дни введения дозы.

[0084] **ФИГ. 38** - график, на котором показана экспрессия человеческого IL-12 *in vitro* и *in vivo* конструкциями мРНК IL-12 дикого типа и кодон-оптимизированными.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0085] В настоящем описании предложен новый подход к лечению рака, включающий предотвращение или лечение заболевания веществами (например, мРНК, кодирующими IL12), которые стимулируют иммунный ответ, т.е. иммунотерапия.

[0086] В одном аспекте описание относится к способам лечения рака с применением полинуклеотида, кодирующего IL12. Полипептид IL12, раскрытый в настоящем описании, включает IL12A, IL12B или IL12A и IL12B. В другом аспекте описания предложены способы лечения рака с применением комбинированного подхода, который включает мРНК, кодирующие IL12, и противоопухолевого средства, например, ингибитора иммунной контрольной точки, например, антитела против PD-1, антитела против PD-L1 и/или антитела против CTLA-4. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что примирование противоопухолевого иммунного ответа возможно путем введения, например внутриопухолевого, мРНК, кодирующих IL12, в стимуляции,

например, Т-клеток и/или NK-клеток. Таким образом, мРНК, кодирующая IL12, как предполагают, предоставляет первый стимулирующий сигнал иммунной системе, например, в окружении опухоли, например, посредством внутриопухолевой инъекции мРНК. IL12 также может стимулировать продукцию интерферона (IFN-γ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) естественным киллерными (NK) клетами и Т-клетками. Как раскрыто в настоящем описании, IL12, прямо или косвенно через IFN-γ, также может повышать экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках, что может нарушать локальный противоопухолевый иммунитет. Таким образом, в некоторых аспектах описания предложен способ лечения опухоли, включающий введение полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, в комбинации с антителом против PD-1 или антителом против PD-L1, для блокирования взаимодействия между PD-L1 и его рецептором, т.е. PD-1. В других аспектах описание включает способ лечения опухоли, включающий введение полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, в комбинации с антителом против CTLA-4. В других аспектах описания предложен способ лечения опухоли, включающий введение полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, в комбинации с антителом против PD-1 или антителом против PD-L1 и антителом против CTLA-4. Некоторые аспекты описания также включают дополнительные средства, например, OX40L, полинуклеотид, кодирующий OX40L, или мРНК, кодирующую OX40L. В других аспектах антитело против PD-1 или антитело против PD-L1 может быть вводено в форме полинуклеотида. Аналогичным образом, антитело против CTLA-4 может быть введено в форме полинуклеотида. В примерных аспектах представлено лечение с применением мРНК, инкапсулированной в липидной наночастице (ЛНЧ). В примерных аспектах представлено внутриопухолевое введение мРНК в ЛНЧ на основе катионных липидов.

1. Способы лечения рака

[0087] Некоторые аспекты согласно настоящему описанию направлены на способы снижения или уменьшения размера, массы и/или объема опухоли или предотвращения роста опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение полинуклеотида, например мРНК, кодирующего IL12B и/или полипептид IL12A, раскрытые в настоящем описании, или вектор или клетку-хозяина, включающие полинуклеотид, или IL12B и/или полипептид IL12A, кодируемые полинуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует полипептид IL-12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую полипептиды IL12B и IL12A. В некоторых вариантах осуществления способы уменьшения размера (в том числе массы и/или объема) опухоли или ингибирования роста опухоли у нуждающегося в этом субъекта включают введение субъекту эффективного количества композиции, включающей один или более полинуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов кодируют полипептид IL-12. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов включают ORF, кодирующую полипептид IL12B. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов включают ORF, кодирующую полипептид IL12A. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов включают ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A.

[0088] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение второго средства. В некоторых вариантах осуществления второе средство включает эффективное количество композиции, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления второе средство включает эффективное количество композиции, включающей полипептид ингибитора контрольной точки. В некоторых

вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является любым ингибитором контрольной точки, известным в уровне техники или описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является антителом против PD-1. В других вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является антителом против PD-L1. В других вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является антителом против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления второе средство включает эффективное количество композиции, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующий OX40L. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из антитела против PD-1, антитела против PD-L1 и/или антитела против CTLA-4, или полинуклеотида, кодирующего OX40L или любые другие средства, раскрытые в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая ингибитор контрольной точки, включает больше одного ингибитора контрольной точки. В одном конкретном варианте способ включает введение: (i) мРНК, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A, раскрытый в настоящем описании, и (ii) антитела против PD-L1, антитела против PD-1, антитела против CTLA-4, полинуклеотида, кодирующего OX40L, или их любой комбинации.

[0089] В некоторых вариантах осуществления способы уменьшают размер опухоли у субъекта по сравнению с размером опухоли до введения. В некоторых вариантах осуществления размер опухоли уменьшается по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, наименьшее количество приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90% или приблизительно на 100%. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует частичный ответ. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует полный ответ.

[0090] В некоторых вариантах осуществления способы настоящего описания ингибируют, останавливают или задерживают рост опухоли у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления рост опухоли ингибирован, остановлен или задержан по меньшей мере приблизительно на 1 неделю, по меньшей мере приблизительно на 2 недели, по меньшей мере приблизительно на 3 недели, по меньшей мере приблизительно на 1 месяц, по меньшей мере приблизительно на 2 месяца, по меньшей мере приблизительно на 3 месяца, по меньшей мере приблизительно на 4 месяца, по меньшей мере приблизительно на 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно на 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно на 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно на 15 месяцев, по меньшей мере приблизительно на 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно на 24 месяца или по меньшей мере приблизительно на 36 месяцев. В других вариантах осуществления рост опухоли ингибирован на неопределенный срок.

[0091] В других вариантах осуществления настоящего описания предложены способы стимуляции противоопухолевого действия (например, индукции пролиферации Т-клеток, индукции инфильтрации Т-клеток в опухоль, индукции ответа Т-клеток памяти, увеличения количества NK-клеток и т.д.) путем введения полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, отдельно или полинуклеотида в комбинации с любыми средствами, раскрытыми в настоящем описании.

[0092] В одном варианте осуществления настоящего описания предложен способ активации Т-клеток у нуждающегося в этом субъекта, индукции пролиферации Т-клеток у нуждающегося в этом субъекта, индукции инфильтрации Т-клеток в опухоль нуждающегося в этом субъекта и/или индукции ответа Т-клеток памяти у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту композиции, раскрытой в настоящем описании, например, полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, отдельно или в комбинации с композицией, включающей второе средство, например, полипептид ингибитора контрольной точки или полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, например, антитело против PD-1, антитело против PD-L1 и/или антитело против CTLA-4, или полинуклеотид, кодирующий OX40L, или любые другие средства, раскрытые в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления внутриопухолевое введение полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, отдельно или в комбинации со вторым средством может увеличить эффективность противоопухолевого действия (например, инфильтрации Т-клеток в опухоль) по сравнению с другими путями введения.

[0093] В некоторых вариантах осуществления введение композиций, описанных в настоящем документе, например, полинуклеотида, кодирующего IL12, отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, активирует Т-клетки у субъекта. Активация Т-клеток может быть охарактеризована любым способом, известным в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления активированные Т-клетки экспрессируют CD4. В некоторых вариантах осуществления активированные Т-клетки экспрессируют CD8. В некоторых вариантах осуществления активированные Т-клетки экспрессируют CD4 и CD8. В некоторых вариантах осуществления активированные Т-клетки включают $CD4^+$ Т-клетки, $CD8^+$ Т-клетки или $CD4^+$ Т-клетки и $CD8^+$ Т-клетки.

[0094] В одном варианте осуществления активированные Т-клетки у субъекта уменьшают размер опухоли или ингибируют рост опухоли у субъекта. Активация Т-клеток может быть измерена с помощью приложений, известных в уровне техники, таких как измерение пролиферации Т-клеток; измерение продукции цитокинов с помощью иммуноферментных анализов (ELISA) или иммуноферментных спот-анализов (ELISPOT); или обнаружение маркеров клеточной поверхности, связанных с активацией Т-клеток (например, CD69, CD40L, CD137, CD25, CD71, CD26, CD27, CD28, CD30, CD154 и CD134), с помощью таких методов, как проточная цитометрия.

[0095] В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток включает индукцию пролиферации Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления пролиферация Т-клеток увеличивается по меньшей мере приблизительно в 1,5 раза, по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 3 раза, по меньшей мере приблизительно в 4 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 6 раз, по меньшей мере приблизительно в 7 раз, по меньшей мере приблизительно в 8 раз, по меньшей мере приблизительно в 9 раз, по меньшей мере приблизительно в 10 раз, по меньшей мере приблизительно в 20 раз, по меньшей мере приблизительно в 30 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз по сравнению с уровнем пролиферации Т-клеток до введения кодирующего IL12 полинуклеотида (например, мРНК).

[0096] В одном варианте осуществления пролиферация Т-клеток у субъекта направлена на противоопухолевый иммунный ответ у субъекта. В другом аспекте

пролиферация Т-клеток у субъекта уменьшает или снижает размер опухоли или ингибирует рост опухоли у субъекта. Пролиферация Т-клеток может быть измерена с помощью приложений, известных в уровне техники, таких как подсчет клеток, прижизненое окрашивание, анализы оптической плотности или обнаружение маркеров клеточной поверхности, связанных с активацией Т-клеток (например, CD69, CD40L, CD137, CD25, CD71, CD26, CD27, CD28, CD30, CD154 и CD134), с помощью таких методов, как проточная цитометрия.

[0097] В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток включает индукцию инфильтрации Т-клеток в опухоль. В некоторых вариантах осуществления инфильтрация Т-клеток в опухоль увеличивается по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 3 раза, по меньшей мере приблизительно в 4 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 6 раз, по меньшей мере приблизительно в 7 раз, по меньшей мере приблизительно в 8 раз, по меньшей мере приблизительно в 9 раз, по меньшей мере приблизительно в 10 раз, по меньшей мере приблизительно в 20 раз, по меньшей мере приблизительно в 30 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз по сравнению с уровнем инфильтрации Т-клеток в опухоль до введения кодирующего IL12 полинуклеотида (например, мРНК).

[0098] В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток включает увеличение количества инфильтрирующих опухоль Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток в опухоли увеличивается по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 3 раза, по меньшей мере приблизительно в 4 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 6 раз, по меньшей мере приблизительно в 7 раз, по меньшей мере приблизительно в 8 раз, по меньшей мере приблизительно в 9 раз, по меньшей мере приблизительно в 10 раз, по меньшей мере приблизительно в 20 раз, по меньшей мере приблизительно в 30 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз по сравнению с количеством инфильтрирующих опухоль Т-клеток в опухоли до введения кодирующего IL12 полинуклеотида (например, мРНК)

[0099] В одном варианте осуществления инфильтрация Т-клеток в опухоли субъекта направлена на противоопухолевый иммунный ответ у субъекта. В другом аспекте инфильтрация Т-клеток в опухоли субъекта уменьшает или снижает размер опухоли или ингибирует рост опухоли у субъекта. Инфильтрация Т-клеток в опухоли может быть измерена с помощью приложений, известных в уровне техники, таких как изготовление срезов тканей и окрашивание на клеточные маркеры, измерение локальной продукции цитокинов в области локализации опухоли или обнаружение маркеров Т-клеточной поверхности с помощью таких методов, как проточная цитометрия.

[0100] В некоторых вариантах осуществления активация Т-клеток включает индукцию ответа Т-клеток памяти у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления ответ Т-клеток памяти увеличивается по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 3 раза, по меньшей мере приблизительно в 4 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 6 раз, по меньшей мере приблизительно в 7 раз, по меньшей мере приблизительно в 8 раз, по меньшей мере приблизительно в 9 раз, по меньшей мере приблизительно в 10 раз, по меньшей мере приблизительно в 20 раз, по меньшей мере приблизительно в 30 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз по сравнению с ответом Т-клеток памяти до введения кодирующего IL12

полинуклеотида (например, мРНК).

[0101] В одном варианте осуществления ответ Т-клеток памяти у субъекта направлен на противоопухолевый иммунный ответ у субъекта. В другом аспекте ответ Т-клеток памяти у субъекта уменьшает или снижает размер опухоли или ингибирует рост опухоли у субъекта. Ответ Т-клеток памяти может быть измерен с помощью приложений, известных в уровне техники, таких как измерение Т-клеточных маркеров, связанных с Т-клетками памяти, измерение локальной продукции цитокинов, связанных с иммунным ответом памяти или обнаружение поверхностных маркеров Т-клеток памяти с помощью таких методов, как проточная цитометрия.

[0102] В некоторых вариантах осуществления введение композиций, описанных в настоящем документе, например, полинуклеотида, кодирующего IL12, отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, увеличивает отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам в опухоли. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам характеризуется отношением (i) CD8+, CD4+ или CD8+/CD4+ Т-клеток к (ii) Трег клеткам у субъекта. В некоторых вариантах осуществления увеличение отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам коррелирует с увеличением количества CD8+ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления увеличение отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам коррелирует с увеличением количества CD4+ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления увеличение отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам коррелирует с увеличением количества CD8+/CD4+ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления увеличение отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам коррелирует с уменьшением количества Трег-клеток.

[0103] В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам, например отношение CD8+ Т-клеток к Трег-клеткам, после введения кодирующего IL12 полинуклеотида (например, мРНК) (отдельно или в комбинации с антителом против PD-L1, антителом против PD-1, антителом против CTLA-4 или полинуклеотидом, кодирующим OX40L) составляет по меньшей мере приблизительно 1,5:1, по меньшей мере приблизительно 2:1, по меньшей мере приблизительно 2,5:1, по меньшей мере приблизительно 3:1, по меньшей мере приблизительно 3.5:1, по меньшей мере приблизительно 3,5:1, по меньшей мере приблизительно 4:1, по меньшей мере приблизительно 4,5:1, по меньшей мере приблизительно 5:1, по меньшей мере приблизительно 6:1, по меньшей мере приблизительно 7:1, по меньшей мере приблизительно 8:1, по меньшей мере приблизительно 9:1, по меньшей мере приблизительно 10:1, по меньшей мере приблизительно 15:1, по меньшей мере приблизительно 20:1, по меньшей мере приблизительно 25:1, по меньшей мере приблизительно 30:1, по меньшей мере приблизительно 35:1, по меньшей мере приблизительно 40:1, по меньшей мере приблизительно 45:1, по меньшей мере приблизительно 50:1, по меньшей мере приблизительно 60:1, по меньшей мере приблизительно 70:1, по меньшей мере приблизительно 80:1, по меньшей мере приблизительно 90:1, по меньшей мере приблизительно 100:1, по меньшей мере приблизительно 110:1, по меньшей мере приблизительно 120:1, по меньшей мере приблизительно 130:1, по меньшей мере приблизительно 140:1, по меньшей мере приблизительно 150:1, по меньшей мере приблизительно 200:1, по меньшей мере приблизительно 250:1 или по меньшей мере приблизительно 500:1.

[0104] В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам, например отношение CD8+ Т-клеток к Трег-клеткам, после введения кодирующего IL12 полинуклеотида (например, мРНК) (отдельно или в комбинации с антителом против PD-L1, антителом против PD-1, антителом против CTLA-4 или полинуклеотидом, кодирующим OX40L) составляет по меньшей мере приблизительно 1,5, по меньшей мере приблизительно 2, по меньшей мере приблизительно 2,5, по меньшей мере приблизительно 3, по меньшей мере приблизительно 3,5, по меньшей мере приблизительно 3,5, по меньшей мере приблизительно 4, по меньшей мере приблизительно 4,5, по меньшей мере приблизительно 5, по меньшей мере приблизительно 6, по меньшей мере приблизительно 7, по меньшей мере приблизительно 8, по меньшей мере приблизительно 9, по меньшей мере приблизительно 10, по меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 20, по меньшей мере приблизительно 25, по меньшей мере приблизительно 30, по меньшей мере приблизительно 35, по меньшей мере приблизительно 40, по меньшей мере приблизительно 45, по меньшей мере приблизительно 50, по меньшей мере приблизительно 60, по меньшей мере приблизительно 70, по меньшей мере приблизительно 80, по меньшей мере приблизительно 90, по меньшей мере приблизительно 100, по меньшей мере приблизительно 110, по меньшей мере приблизительно 120, по меньшей мере приблизительно 130, по меньшей мере приблизительно 140, по меньшей мере приблизительно 150, по меньшей мере приблизительно 200, по меньшей мере приблизительно 250 или по меньшей мере приблизительно 500.

[0105] В одном варианте осуществления увеличение отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам в опухоли направлено на противоопухолевый иммунный ответ у субъекта. В другом аспекте увеличение отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам в опухоли уменьшает или снижает размер опухоли или ингибирует рост опухоли у субъекта. Отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам в опухоли может быть измерено с помощью приложений, известных в уровне техники, таких как измерение отношения CD8+, CD4+ или CD8+/CD4+ Т-клеток к Трег-клеткам при использовании любых методов, известных в уровне техники, включающих ИГХ и/или проточную цитометрию.

[0106] В некоторых вариантах осуществления активированные Т-клетки согласно настоящим способам являются $CD4^+$ клетками, $CD8^+$ клетками, $CD62^+$ (L-селектин$^+$) клетками, $CD69^+$ клетками, $CD40L^+$ клетками, $CD137^+$ клетками, $CD25^+$ клетками, $CD71^+$ клетками, $CD26^+$ клетками, $CD27^+$ клетками, $CD28^+$ клетками, $CD30^+$ клетками, $CD45^+$ клетками, $CD45RA^+$ клетками, $CD45RO^+$ клетками, $CD11b^+$ клетками, $CD154^+$ клетками, $CD134^+$ клетками, $CXCR3^+$ клетками, $CCR4^+$ клетками, $CCR6^+$ клетками, $CCR7^+$ клетками, $CXCR5^+$ клетками, $Crth2^+$ клетками, гамма-дельта Т-клетками или их любой комбинацией. В некоторых вариантах осуществления активированные Т-клетки согласно настоящим способам являются Th_1-клетками. В других вариантах осуществления активированные Т-клетки согласно настоящим способам являются Th_2-клетками. В других вариантах осуществления активированные Т-клетки согласно настоящему описанию являются цитотоксическими Т-клетками.

[0107] В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие Т-клетки согласно настоящим способам являются $CD4^+$ клетками, $CD8^+$ клетками, $CD62^+$ (L-селектин$^+$)

клетками, $CD69^+$ клетками, $CD40L^+$ клетками, $CD137^+$ клетками, $CD25^+$ клетками, $CD71^+$ клетками, $CD26^+$ клетками, $CD27^+$ клетками, $CD28^+$ клетками, $CD30^+$ клетками, $CD45^+$ клетками, $CD45RA^+$ клетками, $CD45RO^+$ клетками, $CD11b^+$ клетками, $CD154^+$ клетками, $CD134^+$ клетками, $CXCR_3{}^+$ клетками, $CCR4^+$ клетками, $CCR6^+$ клетками, $CCR7^+$ клетками, $CXCR5^+$ клетками, $Crth2^+$ клетками, гамма-дельта Т-клетками или их любой комбинацией. В некоторых вариантах осуществления инфильтрирующие Т-клетки согласно настоящим способам являются Th_1-клетками. В других вариантах осуществления инфильтрирующие Т-клетки согласно настоящим способам являются Th_2-клетками. В других вариантах осуществления инфильтрирующие Т-клетки согласно настоящему описанию являются цитотоксическими Т-клетками.

[0108] В некоторых вариантах осуществления Т-клетки памяти, индуцированные согласно настоящим способам, являются $CD4^+$ клетками, $CD8^+$ клетками, $CD62^+$ (L-селектин$^+$) клетками, $CD69^+$ клетками, $CD40L^+$ клетками, $CD137^+$ клетками, $CD25^+$ клетками, $CD71^+$ клетками, $CD26^+$ клетками, $CD27^+$ клетками, $CD28^+$ клетками, $CD30^+$ клетками, $CD45^+$ клетками, $CD45RA^+$ клетками, $CD45RO^+$ клетками, $CD11b^+$ клетками, $CD154^+$ клетками, $CD134^+$ клетками, $CXCR3^+$ клетками, $CCR4^+$ клетками, $CCR6^+$ клетками, $CCR7^+$ клетками, $CXCR5^+$ клетками, $Crth2^+$ клетками, гамма-дельта Т-клетками или их любой комбинацией. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки памяти согласно настоящим способам являются Th_1-клетками. В других вариантах осуществления Т-клетки памяти согласно настоящим способам являются Th_2-клетками. В других вариантах осуществления Т-клетки памяти согласно настоящему описанию являются цитотоксическими Т-клетками.

[0109] В некоторых вариантах осуществления описание включает способ индукции адаптивного иммунного ответа, врожденного иммунного ответа или адаптивного и врожденного иммунного ответа против опухоли, включающий введение полинуклеотида, например мРНК, кодирующего IL12, отдельно или в комбинации со вторым средством, например, ингибитором контрольной точки, например, антителом против PD-1, антителом против PD-L1 и/или антителом против CTLA-4, полинуклеотидом, кодирующим OX40L, и/или любыми другими средствами, раскрытыми в настоящем документе.

[0110] В настоящем описании также предложен способ увеличения числа естественных киллерных (NK) клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение полинуклеотида, включающего мРНК, кодирующую IL12, отдельно или в комбинации со вторым средством, например, ингибитором контрольной точки, например, антителом против PD-1, антителом против PD-L1 и/или антителом против CTLA-4, полинуклеотидом, кодирующим OX40L, и/или любыми другими средствами, раскрытыми в настоящем документе. В одном аспекте увеличение количества NK-клеток у субъекта направлено на противоопухолевый иммунный ответ у субъекта. В другом аспекте увеличение количества NK-клеток у субъекта уменьшает или снижает размер опухоли или ингибирует рост опухоли у субъекта. Увеличение количества NK-клеток у субъекта может быть измерено с помощью приложений, известных в уровне техники, таких как обнаружение поверхностных маркеров NK-клеток (например, CD335/NKp46; CD336/NKp44; CD337/NPp30) или внутриклеточных маркеров NK-клеток (например, перфорина;

гранзимов; гранулизина).

[0111] В некоторых вариантах осуществления введение композиций, описанных в настоящем документе, например, полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, увеличивает число активированных NK-клеток у субъекта по сравнению с количеством активированных NK-клеток до введения. В некоторых вариантах осуществления число активированных NK-клеток увеличивается по меньшей мере приблизительно в 1,5 раза, по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 3 раза, по меньшей мере приблизительно в 4 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 6 раз, по меньшей мере приблизительно в 7 раз, по меньшей мере приблизительно в 8 раз, по меньшей мере приблизительно в 9 раз, по меньшей мере приблизительно в 10 раз, по меньшей мере приблизительно в 15 раз, по меньшей мере приблизительно в 20 раз, по меньшей мере приблизительно в 25 раз, по меньшей мере приблизительно в 30 раз, по меньшей мере приблизительно в 35 раз, по меньшей мере приблизительно в 40 раз, по меньшей мере приблизительно в 45 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз, по меньшей мере приблизительно в 60 раз, по меньшей мере приблизительно в 70 раз, по меньшей мере приблизительно в 80 раз, по меньшей мере приблизительно в 90 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение активированных NK-клеток сохраняется в течение по меньшей мере приблизительно 1 дня, по меньшей мере приблизительно 2 дней, по меньшей мере приблизительно 3 дней, по меньшей мере приблизительно 4 дней, по меньшей мере приблизительно 5 дней, по меньшей мере приблизительно 6 дней, по меньшей мере приблизительно 7 дней, по меньшей мере приблизительно 8 дней, по меньшей мере приблизительно 9 дней, по меньшей мере приблизительно 10 дней, по меньшей мере приблизительно 11 дней, по меньшей мере приблизительно 12 дней, по меньшей мере приблизительно 13 дней, по меньшей мере приблизительно 14 дней, по меньшей мере приблизительно 15 дней, по меньшей мере приблизительно 16 дней, по меньшей мере приблизительно 17 дней, по меньшей мере приблизительно 18 дней, по меньшей мере приблизительно 19 дней, по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 21 дня или по меньшей мере приблизительно 28 дней.

[0112] В некоторых вариантах осуществления введение композиций, описанных в настоящем документе, например, полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего IL12, отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, увеличивает количество перекрестно-презентирующих дендритных клеток в опухоли субъекта по сравнению с количеством перекрестно-презентирующих дендритных клеток в опухоли до введения. В некоторых вариантах осуществления количество перекрестно-презентирующих дендритных клеток в опухоли увеличивается по меньшей мере приблизительно в 1,5 раз, по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 3 раза, по меньшей мере приблизительно в 4 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 6 раз, по меньшей мере приблизительно в 7 раз, по меньшей мере приблизительно в 8 раз, по меньшей мере приблизительно в 9 раз, по меньшей мере приблизительно в 10 раз, по меньшей мере приблизительно в 15 раз, по меньшей мере приблизительно в 20 раз, по меньшей мере

приблизительно в 25 раз, по меньшей мере приблизительно в 30 раз, по меньшей мере приблизительно в 35 раз, по меньшей мере приблизительно в 40 раз, по меньшей мере приблизительно в 45 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз, по меньшей мере приблизительно в 60 раз, по меньшей мере приблизительно в 70 раз, по меньшей мере приблизительно в 80 раз, по меньшей мере приблизительно в 90 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз. В некоторых вариантах осуществления увеличение перекрестно-презентирующих дендритных клеток в опухоли сохраняется в течение по меньшей мере приблизительно 1 дня, по меньшей мере приблизительно 2 дней, по меньшей мере приблизительно 3 дней, по меньшей мере приблизительно 4 дней, по меньшей мере приблизительно 5 дней, по меньшей мере приблизительно 6 дней, по меньшей мере приблизительно 7 дней, по меньшей мере приблизительно 8 дней, по меньшей мере приблизительно 9 дней, по меньшей мере приблизительно 10 дней, по меньшей мере приблизительно 11 дней, по меньшей мере приблизительно 12 дней, по меньшей мере приблизительно 13 дней, по меньшей мере приблизительно 14 дней, по меньшей мере приблизительно 15 дней, по меньшей мере приблизительно 16 дней, по меньшей мере приблизительно 17 дней, по меньшей мере приблизительно 18 дней, по меньшей мере приблизительно 19 дней, по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 21 дня или по меньшей мере приблизительно 28 дней.

[0113] В некоторых вариантах осуществления настоящее описание также направлено на способ повышения экспрессии IFNγ у субъекта, имеющего опухоль, включающий введение полинуклеотида, например мРНК, кодирующего IL12, отдельно или в комбинации со вторым средством, например, ингибитором контрольной точки, например, антителом против PD-1, антителом против PD-L1 и/или антителом против CTLA-4, полинуклеотидом, кодирующим OX40L, и/или любыми другими средствами, раскрытыми в настоящем документе.

[0114] Другие варианты осуществления также включают способ повышения экспрессии IFNγ, ФНОα, IL-10, IL-13, IL-15/15R, IL-27, MIP-1β, MIP-1α, MCP-1, MCP-3, М-КСФ, IL-4, IL-5 или их любой комбинации у субъекта, имеющего опухоль, включающий введение полинуклеотида, например мРНК, кодирующего IL12, отдельно или в комбинации с другим средством, раскрытым в настоящем документе. В других вариантах осуществления способы согласно настоящему описанию могут включать способы индукции экспрессии ГМ-КСФ, IL-18, IL-3, RANTES, IL-6 или их любой комбинации.

[0115] Полинуклеотид, кодирующий IL12, может быть изготовлен в форме фармацевтической композиции, которая подходит для введения, прямого или непрямого, в опухоли. Термин "опухоль" используется в настоящем документе в широком смысле и относится к любому патологическому разрастанию ткани, которая не обладает никакой физиологической функцией и является результатом безконтрольной, обычно быстрой клеточной пролиферации. Термин "опухоль" при использовании в настоящем описании относится как к доброкачественным опухолям, так и к злокачественным опухолям.

[0116] В некоторых аспектах описания предложены способы внутриопухолевого введения однократной вводимой дозы полинуклеотида, например мРНК, кодирующего IL12, отдельно или в комбинации с любыми средствами, раскрытыми в настоящем документе. В таких вариантах осуществления мРНК, кодирующую IL12, могут вводить только один раз, тогда как другое средство могут вводить регулярно, согласно его стандартной схеме применения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки, например, антитело против PD-1, антитело против PD-L1 и/или

антитело против CTLA-4, вводят до введения полинуклеотида, например мРНК, кодирующего IL12. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включен в липидную наночастицу, например, Соединение 18, раскрытое в настоящем документе. Без ограничения какой-либо теорией, в некоторых аспектах внутриопухолевая доставка полинуклеотида, кодирующего IL12, и/или лекарственной формы липидной наночастицы, раскрытой в настоящем документе, позволяет производить однократное введение дозы, которое является достаточным, чтобы доза обеспечивала противоопухолевую эффективность и лечение опухоли. Учитывая потенциальную токсичность IFNγ, индуцируемого IL-12, такая схема с однократным введением раскрытого полинуклеотида может быть полезной для субъектов, нуждающихся в лечении.

[0117] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение однократной дозы полинуклеотида, кодирующего IL12, в комбинации со вторым средством, например, антителом против PD-1, антителом против PD-L1 и/или антителом против CTLA-4, которое могут давать также в единственном введении или многократных введениях согласно их стандартной (например, одобренной) схеме. В других вариантах осуществления способ включает не больше двух введений полинуклеотида, кодирующего IL12, не больше трех введений полинуклеотида, кодирующего IL12, не больше четырех введений полинуклеотида, кодирующего IL12, или не больше пяти введений полинуклеотида, кодирующего IL12, необязательно в комбинации с ингибитором контрольной точки, например, антителом против PD-1, антителом против PD-L1 и/или антителом против CTLA-4, или полинуклеотидом, кодирующим полипептид OX40L.

[0118] В других вариантах осуществления настоящие способы могут приводить к абскопальным эффектам, например, при лечении опухоли, когда локализованное лечение опухоли, например, внутриопухолевая доставка, полинуклеотидом, например, мРНК, кодирующим IL12, вызывает не только уменьшение опухоли, подвергаемой лечению, но также уменьшение опухолей вне зоны локализованного лечения ("дистальной опухоли").

[0119] В некоторых вариантах осуществления введение композиций, описанных в настоящем документе, например, полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12, отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, уменьшает размер дистальной опухоли. В некоторых вариантах осуществления введение является внутриопухолевым в первую опухоль, при этом введение уменьшает размер второй, дистальной опухоли. В некоторых вариантах осуществления размер дистальной опухоли уменьшается по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20% по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100%.

[0120] В некоторых вариантах осуществления введение композиций, описанных в настоящем документе, например, полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12, отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, ингибирует рост дистальной опухоли. В некоторых вариантах осуществления введение является внутриопухолевым в первую опухоль, при этом введение ингибирует рост второй, дистальной опухоли. В

некоторых вариантах осуществления рост дистальной опухоли ингибируется в течение по меньшей мере приблизительно 7 дней, по меньшей мере приблизительно 14 дней, по меньшей мере приблизительно 21 дня, по меньшей мере приблизительно 28 дней, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев, по меньшей мере приблизительно 36 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 лет или по меньшей мере приблизительно 5 лет.

[0121] Доставка полинуклеотида, кодирующего IL12, в опухоль с применением фармацевтических композиций для внутриопухолевого введения, раскрытых в настоящем документе, может:

(i) увеличивать удерживание полинуклеотида в опухоли;

(ii) увеличивать уровни экспрессированного полипептида в опухоли по сравнению с уровнями экспрессированного полипептида в перитуморальной ткани;

(iii) уменьшать подтекание полинуклеотида или экспрессированного продукта в нецелевую ткань (например, перитуморальную ткань или в удаленные области, например, ткань печени); или,

(iv) их любая комбинация,

где увеличение или уменьшение, наблюдаемое для определенного показателя, по сравнению с соответствующей референсной композицией (например, композицией, в которой соединения формулы (I) не присутствуют или были заменены другим ионизируемым аминолипидом, например, MC3).

[0122] В одном варианте осуществления уменьшение подтекания может быть определено количественно как уменьшение отношения экспрессии полипептида в опухоли к экспрессии полипептида в неопухолевых тканях, таких как перитуморальная ткань или, в другой ткани или органе, например, ткани печени.

[0123] Доставка полинуклеотида, кодирующего IL12, в опухоль включает введение фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, например, в форме наночастиц, включающих полинуклеотид, кодирующий IL12, субъекту, где введение фармацевтической композиции включает контакт опухоли с композицией.

[0124] В случае, когда полинуклеотид, кодирующий IL12, является мРНК, при контакте клетки в опухоли с фармацевтической композицией, транслируемая мРНК может транслироваться в клетке с получением представляющего интерес полипептида. Однако мРНК, которые по существу не транслируются, также можно доставлять в опухоли. По существу нетранслируемые мРНК могут применяться в качестве вакцин и/или могут блокировать транслируемые компоненты клетки, снижая экспрессию других молекул в клетке.

[0125] Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут усиливать специфическую доставку. При использовании в настоящем документе термин "специфическая доставка" означает доставку большего количества (например, по меньшей мере в 1,5 раза больше, по меньшей мере в 2 раза больше, по меньшей мере в 3 раза больше, по меньшей мере в 4 раза больше, по меньшей мере в 5 раз больше, по меньшей мере в 6 раз больше, по меньшей мере в 7 раз больше, по меньшей мере в 8 раз больше, по меньшей мере в 9 раз больше, по меньшей мере в 10 раз больше)

полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, фармацевтической композицией, раскрытой в настоящем документе (например, в форме наночастиц) в представляющую интерес целевую ткань (например, опухоль) по сравнению с нецелевой тканью (например, печенью млекопитающего).

[0126] Уровень доставки наночастицы в конкретную ткань может быть измерен, например, при сравнении:

(i) количества белка, экспрессируемого с полинуклеотида, кодирующего IL12, в ткани с массой ткани;

(ii) сравнении количества полинуклеотида в ткани с массой ткани; или

(iii) сравнении количества белка, экспрессируемого с полинуклеотида, кодирующего IL12, в ткани с количеством суммарного белка в ткани.

[0127] Специфическая доставка в опухоль или определенный класс клеток в опухоли подразумевает, что более высокая процентная доля фармацевтической композиции, включающей полинуклеотид, кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, будет доставлена в целевое место назначения (например, ткань-мишень) по сравнению с другими нецелевыми местами назначения при введении фармацевтической композиции субъекту.

[0128] В настоящем описании также предложены способы внутриопухолевой доставки полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, при введении фармацевтической композиции, включающей полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе (например, в форме наночастиц), в опухоль. Внутриопухолевое введение может демонстрировать одно или более свойств, выбранных из группы, состоящей из:

(i) увеличенного удерживания полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, в опухоли;

(ii) повышенных уровней экспрессированного полипептида в опухоли по сравнению с уровнями экспрессированного полипептида в перитуморальный ткани;

(iii) пониженного подтекания полинуклеотида или экспрессированного продукта в нецелевую ткань (например, перитуморальную ткань или в удаленные области, например, ткань печени); и,

(iv) их любая комбинация,

где увеличение или уменьшение, наблюдаемое для определенного свойства, по сравнению с соответствующей референсной композицией (например, композицией, в которой соединения формулы (I) не присутствуют или были заменены другим ионизируемым аминолипидом, например, MC3).

[0129] В одном варианте осуществления уменьшение подтекания может быть определено количественно как уменьшение отношения экспрессии полипептида в опухоли к экспрессии полипептида в неопухолевых тканях, таких как перитуморальная ткань, или в другой ткани или органе, например, ткани печени.

[0130] В некоторых вариантах осуществления другим свойством доставки, полученным в результате применения фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, является снижением иммунного ответа по сравнению с иммунным ответом, наблюдаемым в случае применения других липидных компонентов для доставки такого же терапевтического средства или полинуклеотида, кодирующего терапевтическое средство.

[0131] Таким образом, в настоящем описании предложен способ увеличения удерживания терапевтического средства (например, полинуклеотида или полипептида, вводимого в качестве части фармацевтической композиции, или полипептида,

экспрессируемого в результате введения) в опухолевой ткани у субъекта, включающий внутриопухолевое введение в опухолевую ткань фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, где удерживание терапевтического средства в опухолевой ткани увеличивается по сравнению с удерживанием терапевтического средства в опухолевой ткани после введения соответствующей референсной композиции (например, MC3).

[0132] Также предложен способ увеличения удерживания полинуклеотида в опухолевой ткани у субъекта, включающий внутриопухолевое введение в опухолевую ткань фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, где удерживание полинуклеотида в опухолевой ткани увеличивается по сравнению с удерживанием полинуклеотида в опухолевой ткани после введения соответствующей референсной композиции (например, MC3).

[0133] Также предложен способ увеличения удерживания экспрессируемого полипептида в опухолевой ткани у субъекта, включающий введение в опухолевую ткань фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, где фармацевтическая композиция включает полинуклеотид, кодирующий экспрессируемый полипептид, и где удерживание экспрессируемого полипептида в опухолевой ткани увеличивается по сравнению с удерживанием полипептида в опухолевой ткани после введения соответствующей референсной композиции (например, MC3).

[0134] В настоящем описании также предложен способ уменьшения подтекающей экспрессии полинуклеотида, введенного внутриопухолево нуждающемуся в этом субъекту, включающий внутриопухолевое введение указанного полинуклеотида в опухолевую ткань в виде фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, где уровень экспрессии полипептида в неопухолевой ткани уменьшается по сравнению с уровнем экспрессии полипептида в неопухолевой ткани после введения соответствующей референсной композиции (например, MC3).

[0135] Также предложен способ уменьшения подтекающей экспрессии терапевтического средства (например, полипептида, вводимого в качестве части фармацевтической композиции), введенного внутриопухолево нуждающемуся в этом субъекту, включающий внутриопухолевое введение терапевтического средства в опухолевую ткань в виде фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, где количество терапевтического средства в неопухолевой ткани уменьшается по сравнению с количеством терапевтического средства в неопухолевой ткани после введения соответствующей референсной композиции (например, MC3).

[0136] Также предложен способ уменьшения подтекающей экспрессии экспрессируемого полипептида в опухоли у субъекта, включающий введение в опухолевую ткань фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, где фармацевтическая композиция включает полинуклеотид, кодирующий экспрессируемый полипептид, и где количество экспрессируемого полипептида в неопухолевой ткани уменьшается по сравнению с количеством экспрессируемого полипептида в неопухолевой ткани после введения соответствующей референсной композиции (например, MC3).

[0137] В некоторых вариантах осуществления неопухолевая ткань является перитуморальной тканью. В других вариантах осуществления неопухолевая ткань является тканью печени.

[0138] В настоящем описании также предложен способ уменьшения или предотвращения иммунного ответа, вызванного внутриопухолевым введением фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции, включающей

липиды, известные в уровне техники, путем замены одного или всех липидов в такой композиции соединением Формулы (I). Например, иммунный ответ, вызванный введением полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, в фармацевтической композиции, включающей MC3 (или другие липиды, известные в уровне техники), может быть предотвращен (исключен) или уменьшен путем замены MC3 соединением Формулы (I), например, Соединением 18.

[0139] В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ, наблюдаемый после введения полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, в фармацевтической композиции, раскрытой, в настоящем документе, не повышен по сравнению с иммунным ответом, наблюдаемым при введении терапевтического средства или полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, в фосфатно-солевом буфере (PBS) или другом физиологическом буферном растворе (например, растворе Рингера, растворе Тироде, сбалансированном солевом растворе Хенкса и т.д.).

[0140] В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ, наблюдаемый после введения терапевтического средства или полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, в фармацевтической композиции, раскрытой, в настоящем документе, не повышен по сравнению с иммунным ответом, наблюдаемым при отдельном введении PBS или другого физиологического буферного раствора.

[0141] В некоторых вариантах осуществления не наблюдается никакой иммунный ответ, когда фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе, вводят внутриопухолево субъекту.

[0142] Таким образом, в настоящем описании также предложен способ доставки терапевтического средства или полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, нуждающемуся в этом субъекту, включающий внутриопухолевое введение субъекту фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, где иммунный ответ, вызванный введением фармацевтической композиции, не повышен по сравнению с иммунным ответом, вызванным внутриопухолевым введением:

(i) только PBS или другого физиологического буферного раствора (например, раствора Рингера, раствора Тироде, сбалансированного солевого раствора Хенкса и т.д.);

(ii) терапевтического средства или полинуклеотида, кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, в PBS или другом физиологическом буферном растворе; или

(iii) соответствующей референсной композиции, т.е. такой же фармацевтической композиции, в которой соединение Формулы (I) заменено другим ионизируемым аминолипидом, например, MC3.

[0143] В некоторых вариантах осуществления введение лечит рак.

[0144] Полинуклеотид (например, мРНК) согласно настоящему описанию может быть введен любым доступным путем, включающим, без ограничения перечисленными, внутриопухолевый, энтеральный, гастроэнтеральный, эпидуральный, пероральный, трансдермальный, эпидуральный (перидуральный), интрацеребральный (в головной мозг), интрацеребровентрикулярный (в желудочки головного мозга), накожное (нанесение на кожу), внутрикожное (непосредственно в кожу), подкожное (под кожу), назальное введение (через нос), внутривенное (в вену), внутрибрюшинное (в брюшную

полость), внутриартериальное (в артерию), внутримышечное (в мышцу), внутрисердечное (в сердце), внутрикостную инфузию (в костный мозг), интратекальное (в позвоночный канал), внутрибрюшинное (инфузию или инъекцию в брюшную полость), внутрипузырную инфузию, интравитреальное (через глаз), интракавернозную инъекцию (в основание полового члена), интравагинальное введение, внутриматочное, экстраамниотическое введение, трансдермальное (диффузию через интактную кожу для системного распределения), чресслизистое (диффузию через слизистую оболочку), инсуффляцию (вдувание), подъязычное, сублабиальное, клизму, глазные капли (на конъюнктиву) или в ушных каплях. В других вариантах осуществления мРНК согласно настоящему описанию вводят парентерально (например, включает методы подкожной, внутривенной, внутрибрюшинной, внутриопухолевой, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии), интравентрикулярно, перорально, ингаляционно, наружно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара. В определенных вариантах осуществления полинуклеотид, композицию или полипептид вводят подкожно, внутривенно, внутрибрюшинно, внутриопухолево, внутримышечно, внутрисуставно, внутрисиновиально, внутригрудинно, интратекально, внутрипеченочно, внутрикожно, внутриочагово, интракраниально, интравентрикулярно, перорально, ингаляционно, наружно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара. В одном определенном варианте осуществления полинуклеотид (например, мРНК) согласно настоящему описанию вводят внутриопухолево.

[0145] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид доставляют с помощью устройства, включающего насос, пластырь, резервуар лекарственного средства, короткоигольное устройство, одноигольное устройство, многоигольное устройство, микроигольное устройство, устройство безыгольного впрыскивания, устройство баллистической доставки порошка/частиц, катетер, трубку, криозонд, канюлю, микроканюлю или устройства, использующие тепло, радиочастотную энергию, электрический ток, или их любую комбинацию.

[0146] Другие аспекты согласно настоящему описанию относятся к трансплантации клеток, содержащих полинуклеотиды, млекопитающим. Введение клеток млекопитающим известно средним специалистам в данной области и включает, без ограничения перечисленным, локальную имплантацию (например, наружное или подкожное применение), доставку в органы или системную инъекцию (например, внутривенную инъекцию или ингаляцию) и включение клеток в фармацевтически приемлемые носители.

[0147] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, например мРНК, вводят в количестве от приблизительно 0,10 мкг/кг до приблизительно 1000 мг/кг.

[0148] В некоторых вариантах осуществления введение полинуклеотида, фармацевтической композиции или лекарственной формы согласно описанию приводит к экспрессии IL12 в клетках субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение полинуклеотида, фармацевтической композиции или лекарственной формы согласно описанию приводит к увеличению активности IL12 у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию применяются в способах введения композиции или лекарственной формы, включающей мРНК, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и полипептиды IL12B и IL12A, субъекту, где способ приводит к увеличению активности IL12, по меньшей мере, в

некоторых клетках субъекта.

[0149] В некоторых вариантах осуществления введение композиции или лекарственной формы, включающей мРНК, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и полипептиды IL12B и IL12A, субъекту приводит к увеличению активности IL12 в клетках субъекта по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% или больше относительно уровня активности, ожидаемого у здорового субъекта.

[0150] В других вариантах осуществления описания также предложен способ лечения рака нуждающегося в этом субъекта, включающий введение (например, внутриопухолевое, внутрибрюшинное или внутривенное) субъекту полинуклеотида, включающего мРНК, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и полипептиды IL12B и IL12A, с одним или более противоопухолевыми средствами.

[0151] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды (например, мРНК), кодирующие полипептид IL12B, полипептид IL12A и полипептиды IL12B и IL12A, согласно настоящему описанию могут применяться для уменьшения размера опухоли или ингибирования роста опухоли у нуждающегося в этом субъекта.

[0152] В некоторых вариантах осуществления опухоль связана с заболеванием, нарушением и/или состоянием. В конкретном варианте осуществления заболеванием, нарушением и/или состоянием является рак. Таким образом, в одном аспекте введение полинуклеотида (например, мРНК), кодирующего полипептид IL12B, полипептид IL12A и полипептиды IL12B и IL12A, лечит рак.

[0153] "Рак" относится к широкой группе различных заболеваний, характеризуемых неконтролируемым ростом измененных клеток в теле. Нерегулируемое деление и рост клеток приводят к образованию злокачественных опухолей, которые прорастают в соседние ткани и могут также давать метастазы в удаленные области тела через лимфатическую систему или кровоток. "Рак" или "раковая ткань" могут включать опухоль на разных стадиях. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль имеет стадию 0, при которой, например, рак или опухоль находятся на очень ранней стадии развития и не метастазируют. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль имеют стадию I, при которой, например, рак или опухоль имеют относительно небольшой размер, не распространились в окружающую ткань и не метастазировали. В других вариантах осуществления рак или опухоль имеют стадию II или стадию III, при которой, например, рак или опухоль являются более крупными, чем на стадии 0 или стадии I, и проросли в соседние ткани, но не метастазировали, за исключением, потенциально, в лимфатические узлы. В других вариантах осуществления рак или опухоль имеет стадию IV, при которой, например, рак или опухоль метастазировали. Стадия IV также может быть указана, как распространенный или метастатический рак.

[0154] В некоторых аспектах рак может включать, без ограничения перечисленными, рак коры надпочечников, распространенный рак, рак анального канала, апластическую анемию, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, костный метастаз, опухоли головного мозга, рак головного мозга, рак молочной железы, детский рак, рак неизвестного первичного происхождения, болезнь Кастлемана, рак шейки матки, рак толстой/прямой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, опухоли семейства саркомы Юинга, глазной рак, рак желчного пузыря, желудочно-кишечные карциноидные опухоли,

желудочно-кишечные стромальные опухоли, гестационную трофобластическую болезнь, болезнь Ходжкина, саркому Капоши, почечно-клеточный рак, рак гортани и гипофарингеальный рак, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, карциноидную опухоль легкого, лимфому кожи, злокачественную мезотелиому, множественную миелому, миелодиспластический синдром, рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, рак полости рта и ротоглотки, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак полового члена, опухоли гипофиза, рак предстательной железы, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому мягких тканей у взрослых, базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи, меланому, рак тонкой кишки, рак желудка, рак яичка, рак горла, рак тимуса, рак щитовидной железы, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса, вторичные раковые опухоли, вызванные лечением рака, и их любую комбинацию.

[0155] В некоторых аспектах опухоль является солидной опухолью. "Солидная опухоль" включает, без ограничения перечисленными, саркому, меланому, карциному или другой солидный рак. "Саркома" относится к опухоли, которая сформирована из материала наподобие эмбриональной соединительной ткани и обычно состоит из плотно упакованных клеток, окруженных волокнистым или гомогенным материалом. Саркомы включают, без ограничения перечисленными, хондросаркому, фиюросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, адипозную саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную саркому, ботриоидную саркому, хлоромасаркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому из В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому из Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Капоши, саркому из купферовых клеток, ангиосаркома, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, периостальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, серозно-кистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиэктатическую саркому.

[0156] Термин "меланома" относится к опухоли, возникающей из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы включают, например, акролентигинозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, злокачественную меланому лентиго, злокачественную меланому, метастатическую меланому, нодулярную меланому, подногтевую меланому или поверхностную распространяющуюся меланому.

[0157] Термин "карцинома" относится к злокачественному новообразованию, сформированному из эпителиоцитов, инфильтрирующих в окружающие ткани и дающих метастазы. Примеры карцином включают, например, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, железисто-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базальноклеточную карциному, базальноцеллюлярную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную

карциному, медуллярную карциному, холангиоклеточную карциному, хориокарциному, коллоидную карциному, комедокарциному, карциному тела матки, криброзную карциному, панцирную карциному, кожную карциному, цилиндрическую карциному, карциному цилиндрического типа, протоковую карциному, твердую карциному, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, желатинообразную карциному, коллоидную карциному, гигантоклеточную карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному из матрикса волоса, гематоидную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному из клеток Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, инфантильную эмбриональную карциному, карциному *in situ*, интраэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпешера, карциному из клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, лентикулярную карциному, чечевицеобразную карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, мозговидную карциному, медуллярную карциному, меланотическую карциному, мягкую карциному, муцинозную карциному, карциному слизистой, мукоцеллюлярную карциному, мукоэпидермоиную карциному, карциному слизистой оболочки полости рта, слизистую карциному, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, овсяно-клеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, карциному из шиповатых клеток, пульпозную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервноклеточную карциному, саркомоподобную карциному, карциному шнейдеровой мембраны, скиррозную карциному, карциному мошонки, перстневидноклеточную карциному, недифференцированную карциному, мелкоклеточную карциному, солаоидную карциному, шаровидноклеточную карциному, веретеноклеточную карциному, губчатый рак, сквамозноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, волокнистую карциному, телеангиэктатическую карциному, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточную карциному, туберозную карциному, туберозный рак, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

[0158] Дополнительные формы рака, которые можно лечить, включают, например, лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, рак молочной железы, рак яичника, рак легкого, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, мелкоклеточные опухоли легкого, первичные опухоли головного мозга, рак желудка, рак толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, нейробластому, нейроэндокринный рак, рак пищевода, рак мочеполового тракта, злокачественную гиперкальциемию, рак шейки матки, рак эндометрия, рак коры надпочечников, рак предстательной железы, мюллеров рак, рак яичника, перитонеальный рак, рак фаллопиевой трубы или папиллярную серозную карциному матки.

2. Комбинированная терапия

[0159] Описание дополнительно включает полинуклеотид, включающий ORF (например, мРНК), кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептид IL12B и IL12A, или их применения в качестве комбинированной терапии, т.е. в комбинации с любым другим противоопухолевым средством. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует полипептид IL-12, где полинуклеотид включает

ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A, или их применения в качестве комбинированной терапии, т.е. в комбинации с любым другим противоопухолевым средством.

[0160] В некоторых вариантах осуществления описание направлено на полинуклеотид, включающий мРНК, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептид IL12B и IL12A, в комбинации с одним или более противоопухолевыми средствами, или применения полинуклеотида в комбинации с одним или более противоопухолевыми средствами у субъекта. В одном варианте осуществления комбинированная терапия может быть комбинацией полинуклеотида, кодирующего IL12, и одной или более стандартных терапий. В другом варианте осуществления способы согласно описанию включают два дополнительных противоопухолевых средства, три дополнительных средства, четыре дополнительных средства и т.д. Дополнительные противоопухолевые средства могут быть белком, например, антителом или полинуклеотидом, например, мРНК. В некоторых вариантах осуществления одно или более противоопухолевых средств являются мРНК. В некоторых вариантах осуществления одно или более противоопухолевых средств являются мРНК, кодирующей опухолевый антиген. В других вариантах осуществления одно или более противоопухолевых средств не являются опухолевым антигеном или мРНК, кодирующей опухолевый антиген. В других вариантах осуществления одно или более противоопухолевых средств являются белком, например, антителом.

[0161] В некоторых вариантах осуществления одно или более противоопухолевых средств являются средством, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США. В других вариантах осуществления одно или более противоопухолевых средств являются средством, предварительно одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США.

[0162] Специалисту в данной области также будет очевидно, что альтернативные варианты осуществления согласно настоящему описанию включают комбинированную терапию с применением IL12 и любых других средств, например, антитела против PD-1, антитела против PD-L1 и/или антитела против CTLA-4, или OX40L, в виде полинуклеотидов и/или белков. Например, настоящее описание охватывает комбинированную терапию: (i) полинуклеотидом (например, мРНК), кодирующим IL12, и белком, включающим антитело против PD-1 или антитело против PD-L1; (iii) полинуклеотидом (например, мРНК), кодирующим IL12, и вторым белком, включающим антитело против CTLA-4, или (iv) полинуклеотидом (например, мРНК), кодирующим IL12, и вторым белком, включающим OX40L. В других вариантах осуществления IL12 также может быть введен в виде белка.

[0163] В других вариантах осуществления дополнительные средства могут быть включены в лекарственную форму вместе с полинуклеотидом, кодирующим IL12, например, мРНК, или отдельно. Кроме того, даже в случае отдельных лекарственных форм, дополнительные средства могут вводить одновременно с полинуклеотидом, кодирующим IL12, или последовательно. В одном варианте осуществления полинуклеотид, кодирующий IL12, вводят до второго средства. В другом варианте осуществления полинуклеотид, кодирующий IL12, вводят после второго средства.

[0164] В некоторых вариантах осуществления дополнительные средства, например, любое антитело, раскрытое в настоящем документе, или полинуклеотид, кодирующий OX40L, также вводят внутриопухолево. В других вариантах осуществления вторые средства, например, любое антитело, раскрытое в настоящем документе, или

полинуклеотид, кодирующий OX40L, вводят разными путями, например, внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно и т.д.

[0165] В некоторых аспектах субъект для настоящих способов или композиций подвергался лечению с применением одного или более стандартных методов лечения. В других аспектах субъект для настоящих способов или композиций не отвечал на один или более стандартных методов лечения или на одну или более противоопухолевых терапий. В одном аспекте субъект ранее подвергался лечению белком IL12 или генотерапии ДНК IL12. В другом аспекте субъект подвергался лечению антагонистом PD-1 или антагонистом CTLA-4 до полинуклеотида согласно настоящему описанию. В другом аспекте субъект подвергался лечению моноклональным антителом, которое связывается с PD-1, до полинуклеотида согласно настоящему описанию, и/или моноклональным антителом, которое связывается с CTLA-4, до полинуклеотида согласно настоящему описанию. В другом аспекте субъект подвергался лечению с применением терапии моноклональным антителом против PD-1 и/или моноклональным антителом против CTLA-4 до полинуклеотида согласно настоящим способам или композициям.

[0166] В последние годы применение ингибиторов иммунных контрольных точек в терапевтических целях коренным образом изменило лечение рака. Большой интерес представляют терапии, в которых представлены комбинации ингибиторов контрольных точек с другими костимулирующими или ингибирующими молекулами.

[0167] Регуляция Т-клеток, т.е. активация или ингибирование, опосредована костимулирующими или коингибирующими сигналами. Это взаимодействие проявляется через взаимодействие лиганда/рецептора. Т-клетки несут множество активирующих рецепторов, таких как OX40, и ингибирующих рецепторов (т.е. иммунные контрольные точки), такие как рецептор программируемой смертельный 1 (PD-1) или ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA-4) (Mellman et al. 2011 Nature.;480:480-489). Активация этих иммунных контрольных точек приводит к деактивации Т-клеток, при этом задействование таких путей опухолевыми клетками способствует их успешному ускользанию от иммунного надзора.

[0168] В некоторых вариантах осуществления способы уменьшения размера опухоли или ингибирования роста опухоли у нуждающегося в этом субъекта включают введение субъекту эффективного количества композиции, включающей один или более полинуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов кодируют полипептид IL-12. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов включают открытую рамку считывания ("ORF"), кодирующую полипептид IL12B. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов включают ORF, кодирующую полипептид IL12A. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов включают ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A.

[0169] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение второго средства. В некоторых вариантах осуществления второе средство включает эффективное количество композиции, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления второе средство включает эффективное количество композиции, включающей полипептид ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является любым ингибитором контрольной точки, известным в уровне техники или описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольной точки является

антитело против PD-1. В других вариантах осуществления ингибитором контрольной точки является антитело против PD-L1. В других вариантах осуществления ингибитором контрольной точки является антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления второе средство включает эффективное количество композиции, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую OX40L. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из антитела против PD-1, антитела против PD-L1, антитела против CTLA-4, полинуклеотида, кодирующего OX40L, или любых других средств, раскрытых в настоящем документе, и их любой комбинации. В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая ингибитор контрольной точки, включает больше одного ингибитора контрольной точки. В одном конкретном варианте осуществления способ включает введение: (i) мРНК, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A, раскрытый в настоящем документе, и (ii) антитела против PD-L1, антитела против PD-1, антитела против CTLA-4, полинуклеотида, кодирующего OX40L, или их любой комбинации.

[0170] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки включает антигенсвязывающий фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело является антителом против CTLA-4 или его антигенсвязывающим фрагментом, который специфично связывает CTLA-4, антителом против PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, который специфично связывает PD-1, антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом, который специфично связывает PD-L1, или их комбинацией. В одном варианте осуществления антитело является антителом против CTLA4 или его антигенсвязывающим фрагментом, который специфично связывает CTLA4. В другом варианте осуществления антитело является антителом против PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, который специфично связывает PD-1. В другом варианте осуществления антитело является антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом, который специфично связывает PD-L1.

[0171] Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как пембролизумаб или ниволумаб, которые направленно воздействуют на взаимодействие между рецептором программируемой смерти 1/лигандом программируемой смерти 1 (PD-1/PDL-1) и PDL-2, недавно были одобрены для лечения различных злокачественных новообразований и в настоящее время проходят клинические исследования для лечения онкологических заболеваний, включающих меланому, плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC). Данные, доступные из этих исследований, указывают на значимую активность, сопровождаемую благоприятным профилем безопасности и токсического действия в этих категориях пациентов.

[0172] Например, ингибиторы контрольных точек тестировали в клинических исследованиях для лечения меланомы. В частности, клинические исследования фазы III показали, что такие терапии, как ипилимумаб и пембролизумаб, которые направленно воздействуют на иммунные контрольные точки CTLA-4 и PD-1, соответственно, увеличивали трехлетнюю выживаемость больных меланомой до ~70% и общую выживаемость (>5 лет) до ~30%.

[0173] Аналогичным образом, ингибиторы контрольных точек тестировали в клинических исследованиях для лечения рака головы и шеи. В доклинических исследованиях было показано, что 45-80% опухолей HNSCC экспрессируют лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1) (Zandberg et al. (2014) Oral Oncol. 50:627-632). В настоящее время имеются десятки клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве монотерапии

или в комбинированных схемах при HNSCC. Например, проходят клинические исследования с ингибиторами PD-1, PD-L1 и CTLA-4 при HNSCC. Данные, что антитело к PD-1, пембролизумаб, может быть эффективным у пациентов с метастатической/рецидивирующей (R/M) HNSCC, были получены в фазе 1b исследования Keynote-012 фазы I/II (Cheng. ASCO 2015, устная презентация). Недавно были представлены данные рандомизированного клинического исследования CheckMate-141 фазы III (Gillison. AACR 2016, устная презентация). В данном исследовании изучали эффективность моноклонального антитела к PD-1, ниволумаба, вводимого раз в 2 недели рефрактерным к препаратам платины пациентам с R/M HNSCC. Исследование прекратили досрочно из-за превосходства группы ниволумаба в исследовании.

[0174] В одном аспекте субъект ранее подвергался лечению антагонистом PD-1 до полинуклеотида согласно настоящему описанию. В другом аспекте субъект подвергался лечению моноклональным антителом, которое связывается с PD-1, до полинуклеотида согласно настоящему описанию. В другом аспекте субъект подвергался лечению с применением терапии моноклональным антителом против PD-1 до полинуклеотида согласно настоящим способам или композициям. В других аспектах терапия моноклональным антителом против PD-1 включает ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб или их любую комбинацию. В другом аспекте субъект подвергался лечению моноклональным антителом, которое связывается с PD-L1, до полинуклеотида согласно настоящему описанию. В другом аспекте субъект подвергался лечению с применением терапии моноклональным антителом против PD-L1 до полинуклеотида согласно настоящим способам или композициям. В других аспектах терапия моноклональным антителом против PD-L1 включает дурвалумаб, авелумаб, MEDI473, BMS-936559, атезолизумаб или их любую комбинацию.

[0175] В некоторых аспектах субъект подвергался лечению антагонистом CTLA-4 до лечения композициями согласно настоящему описанию. В другом аспекте субъект ранее подвергался лечению моноклональным антителом, которое связывается с CTLA-4, до композиций согласно настоящему описанию. В другом аспекте субъект подвергался лечению моноклональным антителом против CTLA-4 до полинуклеотида согласно настоящему описанию. В других аспектах терапия антителом против CTLA-4 включает ипилимумаб или тремелимумаб.

[0176] В некоторых аспектах описание направлено на способ лечения рака и/или способ иммунотерапии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту (например, внутриопухолево, внутрибрюшинно или внутривенно) полинуклеотида (например, РНК, например мРНК), кодирующего полипептид IL12, в комбинации с антагонистом PD-L1, например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с PD-L1, например, моноклональным антителом против PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-L1 включает дурвалумаб, авелумаб, MEDI473, BMS-936559, атезолизумаб или их любую комбинацию.

[0177] В некоторых вариантах осуществления антителом против PD-L1, применяемым в рамках описания, является MSB0010718C (также называемое авелумаб; см. US 2014/0341917) или BMS-936559 (ранее 12A4 или MDX-1105) (см., например, патент США 7,943,743; WO 2013/173223). В других вариантах осуществления антителом против PD-L1 является атезолизумаб (также известный как Тецентрик®). В других вариантах осуществления антителом против PD-L1 является MPDL3280A (также известный как атезолизумаб, Тецентрик® и RG7446) (см., например, Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31 (suppl):3000, реферат; патент США 8,217,149), MEDI4736 (также называемый дурвалумаб; Khleif (2013), в: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October

1, 2013; Amsterdam, The Netherlands).

[0178] В некоторых аспектах описание направлено на способ лечения рака и/или способ иммунотерапии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту (например, внутриопухолево, внутрибрюшинно или внутривенно) полинуклеотида (например, РНК, например мРНК), кодирующего полипептид IL12, в комбинации с антагонистом PD-1, например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с PD-1, например, моноклональным антителом против PD-1.

[0179] В одном варианте осуществления антителом против PD-1 (или его антигенсвязывающим фрагментом), применимым в рамках описания, является пембролизумаб. Пембролизумаб (также известный как "Китруда®", ламбролизумаб и MK-3475) является гуманизированным моноклональным IgG4 антителом, направленным против человеческого рецептора клеточной поверхности PD-1 (белка программируемой смерти 1 или программируемой клеточной смерти 1). Пембролизумаб описан, например, в патенте США 8,900,587; см. также http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789 (последний доступ: 14 декабря 2014 года). Пембролизумаб был одобрен FDA для лечения рецидивирующей или рефрактерной меланомы и распространенного НМРЛ.

[0180] В другом варианте осуществления антителом против PD-1, применимым в рамках описания, является ниволумаб. Ниволумаб (также известный как "Опдиво®"; ранее называемый 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) является полностью человеческим IgG4 антителом ингибитором иммунной контрольной точки (S228P) против PD-1, которое селективно препятствует взаимодействию с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), блокируя, таким образом, даунрегуляцию противоопухолевых функций Т-клеток (патент США 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56). Ниволумаб показал активность в отношении различных распространенных солидных опухолей, в том числе почечно-клеточной карциномы (почечной аденокарциномы или гипернефромы), меланомы и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Drake et al., 2013; WO 2013/173223).

[0181] В других вариантах осуществления антителом против PD-1 является MEDI0680 (ранее AMP-514), который является моноклональным антителом против рецептора PD-1. MEDI0680 описан, например, в патенте США 8,609,089B2 или в http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047 (последний доступ 14 декабря 2014 года).

[0182] В некоторых вариантах осуществления антителом против PD-1 является BGB-A317, который является гуманизированным моноклональным антителом. BGB-A317 описан в патентной публикации США 2015/0079109.

[0183] В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-1 является AMP-224, который является слитым белком B7-DC Fc. AMP-224 обсуждается в патентной публикации США 2013/0017199 или в http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595 (последний доступ 8 июля 2015 года).

[0184] В других вариантах осуществления описание включает способ лечения рака и/или способ иммунотерапии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту (например, внутриопухолево, внутрибрюшинно или внутривенно) полинуклеотида (например, РНК, например мРНК), кодирующего полипептид IL12, вместе с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с PD-1, например, моноклональным антителом против PD-1, например, моноклональное антитело против PD-1 включает ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб или их любую комбинацию.

[0185] В других аспектах описание направлено на способ лечения рака и/или способ

иммунотерапии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту (например, внутриопухолево, внутрибрюшинно или внутривенно) полинуклеотида (например, РНК, например мРНК), кодирующего полипептид IL12, в комбинации с антагонистом CTLA-4, например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с CTLA-4, например, моноклональным антителом против CTLA-4, например, моноклональное антитело против CTLA-4 включает ипилимумаб или тремелимумаб, или их любую комбинацию.

[0186] Примером клинического антитела против CTLA-4 является человеческое мАт 10D1 (в настоящее время известное как ипилимумаб и выпускаемое под наименованием Ервой®), раскрытое в патенте США 6,984,720. Другим антителом против CTLA-4, применимым в рамках для настоящих способов, является тремелимумаб (также известный как CP-675,206). Тремелимумаб является человеческим моноклональным IgG2 антителом против CTLA-4. Тремелимумаб описан в WO/2012/122444, патентной публикации США 2012/263677 или публикации WO 2007/113648 A2.

[0187] В одном варианте осуществления первый полинуклеотид (например, первую мРНК), кодирующий IL12, и второй полинуклеотид (например, вторую мРНК), кодирующий полипептид OX40L, вводят в комбинации. В другом варианте осуществления первый полинуклеотид (например, первую мРНК), кодирующий IL12, и второй полинуклеотид (например, вторую мРНК), кодирующий полипептид OX40L, вводят в комбинации с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с CTLA-4, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с рецептором PD-1, или антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с рецептором PD-L1.

[0188] В одном варианте осуществления первый полинуклеотид (например, первую мРНК), кодирующий полипептид IL12, и второй полинуклеотид (например, вторую мРНК), кодирующий полипептид OX40L, вводят в комбинации с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с PD-1 или рецептором PD-L1, или полинуклеотидом, кодирующим их.

[0189] В другом варианте осуществления первый полинуклеотид (например, первую мРНК), кодирующий полипептид IL12, и второй полинуклеотид (например, вторую мРНК), кодирующий полипептид OX40L, вводят в комбинации с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с CTLA-4, или полинуклеотидом, кодирующим их.

[0190] В еще одном варианте осуществления первый полинуклеотид (например, первую мРНК), кодирующий полипептид IL12, и второй полинуклеотид (например, вторую мРНК), кодирующий полипептид OX40L, вводят в комбинации с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с PD-1 или рецептором PD-L1, и антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связываются с CTLA-4 (или соответствующими полинуклеотидами).

[0191] В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, включают: (i) первый полинуклеотид (например, первую мРНК), кодирующий IL12, и (ii) второй полинуклеотид (например, вторую мРНК), кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с CTLA-4, в одной лекарственной форме.

[0192] В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, включают полинуклеотид, кодирующий IL12, и полинуклеотид, кодирующий белок OX40L, в одной лекарственной форме.

[0193] Человеческий OX40L первоначально обнаружили на поверхности человеческих лимфоцитов, инфицированных вирусом Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа (HTLV-I) Танака с сотр. (Tanaka et al., International Journal of Cancer (1985), 36(5):549-55). OX40L является лигандом OX40 (CD134). OX40L также называется CD252 (кластер дифференцировки 252), член 4 суперсемейства фактора некроза опухоли (лиганд), tax-транскрипционно активируемый гликопротеин 1, TXGP1 или gp34. Человеческий OX40L имеет длину 183 аминокислоты и содержит три домена: цитоплазматический домен, аминокислоты 1-23; трансмембранный домен, аминокислоты 24-50, и внеклеточный домен, аминокислоты 51-183.

[0194] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий OX40L, который могут комбинировать с полинуклеотидом, кодирующим IL12, включает мРНК, кодирующую полипептид OX40L млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40L млекопитающего является мышиным полипептидом OX40L. В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40L млекопитающего является человеческим полипептидом OX40L. В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40L включает аминокислотную последовательность, представленную в **Таблице 1**.

[0195] В некоторых вариантах осуществления каждый полинуклеотид согласно описанию включает мРНК, т.е. мРНК, кодирующую полипептид IL12, и мРНК, кодирующую полипептид OX40L. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая полипептид IL12, кодирует полипептид IL12 млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая полипептид OX40L, кодирует полипептид OX40L млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая полипептид IL12, кодирует мышиный полипептид IL12. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая полипептид OX40L, кодирует мышиный полипептид OX40L. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая полипептид IL12, кодирует человеческий полипептид IL12. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая полипептид OX40L, кодирует человеческий полипептид OX40L.

[0196] В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12 включает человеческую аминокислотную последовательность, представленную в **Таблице 4**. В других вариантах осуществления полипептид OX40L включает человеческую аминокислотную последовательность, представленную в **Таблице 1**.

[0197] В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40L включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности, перечисленной в **Таблице 1**, или аминокислотной последовательности, кодируемой нуклеотидной последовательностью, перечисленной в **Таблице 1**, где аминокислотная последовательность способна к связыванию с рецептором OX40.

[0198] В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40L, кодируемый полинуклеотидом согласно описанию, включает аминокислотную последовательность, перечисленную в **Таблице 1**, с одной или более консервативными заменами, где консервативные замены не оказывают значительного влияния на активность связывания полипептида OX40L с его рецептором, т.е. полипептид OX40L связывается с рецептором OX40 после замен.

[0199] В других вариантах осуществления нуклеотидная последовательность (т.е. мРНК), кодирующая полипептид OX40L, включает последовательность, которая по

меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична последовательности нуклеиновой кислоты, перечисленной в **Таблице 1**. Специалисту в данной области будет очевидно, что в том случае, если последовательность приведена в настоящей заявке в форме ДНК (содержащей тимидин), соответствующая последовательность РНК будет содержать уридин вместо тимидина.

[0200] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, мРНК), применимый в рамках способов и композиций, включает открытую рамку считывания, кодирующую внеклеточный домен OX40L. В других вариантах осуществления полинуклеотид (например, мРНК) включает открытую рамку считывания, кодирующую цитоплазматический домен OX40L. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, мРНК) включает открытую рамку считывания, кодирующую трансмембранный домен OX40L. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, мРНК) включает открытую рамку считывания, кодирующую внеклеточный домен OX40L и трансмембранный домен OX40L. В других вариантах осуществления полинуклеотид (например, мРНК) включает открытую рамку считывания, кодирующую внеклеточный домен OX40L и цитоплазматический домен OX40L. В других вариантах осуществления полинуклеотид (например, мРНК) включает открытую рамку считывания, кодирующую внеклеточный домен OX40L, трансмембранный домен OX40L и цитоплазматический домен OX40L.

[0201] В **Таблице 1** представлены, например, последовательности предшественника и зрелого OX40L, а также конструкции, включающие последовательности OX40L. Кроме того, конструкция, включающая полинуклеотид, кодирующий OX40L, и другие компоненты, такие как 3'-UTR и 5'-UTR, будут считаться полинуклеотидом, кодирующим OX40L. Специалисту в данной области техники будет известно, что в дополнение к нативным сигнальным последовательностям и пропептидным последовательностям, раскрытым в **Таблице 1** (последовательностям, присутствующим в форме предшественника и отсутствующим в соответствующей зрелой форме), а также ненативному сигнальному пептиду, раскрытому в **Таблице 1**, могут использоваться другие сигнальные последовательности. Таким образом, ссылки на полипептид OX40L или полинуклеотид согласно **Таблице 1** охватывают варианты, в которых альтернативный сигнальный пептид (или кодирующая последовательность), известный в уровне техники, был присоединен к полипептиду OX40L (или полинуклеотиду). Также следует понимать, что ссылки на последовательности, раскрытые в **Таблице 1**, по всему тексту настоящей заявки применимы в равной мере и охватывают ортологи, а также функциональные варианты (например, полиморфные варианты) и изоформы таких последовательностей, известные в уровне техники на момент подачи настоящей заявки.

Таблица 1: Полипептидные и полинуклеотидные последовательности OX40L

Кодируемый полипептид	Описание	Последовательность	SEQ ID NO:
OX40L (TNFSF4)	Суперсемейство лиганда фактора некроза опухоли, член 4 изоформа 1 [Homo sapiens] NP_003317	MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGLGLLLCFTYIC LHFSALQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQ NNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRS VNSLMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNP GEFCVL	SEQ ID NO: 178 183 ак
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4 изоформа 2 [Homo sapiens] NP_001284491	MVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVII NCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLM VASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL	SEQ ID NO: 179 133 ак
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4 [Mus musculus] NP_033478	MEGEGVQPLDENLENGSRPRFKWKKTLRLVVSGIKGAGMLLCF IYVCLQLSSSPAKDPPIQRLRGAVTRCEDGQLFISSYKNEYQTME VQNNSVVIKCDGLYIIYLKGSFFQEVKIDLHFREDHNPISIPMLND	SEQ ID NO: 180 198 ак

		GRRIVFTVVASLAFKDKVYLTVNAPDTLCEHLQINDGELIVVQL TPGYCAPEGSYHSTVNQVPL	
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4, ORF [Homo sapiens]	AUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGAAUGUGGGAAAUG CAGCCAGGCCAAGAUUCGAGAGGAACAAGCUAUUGCUGGU GGCCUCUGUAAUUCAGGGACUGGGGCUGCUCCUGUGCUUCA CCUACAUCUGCCUGCACUUCUCUGCUCUUCAGGUAUCACAU CGGUAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAAGUACAAUUUACCG AAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUCACUUCCCAAAA GGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUGCAGAACAACUCAGUCAUC AUCAACUGUGAUGGGUUUUAUCUCAUCUCCCUGAAGGGCU ACUUCUCCCAGGAAGUCAACAUUAGCCUUCAUUACCAGAAG GAUGAGGAGCCCCUCUUCCAACUGAAGAAGGUCAGGUCUGU CAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUCUGACUUACAAAGACAAAG UCUACUUGAAUGUGACCACUGACAAUACCUCCCUGGAUGAC UUCCAUGUGAAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCCAUCAAA AUCCUGGUGAAUUCUGUGUCCUU	SEQ ID NO: 181 552 нт
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4, транскрипт вариант 1, мРНК NM_003326	GGCCCUGGGACCUUUGCCUAUUUUCUGAUUGAUAGGCUUU GUUUUGUCUUUACCUCCUUCUUUCUGGGGAAAACUUCAGU UUUAUCGCACGUUCCCCUUUUCCAUAUCUUCAUCUUCCCUC UACCCAGAUUGUGAAGAUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAA GAGAAUGUGGGAAAUGCAGCCAGGCCAAGAUUCGAGAGGA ACAAGCUAUUGCUGGUGGCCUCUGUAAUUCAGGGACUGGG GCUGCUCCUGUGCUUCACCUACAUCUGCCUGCACUUCUCUG CUCUUCAGGUAUCACAUCGGUAUCCUCGAAUUCAAAGUAUC AAAGUACAAUUUACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCA UCCUCACUUCCCAAAAGGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUGCA GAACAACUCAGUCAUCAUCAACUGUGAUGGGUUUUAUCUC AUCUCCCUGAAGGGCUACUUCUCCCAGGAAGUCAACAUUAG CCUUCAUUACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAACUGA AGAAGGUCAGGUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUCUG ACUUACAAAGACAAAGUCUACUUGAAUGUGACCACUGACA AUACCUCCCUGGAUGACUUCCAUGUGAAUGGCGGAGAACUG AUUCUUAUCCAUCAAAAUCCUGGUGAAUUCUGUGUCCUUU GAGGGGCUGAUGGCAAUAUCUAAAACCAGGCACCAGCAUG AACACCAAGCUGGGGGUGGACAGGGCAUGGAUUCUUCAUU GCAAGUGAAGGAGCCUCCCAGCUCAGCCACGUGGGAUGUGA CAAGAAGCAGAUCCUGGCCCUCCCGCCCCCACCCCUCAGGG AUAUUUAAAACUUAUUUUAUAUACCAGUUAAUCUUAUUUA UCCUUAUAUUUUCUAAAUUGCCUAGCCGUCACACCCCAAGA UUGCCUUGAGCCUACUAGGCACCUUUGUGAGAAAGAAAAA AUAGAUGCCUCUUCUUCAAGAUGCAUUGUUUCUAUUGGUC AGGCAAUUGUCAUAAUAAACUUAUGUCAUUGAAAACGGUA CCUGACUACCAUUUGCUGGAAAUUUGACAUGUGUGUGGCA UUAUCAAAAUGAAGAGGAGCAAGGAGUGAAGGAGUGGGGU UAUGAAUCUGCCAAAGGUGGUAUGAACCAACCCCUGGAAG CCAAAGCGGCCUCUCCAAGGUUAAAUUGAUUGCAGUUUGCA UAUUGCCUAAAUUUAAACUUUCUCAUUUGGUGGGGGUUCA AAAGAAGAAUCAGCUUGUGAAAAAUCAGGACUUGAAGAGA GCCGUCUAAGAAAUACCACGUGCUUUUUUUCUUUACCAUUU UGCUUUCCCAGCCUCCAAACAUAGUUAAUAGAAAUUUCCCU UCAAAGAACUGUCUGGGGAUGUGAUGCUUUGAAAAAUCUA AUCAGUGACUUAAGAGAGAUUUUCUUGUAUACAGGGAGAG UGAGAUAACUUAUUGUGAAGGGUUAGCUUUACUGUACAGG AUAGCAGGGAACUGGACAUCUCAGGGUAAAAGUCAGUACG GAUUUUAAUAGCCUGGGGAGGAAAACACAUUCUUUGCCAC AGACAGGCAAAGCAACACAUGCUCAUCCUCCUGCCUAUGCU GAGAUACGCACUCAGCUCCAUGUCUUGUACACACAGAAACA UUGCUGGUUUCAAGAAAUGAGGUGAUCCUAUUAUCAAAUU CAAUCUGAUGUCAAAUAGCACUAAGAAGUUAUUGUGCCUU AUGAAAAAUAAUGAUCUCUGUCUAGAAAUACCAUAGACCA UAUAUAGUCUCACAUUGAUAAUUGAAACUAGAAGGGUCUA UAAUCAGCCUAUGCCAGGGCUUCAAUGGAAUAGUAUCCCCU UAUGUUUAGUUGAAAUGUCCCCUUAACUUGAUAUAAUGUG UUAUGCUUAUGGCGCUGUGGACAAUCUGAUUUUUCAUGUC AACUUUCCAGAUGAUUUGUAACUUCUCUGUGCCAAACCUUU UAUAAACAUAAAUUUUUGAGAUAUGUAUUUUAAAAUUGUA GCACAUGUUUCCCUGACAUUUUCAAUAGAGGAUACAACAU CACAGAAUCUUUCUGGAUGAUUCUGUGUUAUCAAGGAAUU GUACUGUGCUACAAUUAUCUCUAGAAUCUCCAGAAAGGUG GAGGGCUGUUCGCCCUUACACUAAAUGGUCUCAGUUGGAU UUUUUUUUCCUGUUUUCUAUUUCCUCUUAAGUACACCUUCA ACUAUAUUCCCAUCCCUCUAUUUUAAUCUGUUAUGAAGGA AGGUAAAUAAAAAUGCUAAAUAGAAGAAAUUGUAGGUAAG GUAAGAGGAAUCAAGUUCUGAGUGGCUGCCAAGGCACUCA CAGAAUCAUAAUCAUGGCUAAAUAUUUAUGGAGGGCCUAC UGUGGACCAGGCACUGGGCUAAAUACUUACAUUUACAAGA AUCAUUCUGAGACAGAUAUUCAAUGAUAUCUGGCUUCACU ACUCAGAAGAUUGUGUGUGUGUUUGUGUGUGUGUGUGUGU GUGUAUUUCACUUUUUGUUAUUGACCAUGUUCUGCAAAAU UGCAGUUACUCAGUGAGUGAUAUCCGAAAAAGUAAACGUU UAUGACUAUAGGUAAUAUUUAAGAAAUGCAUGGUUCAUU UUUAAGUUUGGAAUUUUUAUCUAUAUUUCUCACAGAUGUG	SEQ ID NO: 182 3484 нт

		CAGUGCACAUGCAGGCCUAAGUAUAUGUUGUGUGUGUUGU UUGUCUUUGAUGUCAUGGUCCCCUCUCUUAGGUGCUCACUC GCUUUGGGUGCACCUGGCCUGCUCUUCCCAUGUUGGCCUCU GCAACCACACAGGGAUAUUUCUGCUAUGCACCAGCCUCACU CCACCUUCCUUCCAUCAAAAAUAUGUGUGUGUGUCUCAGUC CCUGUAAGUCAUGUCCUUCACAGGGAGAAUUAACCCUUCGA UAUACAUGGCAGAGUUUUGUGGGAAAAGAAUUGAAUGAAA AGUCAGGAGAUCAGAAUUUUAAAUUUGACUUAGCCACUAA CUAGCCAUGUAACCUUGGGAAAGUCAUUUCCCAUUUCUGGG UCUUGCUUUUCUUUCUGUUAAAUGAGAGGAAUGUUAAAUA UCUAACAGUUUAGAAUCUUAUGCUUACAGUGUUAUCUGUG AAUGCACAUAUUAAAUGUCUAUGUUCUUGUUGCUAUGAGU CAAGGAGUGUAACCUUCUCCUUUACUAUGUUGAAUGUAUU UUUUUCUGGACAAGCUUACAUCUUCCUCAGCCAUCUUUGUG AGUCCUUCAAGAGCAGUUAUCAAUUGUUAGUUAGAUAUUU UCUAUUUAGAGAAUGCUUAAGGGAUUCCAAUCCCGAUCCA AAUCAUAAUUUGUUCUUAAGUAUACUGGGCAGGUCCCCUA UUUUAAGUCAUAAUUUUGUAUUUAGUGCUUUCCUGGCUCU CAGAGAGUAUUAAUAUUGAUAUUAAUAAUAUAGUUAAUAG UAAUAUUGCUAUUUACAUGGAAACAAAUAAAAGAUCUCAG AAUUCACUAAAAAAAAAAAA	
OX40L (TNFSF4)	Mus musculus Tnfsf4, мРНК NM_009452	AUUGCUUUUUGUCUCCUGUUCUGGGACCUUUAUCUUCUGA CCCGCAGGCUUGACUUUGCCCUUAUUGGCUCCUUUGUGGUG AAGAGCAGUCUUCCCCCAGGUUCCCCGCCACAGCUGUAUCU CCUCUGCACCCCGACUGCAGAGAUGGAAGGGGAAGGGGUUC AACCCCUGGAUGAGAAUCUGGAAAACGGAUCAAGGCCAAG AUUCAAGUGGAAGAAGACGCUAAGGCUGGUGGUCUCUGGG AUCAAGGGAGCAGGGAUGCUUCUGUGCUUCAUCUAUGUCU GCCUGCAACUCUCUUCCUCUCCGGCAAAGGACCCUCCAAUC CAAAGACUCAGAGGAGCAGUUACCAGAUGUGAGGAUGGGC AACUAUUCAUCAGCUCAUACAAGAAUGAGUAUCAAACUAU GGAGGUGCAGAACAAUUCGGUUGUCAUCAAGUGCGAUGGG CUUUAUAUCAUCUACCUGAAGGGCUCCUUUUUCCAGGAGGU CAAGAUUGACCUUCAUUUCCGGGAGGAUCAUAAUCCCAUCU CUAUUCCAAUGCUGAACGAUGGUCGAAGGAUUGUCUUCAC UGUGGUGGCCUCUUUGGCUUUCAAAGAUAAAGUUUACCUG ACUGUAAAUGCUCCUGAUACUCUCUGCGAACACCUCCAGAU AAAUGAUGGGGAGCUGAUUGUUGUCCAGCUAACGCCUGGA UACUGUGCUCCUGAAGGAUCUUACCACAGCACUGUGAACCA AGUACCACUGUGAAUUCCACUCUGAGGGUGGACGGGACACA GGUUCUUUCUCGAGAGAGAUGAGUGCAUCCUGCUCAUGAG AUGUGACUGAAUGCAGAGCCUACCCUACUUCCUCACUCAGG GAUAUUUAAAUCAUGUCUUACAUAACAGUUGACCUCUCAU UCCCAGGAUUGCCUUGAGCCUGCUAAGAGCUGUUCUGGGAA UGAAAAAAAAAAAUAAAUGUCUCUUCAAGACACAUUGCUUC UGUCGGUCAGAAGCUCAUCGUAAUAAACAUCUGCCACUGAA AAUGGCGCUUGAUUGCUAUCUUCUAGAAUUUUGAUGUUGU CAAAAGAAAGCAAAACAUGGAAAGGGUGGUGUCCACCGGC CAGUAGGAGCUGGAGUGCUCUCUUCAAGGUUAAGGUGAUA GAAGUUUACAUGUUGCCUAAAACUGUCUCUCAUCUCAUGG GGGGCUUGGAAAGAAGAUUACCCCGUGGAAAGCAGGACUU GAAGAUGACUGUUUAAGCAACAAGGUGCACUCUUUUCCUG GCCCCUGAAUACACAUAAAAGACAACUUCCUUCAAAGAACU ACCUAGGGACUAUGAUACCCACCAAAGAACCACGUCAGCGA UGCAAAGAAAACCAGGAGAGCUUUGUUUAUUUUGCAGAGU AUACGAGAGAUUUUACCCUGAGGGCUAUUUUUAUUAUACA GGAUGAGAGUGAACUGGAUGUCUCAGGAUAAAGGCCAAGA AGGAUUUUUCACAGUCUGAGCAAGACUGUUUUUGUAGGUU CUCUCUCCAAAACUUUUAGGUAAAUUUUUGAUAAUUUUAA AAUUUUUAGUUAUAUUUUUGGACCAUUUUCAAUAGAAGAU UGAAACAUUUCCAGAUGGUUUCAUAUCCCCACAAG	SEQ ID NO: 183 1609 нт
OX40L человека	Послед-ность мРНК: OX40L человека с 5'-UTR, 3'-UTR и связывающим участком miR-122	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAG AGCCACCAUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGAAUGUGG GAAAUGCAGCCAGGCCAAGAUUCGAGAGGAACAAGCUAUU GCUGGUGGCCUCUGUAAUUCAGGGACUGGGGCUGCUCCUGU GCUUCACCUACAUCUGCCUGCACUUCUCUGCUCUUCAGGUA UCACAUCGGUAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAAGUACAAU UUACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUCACUUC CCAAAAGGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUGCAGAACAACUCA GUCAUCAUCAACUGUGAUGGGUUUUAUCUCAUCUCCCUGAA GGGCUACUUCUCCCAGGAAGUCAACAUUAGCCUUCAUUACC AGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAACUGAAGAAGGUCAG GUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUCUGACUUACAAAG ACAAAGUCUACUUGAAUGUGACCACUGACAAUACCUCCCUG GAUGACUUCCAUGUGAAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCC AUCAAAAUCCUGGUGAAUUCUGUGUCCUUUGAUAAUAGGC UGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCC CCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACA CCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU GGGCGGC	SEQ ID NO: 184
Мышиный OX40L	Послед-ность мРНК: мышиный OX40L с 5'-UTR,	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAG AGCCACCAUGGAAGGGGAAGGGGUUCAACCCCUGGAUGAG	SEQ ID NO: 185

	3'-UTR и связывающим участком miR-122	AAUCUGGAAAACGGAUCAAGGCCAAGAUUCAAGUGGAAGA AGACGCUAAGGCUGGUGGUCUCUGGGAUCAAGGGAGCAGG GAUGCUUCUGUGCUUCAUCUAUGUCUGCCUGCAACUCUCUU CCUCUCCGGCAAAGGACCCUCCAAUCCAAAGACUCAGAGGA GCAGUUACCAGAUGUGAGGAUGGGCAACUAUUCAUCAGCU CAUACAAGAAUGAGUAUCAAACUAUGGAGGUGCAGAACAA UUCGGUUGUCAUCAAGUGCGAUGGGCUUUAUAUCAUCUAC CUGAAGGGCUCCUUUUUUCCAGGAGGUCAAGAUUGACCUUCA UUUCCGGGAGGAUCAUAAUCCCAUCUCUAUUCCAAUGCUGA ACGAUGGUCGAAGGAUUGUCUUCACUGUGGUGGCCUCUUU GGCUUUCAAAGAUAAAGUUUACCUGACUGUAAAUGCUCCU GAUACUCUCUGCGAACACCUCCAGAUAAAUGAUGGGGAGCU GAUUGUUGUCCAGCUAACGCCUGGAUACUGUGCUCCUGAAG GAUCUUACCACAGCACUGUGAACCAAGUACCACUGUGAUAA UAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGC CUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCC AAACACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCU GAGUGGGCGGC	
hOX40L miR-122	Кодон-оптимизированные послед-ности OX40L	ATGGAAAGGGTCCAACCCCTGGAAGAGAATGTGGGAAATGC AGCCAGGCCAAGATTCGAGAGGAACAAGCTATTGCTGGTGG CCTCTGTAATTCAGGGACTGGGGCTGCTCCTGTGCTTCACCTA CATCTGCCTGCACTTCTCTGCTCTTCAGGTATCACATCGGTAT CCTCGAATTCAAAGTATCAAAGTACAATTTACCGAATATAAG AAGGAGAAAGGTTTCATCCTCACTTCCCAAAAGGAGGATGAA ATCATGAAGGTGCAGAACAACTCAGTCATCATCAACTGTGAT GGGTTTTATCTCATCTCCCTGAAGGGCTACTTCTCCCAGGAAG TCAACATTAGCCTTCATTACCAGAAGGATGAGGAGCCCCTCT TCCAACTGAAGAAGGTCAGGTCTGTCAACTCCTTGATGGTGG CCTCTCTGACTTACAAAGACAAAGTCTACTTGAATGTGACCA CTGACAATACCTCCCTGGATGACTTCCATGTGAATGGCGGAG AACTGATTCTTATCCATCAAAATCCTGGTGAATTCTGTGTCC TT	SEQ ID NO: 186
mOX40L+miR-122	Кодон-оптимизированные послед-ности мышиного OX40L	ATGGAAGGGGAAGGGGTTCAACCCCTGGATGAGAATCTGGA AAACGGATCAAGGCCAAGATTCAAGTGGAAGAAGACGCTAA GGCTGGTGGTCTCTGGGATCAAGGGAGCAGGGATGCTTCTGT GCTTCATCTATGTCTGCCTGCAACTCTCTTCCTCTCCGGCAAA GGACCCTCCAATCCAAAGACTCAGAGGAGCAGTTACCAGATG TGAGGATGGGCAACTATTCATCAGCTCATACAAGAATGAGTA TCAAACTATGGAGGTGCAGAACAATTCGGTTGTCATCAAGTG CGATGGGCTTTATATCATCTACCTGAAGGGCTCCTTTTTCCAG GAGGTCAAGATTGACCTTCATTTCCGGGAGGATCATAATCCC ATCTCTATTCCAATGCTGAACGATGGTCGAAGGATTGTCTTCA CTGTGGTGGCCTCTTTGGCTTTCAAAGATAAAGTTTACCTGAC TGTAAATGCTCCTGATACTCTCTGCGAACACCTCCAGATAAA TGATGGGGAGCTGATTGTTGTCCAGCTAACGCCTGGATACTG TGCTCCTGAAGGATCTTACCACAGCACTGTGAACCAAGTACC ACTG	SEQ ID NO: 187
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 1 для ENSP 281834	AUGGAGAGAGUGCAGCCCCUGGAGGAGAACGUGGGCAACG CCGCCAGACCCAGAUUCGAGAGAAACAAGCUGCUGCUGGUG GCCAGCGUGAUCCAGGGCCUGGGCCUGCUGCUGUGCUUCAC CUACAUCUGCCUGCACUUCAGCGCCCUGCAGGUGAGCCACA GAUACCCCAGAAUCCAGAGCAUCAAGGUGCAGUUCACCGAG UACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGG AGGACGAGAUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUGAUCAU CAACUGCGACGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGCUACU UCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACUACCAGAAGGAC GAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGAAGAAGGUGAGAAGCGUGA ACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUG UACCUGAACGUGACCACCGACAACACCAGCCUGGACGACUU CCACGUGAACGGCGGCGAGCUGAUCCUGAUCCACCAGAACC CCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 188
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 2 для ENSP 281834	AUGGAGCGUGUGCAGCCUCUUGAGGAGAAUGUGGGAAAUG CAGCCCGGCCUCGAUUCGAACGUAAUAAACUCCUGCUCGUG GCCUCCGUGAUCCAGGGUCUCGGUUUAUUGCUGUGUUUUA CCUAUAUAUGCUUACACUUUAGUGCAUUACAGGUCUCACAC CGGUACCCUCGCAUUCAGUCUAUAAAAGUGCAGUUUACCGA GUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUUAUACUGACUUCUCAGAAA GAGGACGAGAUCAUGAAGGUGCAGAAUAAUAGCGUCAUUA UCAACUGCGAUGGAUUCUAUCUAAUUUCCCUAAAGGGGUA CUUCAGCCAGGAGGUCAAUAUAUCACUGCACUAUCAAAAGG ACGAGGAGCCCCUGUUUCAACUGAAGAAAGUGCGAUCAGU UAACUCUCUGAUGGUUGCCUCUCUGACCUAUAAGGACAAAG UCUACUUGAACGUGACAACUGACAACACCUCACUGGAUGAC UUUCAUGUGAAUGGGGGGGAACUGAUUCUUAUCCAUCAGA AUCCAGGAGAAUUCUGUGUGCUC	SEQ ID NO: 189
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 3 для ENSP 281834	AUGGAGCGGGUGCAGCCCCUGGAGGAGAAUGUGGGCAAUG CUGCCCGGCCCAGGUUUGAAAGAAACAAGCUGCUGCUGGUG GCCAGCGUCAUCCAGGGCCUGGGCCUGCUGCUGUGCUUCAC CUACAUCUGCCUGCACUUCAGCGCCCUGCAGGUGAGCCACC GCUACCCCCGCAUCCAGAGCAUCAAGGUGCAGUUCACAGAG UACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGG	SEQ ID NO: 190

		AGGAUGAGAUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUCAUCAU CAACUGUGAUGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGCUACU UCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACUACCAGAAGGAU GAGGAGCCCCUCUUCCAGCUGAAGAAGGUGCGCUCUGUGAA CAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGU ACCUGAAUGUGACCACAGACAACACCAGCCUGGAUGACUUC CACGUGAAUGGAGGAGAGCUGAUCCUGAUCCACCAGAACCC UGGAGAGUUCUGUGUGCUG	
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 4 для ENSP 281834	AUGGAGCGGGUGCAGCCCCUGGAGGAGAACGUGGGCAACG CCGCCCGCCCGCGUUUUGAGCGAAAUAAGUUACUGCUUGUU GCAUCUGUGAUACAGGGGUUGGGUUUACUUCUUUGCUUUA CAUAUAUUUGUCUCCACUUUAGUGCGCUUCAGGUAUCCCAU CGGUACCCGCGCAUCCAGUCAAUCAAGGUCCAGUUCACUGA AUAUAAAAAGGAGAAAGGAUUCAUUCUGACUUCACAAAAA GAGGACGAAAUCAUGAAAGUGCAGAACAACUCUGUAAUUA UAAACUGCGAUGGGUUCUAUCUGAUCAGUCUGAAGGGAUA UUUUAGCCAGGAAGUAAAUAUUUCACUACAUUAUCAGAAG GACGAAGAACCACUUUUUCAACUGAAGAAAGUCCGGUCCGU GAACUCCCUGAUGGUUGCUAGCCUUACCUACAAGGAUAAAG UCUAUUUAAACGUCACAACAGAUAACACUAGCCUCGACGAU UUCCAUGUGAACGGAGGUGAACUGAUAUUGAUCCAUCAAA ACCCCGGCGAGUUCUGCGUUUUA	SEQ ID NO: 191
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 5 для ENSP 281834	AUGGAGCGGGUCCAGCCCCUCGAGGAGAACGUUGGUAAUG CCGCACGUCCCAGGUUUGAACGCAACAAGCUGCUGUUGGUG GCCAGCGUCAUUCAGGGGCUGGGUUUGUUGCUGUGCUUCA CUUACAUCUGUCUGCAUUUUAGUGCACUCCAGGUGUCCCAC CGCUACCCCCGUAUCCAAUCCAUUAAAGUCCAAUUUACCGA AUACAAAAAAGAGAAGGGUUUCAUUCUUACCUCCCAGAAG GAGGAUGAAAUUAUGAAGGUGCAGAACAAUUCUGUUAUCA UCAACUGUGACGGAUUCUAUCUGAUUUCACUGAAGGGAUA CUUUUCCCAGGAGGUGAACAUCAGUCUGCAUUAUCAGAAG GACGAAGAACCGCUUUUUCAACUGAAGAAGGUUAGGAGUG UGAACUCCUUAAUGGUAGCCAGCCUGACAUAUAAGGACAA GGUAUAUCUGAACGUCACCACUGAUAACACCUCUUUAGACG AUUUUCAUGUAAAUGGGGGAGAAUUGAUACUCAUUCACCA GAAUCCGGGUGAGUUUUGUGUUCUG	SEQ ID NO: 192
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 1 для ENSP 356691	AUGGUGAGCCACAGAUACCCCAGAAUCCAGAGCAUCAAGGU GCAGUUCACCGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGACGAGAUCAUGAAGGUGCAGAACA ACAGCGUGAUCAUCAACUGCGACGGCUUCUACCUGAUCAGC CUGAAGGGCUACUUCAGCCAGGAGGUGAACACAUCAGCCUGCA CUACCAGAAGGACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGAAGAAGG UGAGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUGACCUAC AAGGACAAGGUGUACCUGAACGUGACCACCGACAACACCAG CCUGGACGACUUCCACGUGAACGGCGGCGAGCUGAUCCUGA UCCACCAGAACCCCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 193
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 2 для ENSP 356691	AUGGUUUCUCACCGUUACCCACGGAUCCAGUCUAUCAAGGU UCAGUUUACCGAGUACAAAAAGGAAAAAGGGUUCAUCCUC ACCUCUCAGAAAGAGGACGAAAUCAUGAAGGUGCAGAAUA ACUCUGUAAUCAUUAAUUGCGACGGUUUUUAUCUGAUUUC ACUGAAGGGCUACUUUAGUCAGGAAGUUAAUAUUAGUUUG CACUACCAAAAGGACGAGGAGCCUCUCUUCCAACUAAAAAA GGUAAGAUCCGUUAAUUCCCUUAUGGUGGCCUCCUUAACUU AUAAGGACAAGGUGUAUCUGAAUGUGACCACAGAUAACAC AUCCCUGGACGACUUUCAUGUAAAUGGCGGCGAGUUAAUU CUGAUACACCAGAACCCUGGCGAGUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 194
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 3 для ENSP 356691	AUGGUGAGCCACCGCUACCCCCGCAUCCAGAGCAUCAAGGU GCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGAUGAGAUCAUGAAGGUGCAGAACA ACAGCGUCAUCAUCAACUGUGAUGGCUUCUACCUGAUCAGC CUGAAGGGCUACUUCAGCCAGGAGGUGAACACAUCAGCCUGCA CUACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAGCUGAAGAAGG UGCGCUCUGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUGACCUAC AAGGACAAGGUGUACCUGAAUGUGACCACAGACAACACCAG CCUGGAUGACUUCCACGUGAAUGGAGGAGAGCUGAUCCUG AUCCACCAGAACCCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	SEQ ID NO: 195
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 4 для ENSP 356691	AUGGUGAGCCACCGGUACCCCCGGAUCCAGAGCAUCAAGGU GCAGUUCACCGAAUACAAGAAGGAGAAGGGUUUUAUCCUG ACGAGCCAGAAGGAAGACGAGAUUAUGAAGGUCCAAAACA ACUCAGUCAUCAUAAACUGCGAUGGAUUUUACCUGAUCUCU CUGAAAGGGUACUUCUCCCAGGAAGUGAAUAUUAGCUUGC ACUAUCAAAAAGAUGAGGAGCCUCUAUUCCAGCUCAAGAA GGUCAGAAGCGUCAAUAGUCUGAUGGUCGCAUCAUUAACC UAUAAAGACAAAGUAUAUCUAAAUGUGACGACAGACAAUA CAUCCCUCGAUGAUUUUCACGUCAACGGAGGCGAACUCAUU CUGAUCCACCAGAAUCCAGGGGAAUUUUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 196
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 5 для ENSP 356691	AUGGUCUCACACCGGUACCCCCGUAUCCAGAGUAUUAAGGU GCAAUUCACGGAGUAUAAAAAGAAAAGGGAUUCAUUCUG ACGUCUCAGAAGGAAGAUGAGAUCAUGAAGGUCCAGAACA AUUCUGUGAUCAUUAAUUGCGAUGGAUUUUAUCUGAUUUC	SEQ ID NO: 197

		ACUUAAAGGAUAUUUUUCCCAGGAGGUUAAUAUCAGUUUG CACUAUCAGAAAGACGAGGAGCCAUUAUUCCAGCUGAAGA AGGUGAGAUCAGUGAAUAGCCUGAUGGUUGCGUCACUGAC GUAUAAAGACAAAGUUUAUCUAAACGUUACCACUGAUAAU ACAUCCCUUGAUGAUUUUCAUGUGAACGGGGGUGAACUGA UCCUUAUACACCAGAACCCCGGAGAGUUCUGUGUGUUG	
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 1 для ENSP 439704	AUGGUGAGCCACAGAUACCCCAGAAUCCAGAGCAUCAAGGU GCAGUUCACCGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGACGAGAUCAUGAAGGUGCAGAACA ACAGCGUGAUCAUCAACUGCGACGGCUUCUACCUGAUCAGC CUGAAGGGCUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCA CUACCAGAAGGACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGAAGAAGG UGAGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUGACCUAC AAGGACAAGGUGUACCUGAACGUGACCACCGACAACACCAG CCUGGACGACUUCCACGUGAACGGCGGCGAGCUGAUCCUGA UCCACCAGAACCCCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 198
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 2 для ENSP 439704	AUGGUGUCACACCGGUACCCUCGGAUCCAGUCUAUUAAAGU UCAAUUUACGGAGUACAAGAAAGAAAAAGGCUUUAUCCUU ACAAGCCAAAAGGAAGACGAGAUCAUGAAAGUGCAAAACA ACAGUGUGAUUAUAAAUUGUGAUGGCUUCUACCUUAUUAG UCUGAAGGGCUACUUUAGUCAGGAAGUCAAUAUUAGCCUA CACUACCAGAAAGACGAGGAGCCCCUCUUUCAACUGAAAAA GGUGCGCUCCGUGAAUUCGUUGAUGGUCGCCUCUCUGACCU ACAAAGAUAAGGUGUAUCUUAACGUUACUACCGACAAUAC UAGUCUGGACGACUUUCACGUCAACGGAGGCGAACUUAUU CUGAUCCACCAGAACCCCGGCGAAUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 199
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 3 для ENSP 439704	AUGGUGAGCCACCGCUACCCCCGCAUCCAGAGCAUCAAGGU GCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGAUGAGAUCAUGAAGGUGCAGAACA ACAGCGUCAUCAUCAACUGUGAUGGCUUCUACCUGAUCAGC CUGAAGGGCUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCA CUACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAGCUGAAGAAGG UGCGCUCUGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUGACCUAC AAGGACAAGGUGUACCUGAAUGUGACCACAGACAACACCAG CCUGGAUGACUUCCACGUGAAUGGAGGAGAGCUGAUCCUG AUCCACCAGAACCCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	SEQ ID NO: 200
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 4 для ENSP 439704	AUGGUGAGCCACCGGUACCCCCGGAUCCAGAGCAUCAAGGU GCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAAGGGAUUUAUUCUC ACAAGUCAGAAAGAAGAUGAGAUCAUGAAGGUUCAGAACA ACUCAGUCAUUAUUAAUUGCGACGGAUUCUAUCUCAUUAG CCUCAAAGGCUAUUUCAGCCAGGAGGUCAAUAUCAGCCUGC ACUACCAGAAGGAUGAGGAACCUCUCUUUCAGCUGAAAAA AGUCCGCUCUGUGAAUUCCCUCAUGGUCGCUUCCCUGACCU ACAAGGAUAAAGUUUAUUUGAACGUUACAACAGAUAAUAC AUCGCUGGACGACUUCCAUGUGAAUGGUGGCGAACUAAUU CUAAUACACCAAAAUCCAGGCGAAUUUUGUGUCCUU	SEQ ID NO: 201
OX40L (TNFSF4)	Кодон-оптимизированная послед-ность 5 для ENSP 439704	AUGGUAUCCCAUAGAUACCCACGUAUUCAAAGCAUUAAGG UGCAGUUCACAGAGUACAAAAAGGAGAAGGGUUUCAUACU GACGUCACAGAAGGAGGACGAGAUAAUGAAGGUGCAGAAU AAUAGUGUGAUCAUCAAUUGUGAUGGAUUCUAUUUGAUCA GCCUCAAAGGUUAUUUCUCACAGGAAGUCAACAUUUCCCUG CACUACCAGAAGGACGAAGAGCCUUUGUUUCAGCUGAAGA AGGUGCGCUCAGUGAACAGUUUGAUGGUAGCCUCCCUAACU UAUAAAGAUAAAGUUUAUCUGAACGUGACAACCGAUAACA CAUCCCUGGACGACUUUCACGUCAAUGGAGGUGAGUUAAU CCUGAUCCAUCAGAAUCCCGGAGAAUUCUGCGUUCUU	SEQ ID NO: 202

3. Интерлейкин-12 (IL12)

[0202] IL12 (также показанный как IL-12) является плейотропным цитокином, действия которого создают взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом. IL12 функционирует, прежде всего, в виде гетеродимерного белка массой 70 кДа, состоящего из двух связанных дисульфидной связью субъединиц, p35 и p40. Форма предшественника субъединицы IL12, p40 (NM_002187; P29460; также называемая IL12B, стимулирующий NK-клетки фактор 2, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов 2), имеет длину 328 аминокислот, тогда как ее зрелая форма имеет длину 306 аминокислот. Форма предшественника субъединицы IL12, p35 (NM_000882; P29459; также называемая IL12A, стимулирующий NK-клетки фактор 1, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов 1), имеет длину 219 аминокислот, и зрелая форма имеет длину 197 аминокислот. Id. Гены субъединиц IL12 p35 и p40 присутствуют на разных хромосомах и регулируются независимо друг от друга (Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521 (1998)). Многие различные иммунные клетки (например, дендритные

клетки, макрофаги, моноциты, нейтрофилы и В-клетки) продуцируют IL12 при антигенной стимуляции. Активный гетеродимер IL12 образуется после синтеза белка. Id.

[0203] IL12 состоит из пучка из четырех альфа-спиралей. Это - гетеродимерный цитокин, кодируемый двумя отдельными генами, IL12A (p35) и IL12B (p40). Активный гетеродимер (называемый 'p70') и гомодимер p40 образуются после синтеза белка.

[0204] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления полипептид IL12 согласно настоящему описанию включает одну полипептидную цепь, включающую IL12B и IL12A, слитую напрямую или с помощью линкера. В других вариантах осуществления полипептид IL12 согласно настоящему описанию включает два полипептида - первый полипептид, включающий IL12B, и второй полипептид, включающий IL12A. В некоторых аспектах в описании предложен полипептид IL12A и полипептид IL12B, где полипептиды IL12A и IL12B находятся на одной цепи или разных цепях. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12A или IL12B согласно описанию является вариантом, пептидом или полипептидом, содержащим замену и вставку и/или дополнение, делецию и/или ковалентную модификацию по сравнению с последовательностью IL12A или IL12B дикого типа. В некоторых вариантах осуществления метки последовательности (такие как эпитопные метки, например, метка V5) или аминокислоты могут быть добавлены к последовательностям, кодируемым полинуклеотидами согласно описанию (например, на N- или C-концах), например, для локализации. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные остатки, расположенные на C-конце, N-конце или во внутренних областях полипептида согласно описанию, необязательно могут быть удалены с получением фрагментов.

[0205] В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12A и/или IL12B, кодируемый полинуклеотидом согласно описанию (например, РНК, например мРНК), включает содержащий замену вариант последовательности IL12A и/или IL12B, которая может включать одну, две, три или больше трех замен. В некоторых вариантах осуществления содержащий замену вариант может включать одну или более консервативных аминокислотных замен. В других вариантах осуществления вариант является инсерционным вариантом. В других вариантах осуществления вариант является делеционным вариантом.

[0206] В других вариантах осуществления полипептид IL12A и/или IL12B, кодируемый полинуклеотидом (например, РНК, например мРНК), включает линкер, соединяющий полипептиды IL12A и IL12B. Неограничивающие примеры линкеров раскрыты в других частях настоящего документа.

[0207] Некоторые аспекты согласно настоящему описанию направлены на липидную наночастицу, включающую полинуклеотид (например, мРНК), кодирующий человеческий полипептид IL12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую человеческий полипептид IL12B, функционально связанный с человеческим полипептидом IL12A. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12B функционально связан с полипептидом IL12A с помощью пептидного линкера. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12B расположен на 5'-конце полипептида IL12A или пептидного линкера. В других вариантах осуществления полипептид IL12A расположен на 5'-конце полипептида IL12B или пептидного линкера.

[0208] Как известно специалистам в данной области техники, фрагменты белка IL12, функциональные белковые домены, варианты и гомологичные белки (ортологи) также рассматриваются в рамках полипептидов IL12 согласно описанию. Неограничивающие примеры полипептидов, кодируемых полинуклеотидами согласно описанию,

представлены на ФИГ. 1-2. Например, в Таблице 2 показана коррелирующая нумерация аминокислот в идентификаторах SEQ ID NO, нумерация нуклеотидов в идентификаторах SEQ ID NO, и 5'-UTR, сигнальный пептид IL12B, зрелые пептиды IL12A и IL12B и линкер.

Таблица 2. Домены IL12.

	Аминокислоты	Нуклеотиды
Сигнальный пептид IL12B	1-22 в SEQ ID NO: 48	1-66 в SEQ ID NO: 5-44
Зрелый IL12B	23-328 в SEQ ID NO: 48	67-984 в SEQ ID NO: 5-44
Линкер	329-335 в SEQ ID NO: 48	985-1005 в SEQ ID NO: 5-44
Зрелый IL12A	336-532 в SEQ ID NO: 48	1006-1596 в SEQ ID NO: 5-44

4. Полинуклеотиды и открытые рамки считывания (ORF)

[0209] В некоторых аспектах в описании предложены полинуклеотиды (например, РНК, например мРНК), которые включают нуклеотидную последовательность (например, ORF, например, мРНК), кодирующую один или более полипептидов IL12. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды кодируют полипептид IL-12, где полинуклеотиды включают одну ORF, кодирующую полипептид IL12B и полипептид IL12A. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию кодирует одну полипептидную цепь IL12, включающую полипептид IL12B и полипептид IL12A, которые слиты напрямую или с помощью линкера, где полипептид IL12B выбран из группы, состоящей из:

(i) полноразмерного полипептида IL12B (например, имеющего такую же или по существу такую же длину, как IL12B дикого типа);

(ii) функционального фрагмента полноразмерного полипептида IL12B (например, усеченной (например, с делецией С-концевой, N-концевой или внутренней областей) последовательности, более короткой, чем IL12B дикого типа; но при этом сохраняющей ферментативную активность IL12B);

(iii) их варианта (например, полноразмерных или усеченных белков IL12B, в которых одна или более аминокислот были заменены, например, вариантов, которые сохраняют полную или большую часть активности полипептида IL12B по сравнением с полипептидом IL12B дикого типа (такого как, например, V33I, V298F или любые другие природные или искусственные варианты, известные в уровне техники); и

(iv) слитого белка, включающего: (i) полноразмерный IL12B дикого типа, его функциональный фрагмент или вариант, и (ii) гетерологичный белок; и/или

где полипептид IL12A выбран из группы, состоящей из:

(v) полноразмерного полипептида IL12A (например, имеющего такую же или по существу такую же длину, как IL12A дикого типа);

(vi) функционального фрагмента полипептида полноразмерного IL12A (например, усеченной (например, с делецией С-концевой, N-концевой или внутренней областей) последовательности, более короткой, чем IL12A дикого типа; но при этом сохраняющей ферментативную активность IL12A);

(vii) их варианта (например, полноразмерных или усеченных белков IL12A, в которых одна или более аминокислот были заменены, например, вариантов, которые сохраняют полную или большую часть активности IL12A полипептида по сравнению с полипептидом wtIL12A (таких как природные или искусственные варианты, известные в уровне техники); и

(viii) слитого белка, включающего: (i) полноразмерный IL12A дикого типа, его функциональный фрагмент или вариант, и (ii) гетерологичный белок.

[0210] В других вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию кодирует две полипептидных цепи, первую цепь,

включающую полипептид IL12B, и вторую цепь, включающую полипептид IL12A, где полипептид IL12B выбран из группы, состоящей из:

(i) зрелого полипептида IL12B (например, имеющего такую же или по существу такую же длину, как IL12B дикого типа), с или без сигнального пептида;

(ii) функционального фрагмента любого зрелого полипептида IL12B (например, усеченной (например, с делецией С-концевой, N-концевой или внутренней областей) последовательности, более короткой, чем IL12B дикого типа; но при этом сохраняющей ферментативную активность IL12B);

(iii) их варианта (например, полноразмерных, зрелых или усеченных белков IL12B, в которых одна или более аминокислот были заменены, например, вариантов, которые сохраняют полную или большую часть активности IL12B полипептида по сравнению с полипептидом IL12B дикого типа (таких как, например, V33I, V298F или любые другие природные или искусственные варианты, известные в уровне техники); и

(iv) слитого белка, включающего: (i) зрелый IL12B дикого типа, его функциональный фрагмент или вариант, с или без сигнального пептида, и (ii) гетерологичный белок; и/или

где IL12A выбран из группы, состоящей из:

(v) зрелого полипептида IL12A (например, имеющего такую же или по существу такую же длину, как IL12A дикого типа), с или без сигнального пептида;

(vi) функционального фрагмента любого полипептида IL12A дикого типа (например, усеченной (например, с делецией С-концевой, N-концевой или внутренней областей) последовательности, более короткой, чем IL12A дикого типа; но при этом сохраняющей ферментативную активность IL12A);

(vii) их варианта (например, полноразмерных, зрелых или усеченных белков IL12A, в которых одна или более аминокислот были заменены, например, вариантов, которые сохраняют полную или большую часть активности IL12A полипептида по сравнению с референсной изоформой (таких как природные или искусственные варианты, известные в уровне техники); и

(viii) слитого белка, включающего: (i) зрелый IL12A дикого типа, его функциональный фрагмент или вариант, с или без сигнального пептида, и (ii) гетерологичный белок.

[0211] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию кодирует полипептид IL12 млекопитающего, такой как человеческий полипептид IL12, его функциональный фрагмент или вариант.

[0212] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию повышает уровни экспрессии белка IL12B и/или IL12A и/или поддающиеся обнаружению уровни ферментативной активности IL12 в клетках при введении в такие клетки, например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 100% по сравнению с уровнями экспрессии белка IL12B и/или IL12A и/или поддающимися обнаружению уровнями ферментативной активности IL12 в клетках до введения полинуклеотида согласно описанию. Уровни экспрессии белка IL12B и/или IL12A и/или ферментативная активность IL12 могут быть измерены с помощью способов, известных в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид вводят в клетки *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления

полинуклеотид вводят в клетки *in vivo*.

[0213] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включают нуклеотидную последовательность (например, ORF), которая кодирует человеческий IL12B и/или IL12A дикого типа (см. ФИГ. 1).

[0214] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает кодон-оптимизированную последовательность нуклеиновой кислоты, где открытая рамка считывания (ORF) кодон-оптимизированной нуклеиновой последовательности получена из последовательности IL12A и/или IL12B дикого типа.

[0215] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включают нуклеотидную последовательность, кодирующую IL12B и/или IL12A, имеющие полноразмерную последовательность человеческого IL12B и/или IL12A (т.е. включающие инициаторный метионин и сигнальные пептиды). В зрелом человеческом IL12B и/или IL12A инициаторный метионин и/или сигнальные пептиды могут удаляться с получением "зрелого IL12B" и/или "зрелого IL12A", включающих аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 3, соответственно. SEQ ID NO: 1 соответствует аминокислотам 23-328 в SEQ ID NO: 48, и SEQ ID NO: 3 соответствует аминокислотам 336-532 в SEQ ID NO: 48, соответственно. Принципы настоящего описания, направленные на полноразмерную последовательность человеческого IL12B и/или IL12A, также применимы к зрелой форме человеческого IL12B и/или IL12A, не содержащей инициаторного метионина и/или сигнального пептида. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включают нуклеотидную последовательность, кодирующую IL12B и/или IL12A, имеющие зрелую последовательность человеческого IL12B и/или IL12A. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую IL12B и/или IL12A, является оптимизированным по последовательности.

[0216] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включают нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую мутантный полипептид IL12B и/или IL12A. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно описанию включают ORF, кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, который включает по меньшей мере одну точечную мутацию, по меньшей мере две точечных мутации, по меньшей мере три мутации, по меньшей мере четыре мутации, по меньшей мере пять мутаций, по меньшей мере шесть мутаций, по меньшей мере семь мутаций, по меньшей мере восемь мутаций, по меньшей мере девять мутаций или по меньшей мере десять мутаций в последовательности IL12B и/или IL12A и сохраняет ферментативную активность IL12B и/или IL12A. В некоторых вариантах осуществления мутантный полипептид IL12B и/или IL12A обладает активностью IL12B и/или IL12A, которая составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100% от активности IL12B и/или IL12A соответствующего IL12B и/или IL12A дикого типа (т.е. такого же IL12B и/или IL12A, но без мутации(й)). В некоторых вариантах осуществления

полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию, включающий ORF, кодирующую мутантный полипептид IL12B и/или IL12A, является оптимизированным по последовательности.

[0217] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), которая кодирует полипептид IL12B и/или IL12A с мутациями, которые не изменяют ферментативную активность IL12B и/или IL12A. Такие мутантные полипептиды IL12B и/или IL12A могут быть указаны как функционально нейтральные. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает ORF, которая кодирует мутантный полипептид IL12B и/или IL12A, включающий одну или более функционально нейтральных точечных мутаций.

[0218] В некоторых вариантах осуществления мутантный полипептид IL12B и/или IL12A обладает более высокой ферментативной активностью IL12B и/или IL12A, чем соответствующий IL12B и/или IL12A дикого типа. В некоторых вариантах осуществления мутантный полипептид IL12B и/или IL12A обладает активностью IL12B и/или IL12A, которая по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 100% выше, чем активность соответствующего IL12B и/или IL12A дикого типа (т.е. такого же IL12B и/или IL12A, но без мутации(й)).

[0219] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включают нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую функциональный фрагмент IL12B и/или IL12A, например, где один или более фрагментов соответствуют полипептидной субпоследовательности полипептида IL12B и/или IL12A дикого типа и сохраняют ферментативную активность IL12B и/или IL12A. В некоторых вариантах осуществления фрагмент IL12B и/или IL12A обладает активностью IL12B и/или IL12A, которая составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100% от активности IL12 соответствующего полноразмерного IL12B и/или IL12A. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию, включающий ORF, кодирующую функциональный фрагмент IL12B и/или IL12A, является оптимизированным по последовательности.

[0220] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую фрагмент IL12B и/или IL12A, который обладает более высокой ферментативной активностью IL12B и/или IL12A, чем соответствующий полноразмерный IL12B и/или IL12A. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фрагмент IL12B и/или IL12A обладает активностью IL12B и/или IL12A, которая по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно

на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% выше, чем активность IL12B и/или IL12A соответствующего полноразмерного IL12B и/или IL12A.

[0221] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую фрагмент IL12B и/или IL12A, который является по меньшей мере приблизительно на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или на 25% более коротким, чем IL12B и/или IL12A дикого типа.

[0222] В других вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B, который обладает:

(i) по меньшей мере приблизительно 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_007, hIL12AB_010 или hIL12AB_012;

(ii) по меньшей мере приблизительно 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_018 или hIL12AB_019;

(iii) по меньшей мере приблизительно 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_008;

(iv) по меньшей мере приблизительно 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_005, hIL12AB_013 или hIL12AB_017, или нуклеотидами 70-987 hIL12AB_004;

(v) по меньшей мере приблизительно 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_001 или hIL12AB_009;

(vi) по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_012 или hIL12AB_005;

(vii) по меньшей мере приблизительно 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_022 или hIL12AB_038;

(viii) по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_024, hIL12AB_031, hIL12AB_032 или hIL12AB_036;

(ix) по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_021, hIL12AB_023, hIL12AB_025, hIL12AB_026, hIL12AB_027, hIL12AB_029, hIL12AB_030, hIL12AB_034, hIL12AB_039 или hIL12AB_040;

(x) по меньшей мере приблизительно 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_016, hIL12AB_035 или hIL12AB_037;

(xi) по меньшей мере приблизительно 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_011, hIL12AB_028 или hIL12AB_033;

(xii) по меньшей мере приблизительно 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_015;

(xiii) по меньшей мере приблизительно 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_020; или

(xiv) 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_006.

[0223] В других вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12A, который обладает:

(i) по меньшей мере приблизительно 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_010;

(ii) по меньшей мере приблизительно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_019;

(iii) по меньшей мере приблизительно 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_013;

(iv) по меньшей мере приблизительно 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_007 или hIL12AB_014;

(v) по меньшей мере приблизительно 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_002, hIL12AB_008;

(vi) по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_012 или hIL12AB_005;

(vii) по меньшей мере приблизительно 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_001 или hIL12AB_009, или нуклеотидами 1009-1589 hIL12AB_004;

(viii) по меньшей мере приблизительно 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_17;

(ix) по меньшей мере приблизительно 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_029 или hIL12AB_027;

(x) по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_039 или hIL12AB_040;

(xi) по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_036, hIL12AB_034, hIL12AB_016, hIL12AB_023, hIL12AB_030, hIL12AB_031, hIL12AB_025 или hIL12AB_035;

(xii) по меньшей мере приблизительно 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_021, hIL12AB_024, hIL12AB_032, hIL12AB_033, hIL12AB_037 или hIL12AB_022;

(xiii) по меньшей мере приблизительно 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_020, hIL12AB_026 или hIL12AB_038;

(xiv) по меньшей мере приблизительно 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_015, hIL12AB_011 или hIL12AB_028; или

(xv) приблизительно 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_003.

[0224] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает одну ORF, кодирующую IL12B и IL12A, где ORF включает последовательность, которая обладает:

(i) по меньшей мере приблизительно 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_007, hIL12AB_010 или hIL12AB_012;

(ii) по меньшей мере приблизительно 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_018 или hIL12AB_019;

(iii) по меньшей мере приблизительно 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_008;

(iv) по меньшей мере приблизительно 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_005, hIL12AB_013 или hIL12AB_017, или нуклеотидами 70-987 hIL12AB_004;

(v) по меньшей мере приблизительно 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_001 или hIL12AB_009;

(vi) по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_012 или hIL12AB_005;

(vii) по меньшей мере приблизительно 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_022 или hIL12AB_038;

(viii) по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_024, hIL12AB_031, hIL12AB_032 или hIL12AB_036;

(ix) по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_021, hIL12AB_023, hIL12AB_025, hIL12AB_026, hIL12AB_027, hIL12AB_029, hIL12AB_030, hIL12AB_034, hIL12AB_039 или hIL12AB_040;

(x) по меньшей мере приблизительно 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_016, hIL12AB_035 или hIL12AB_037;

(xi) по меньшей мере приблизительно 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_011, hIL12AB_028 или hIL12AB_033;

(xii) по меньшей мере приблизительно 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_015;

(xiii) по меньшей мере приблизительно 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%

идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_020; или

(xiv) приблизительно 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_006; и

последовательность, которая обладает:

(i) по меньшей мере приблизительно 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_010;

(ii) по меньшей мере приблизительно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_019;

(iii) по меньшей мере приблизительно 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_013;

(iv) по меньшей мере приблизительно 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_007 или hIL12AB_014;

(v) по меньшей мере приблизительно 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_002, hIL12AB_008;

(vi) по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_012 или hIL12AB_005;

(vii) по меньшей мере приблизительно 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_001 или hIL12AB_009, или нуклеотидами 1009-1599 hIL12AB_004;

(viii) по меньшей мере приблизительно 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_17;

(ix) по меньшей мере приблизительно 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_029 или hIL12AB_027;

(x) по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_039 или hIL12AB_040;

(xi) по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_036, hIL12AB_034, hIL12AB_016, hIL12AB_023, hIL12AB_030, hIL12AB_031, hIL12AB_025 или hIL12AB_035;

(xii) по меньшей мере приблизительно 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_021, hIL12AB_024, hIL12AB_032, hIL12AB_033, hIL12AB_037 или hIL12AB_022;

(xiii) по меньшей мере приблизительно 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_020, hIL12AB_026 или hIL12AB_038;

(xiv) по меньшей мере приблизительно 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_015, hIL12AB_011 или hIL12AB_028; или

(xv) приблизительно 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-

1596 hIL12AB_003.

[0225] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает первую ORF, кодирующую IL12B, и вторую ORF, кодирующую IL12A, или где первая ORF включает последовательность, которая обладает:

(i) по меньшей мере приблизительно 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_007, hIL12AB_010 или hIL12AB_012;

(ii) по меньшей мере приблизительно 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_018 или hIL12AB_019;

(iii) по меньшей мере приблизительно 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_008;

(iv) по меньшей мере приблизительно 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_005, hIL12AB_013 или hIL12AB_017, или нуклеотидами 70-987 hIL12AB_004;

(v) по меньшей мере приблизительно 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_001 или hIL12AB_009;

(vi) по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_012 или hIL12AB_005;

(vii) по меньшей мере приблизительно 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_022 или hIL12AB_038;

(viii) по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_024, hIL12AB_031, hIL12AB_032 или hIL12AB_036;

(ix) по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_021, hIL12AB_023, hIL12AB_025, hIL12AB_026, hIL12AB_027, hIL12AB_029, hIL12AB_030, hIL12AB_034, hIL12AB_039 или hIL12AB_040;

(x) по меньшей мере приблизительно 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_016, hIL12AB_035 или hIL12AB_037;

(xi) по меньшей мере приблизительно 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_011, hIL12AB_028 или hIL12AB_033;

(xii) по меньшей мере приблизительно 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_015;

(xiii) по меньшей мере приблизительно 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_020; или

(xiv) приблизительно 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 67-984 hIL12AB_006; и/или

где вторая ORF включает последовательность, которая обладает:

(i) по меньшей мере приблизительно 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%

идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_010;

(ii) по меньшей мере приблизительно 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_019;

(iii) по меньшей мере приблизительно 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_013;

(iv) по меньшей мере приблизительно 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_007 или hIL12AB_014;

(v) по меньшей мере приблизительно 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_002, hIL12AB_008;

(vi) по меньшей мере приблизительно 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_012 или hIL12AB_005;

(vii) по меньшей мере приблизительно 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_001 или hIL12AB_009, или нуклеотидами 1009-1599 hIL12AB_004;

(viii) по меньшей мере приблизительно 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_17;

(ix) по меньшей мере приблизительно 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_029 или hIL12AB_027;

(x) по меньшей мере приблизительно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_039 или hIL12AB_040;

(xi) по меньшей мере приблизительно 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_036, hIL12AB_034, hIL12AB_016, hIL12AB_023, hIL12AB_030, hIL12AB_031, hIL12AB_025 или hIL12AB_035;

(xii) по меньшей мере приблизительно 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_021, hIL12AB_024, hIL12AB_032, hIL12AB_033, hIL12AB_037 или hIL12AB_022;

(xiii) по меньшей мере приблизительно 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_020, hIL12AB_026 или hIL12AB_038;

(xiv) по меньшей мере приблизительно 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_015, hIL12AB_011 или hIL12AB_028; или

(xv) приблизительно 100% идентичностью последовательности с нуклеотидами 1006-1596 hIL12AB_003.

[0226] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидная последовательность включает ORF, включающую последовательность, представленную как hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 6) или нуклеотидная последовательность по меньшей мере приблизительно с 60%, 65%, 70%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100% идентичностью

последовательности с hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 6).

[0227] В одном варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность (например, первая ORF), кодирующая полипептид IL12B, и вторая нуклеотидная последовательность (например, вторая ORF), кодирующая полипептид IL12A, слиты напрямую или с помощью линкера. В другом варианте осуществления первая нуклеотидная последовательность (например, первая ORF), кодирующая полипептид IL12B, и вторая нуклеотидная последовательность (например, вторая ORF), кодирующая полипептид IL12A, не слиты друг с другом.

[0228] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую слитый полипептид IL12B-IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант), где нуклеотидная последовательность обладает по меньшей мере приблизительно 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-44. См. Таблицу 4.

[0229] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую слитый полипептид IL12B-IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант), где нуклеотидная последовательность обладает 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 70-95%, 80-95%, 70-85%, 75-90%, 80-95%, 70-75%, 75-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95% или 95-100% идентичностью последовательности с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-44. См. Таблицу 4.

[0230] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает от приблизительно 900 до приблизительно 100000 нуклеотидов (например, от 900 до 1000, от 900 до 1100, от 900 до 1200, от 900 до 1300, от 900 до 1400, от 900 до 1500, от 1000 до 1100, от 1000 до 1100, от 1000 до 1200, от 1000 до 1300, от 1000 до 1400, от 1000 до 1500, от 1083 до 1200, от 1083 до 1400, от 1083 до 1600, от 1083 до 1800, от 1083 до 2000, от 1083 до 3000, от 1083 до 5000, от 1083 до 7000, от 1083 до 10000, от 1083 до 25000, от 1083 до 50000, от 1083 до 70000 или от 1083 до 100000).

[0231] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую слитый полипептид IL12B-IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант), где длина нуклеотидной последовательности (например, ORF) составляет по меньшей мере 500 нуклеотидов (например, по меньшей мере, или больше чем приблизительно 500, 600, 700, 80, 900, 1000, 1050, 1083, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 20000, 30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000, 90000 или до и включая 100000 нуклеотидов).

[0232] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант),

дополнительно включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, которая является некодирующей, например, является участком связывания мкРНК.

[0233] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, которая является одноцепочечной или двухцепочечной.

[0234] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидом согласно описанию, включающим нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант), является ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидом согласно описанию является РНК. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию является или функционирует как матричная РНК (мРНК). В некоторых вариантах осуществления мРНК включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), которая кодирует по меньшей мере один полипептид IL12B и/или IL12A, и способна к трансляции с получением кодируемого полипептида IL12B и/или IL12A, *in vitro*, *in vivo*, *in situ* или *ex vivo*.

[0235] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) включает оптимизированную по последовательности нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант), где полинуклеотид включает по меньшей мере одно химически модифицированное нуклеиновое основание, например, 5-метоксиурацил. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид дополнительно включает участок связывания мкРНК, например, участок связывания мкРНК, который связывается с miR-122. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, раскрытый в настоящем документе, включен в лекарственную форму со средством доставки, например, соединением, имеющим Формулу (I), например, любым из Соединений 1-147 или любым из Соединений 1-232.

[0236] Полинуклеотиды (например, РНК, например мРНК) согласно описанию также могут включать нуклеотидные последовательности, которые кодируют дополнительные компоненты, которые облегчают транспорт кодируемых полипептидов в терапевтически релевантные участки. Одним таким компонентом, который способствует транспорту белка, является сигнальная последовательность или направляющая последовательность. Пептиды, кодируемые такими сигнальными последовательностями, известны под разными названиями, включая направляющие пептиды, транзитные пептиды и сигнальные пептиды. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), которая кодирует сигнальный пептид, функционально связанный с нуклеотидной последовательностью, которая кодирует полипептид IL12B и/или IL12A, описанные в настоящем документе.

[0237] В некоторых вариантах осуществления "сигнальная последовательность" или "сигнальный пептид" является полинуклеотидом или полипептидом, соответственно, который имеет длину от приблизительно 9-200 нуклеотидов (3-70 аминокислот), который необязательно включается в 5' (или N-концевой) участок кодирующей области или полипептида, соответственно. Добавление этих последовательностей приводит к транспорту кодируемого полипептида в нужный участок, такой как эндоплазматический

ретикулум или митохондрии, посредством одного или более направляющих путей. Некоторые сигнальные пептиды отщепляются от белка, например, при воздействии сигнальной пептидазы после транспорта белков в требуемый участок.

[0238] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, где нуклеотидная последовательность дополнительно включает 5' последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нативный сигнальный пептид. В другом варианте осуществления полинуклеотид согласно описанию включает нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, где нуклеотидная последовательность не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нативный сигнальный пептид.

[0239] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, где нуклеотидная последовательность дополнительно включает 5' последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую гетерологичный сигнальный пептид.

[0240] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид дополнительно включает последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую сигнальный пептид, который расположен на 5'-конце первой ORF.

[0241] В некоторых вариантах осуществления первая ORF включает последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую сигнальный пептид.

[0242] В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид является сигнальным пептидом человеческого IL12B.

[0243] В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид включает последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентичную аминокислотам 1-22 в SEQ ID NO: 48.

[0244] На основе представленных последовательностей РНК, средний специалист в данной области техники сумеет определить соответствующую последовательность ДНК (например, при преобразовании урацила в тимин). Аналогичным образом, на основе представленных последовательностей ДНК, средний специалист в данной области техники сумеет определить соответствующую последовательность РНК (например, при преобразовании тимина в урацил).

5. Химерные белки

[0245] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) может включать больше одной последовательности нуклеиновой кислоты (например, больше одной ORF), кодирующей один или более полипептидов, представляющих интерес. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно описанию включают одну ORF, кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, их функциональный фрагмент или вариант. Впрочем, в некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию может включать больше одной нуклеотидной последовательности, например, первую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B (первый представляющий интерес полипептид), его функциональный фрагмент или вариант, вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12A (второй представляющий интерес полипептид), его функциональный фрагмент или вариант, и третью нуклеотидную последовательность, экспрессирующую третий представляющий интерес полипептид

(например, полипептид, гетерологичный IL12). В одном варианте осуществления третий представляющий интерес полипептид может быть слит с полипептидом IL12B напрямую или с помощью линкера. В другом варианте осуществления третий представляющий интерес полипептид может быть слит с полипептидом IL12A напрямую или с помощью линкера. В других вариантах осуществления третий представляющий интерес полипептид может быть слит и с полипептидом IL12B, и с полипептидом IL12A, напрямую или с помощью линкера. В других вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию может включать больше трех нуклеотидных последовательностей, например, первую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B (первый представляющий интерес полипептид), его функциональный фрагмент или вариант, вторую нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12A (второй представляющий интерес полипептид), его функциональный фрагмент или вариант, третью нуклеотидную последовательность, экспрессирующую третий представляющий интерес полипептид, и четвертую нуклеотидную последовательность, экспрессирующую четвертый представляющий интерес полипептид. В других вариантах осуществления третий представляющий интерес полипептид слит с полипептидом IL12A напрямую или с помощью линкера, и четвертый представляющий интерес полипептид слит с полипептидом IL12B напрямую или с помощью линкера. В некоторых вариантах осуществления два или более представляющих интерес полипептидов могут быть генетически слиты, т.е. два или более полипептидов могут кодироваться одной и той же нуклеотидной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может включать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую линкер (например, пептидный линкер G_4S или другой линкер, известный в уровне техники) между двумя или более представляющими интерес полипептидами.

[0246] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) может включать две, три, четыре или более нуклеотидных последовательностей, каждая из которых экспрессирует представляющий интерес полипептид.

[0247] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) может включать первую последовательность нуклеиновой кислоты (например, первую ORF), кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты (например, вторую ORF), кодирующую второй представляющий интерес полипептид.

6. Линкер

[0248] В одном аспекте IL12B и/или IL12A могут быть слиты напрямую или с помощью линкера. В других вариантах осуществления IL12B и/или IL12A могут быть непосредственно слиты с помощью линкера с гетерологичным полипептидом. Линкеры, подходящие для слияния IL12B с IL12A или IL12B и/или IL12A с гетерологичным полипептидом, могут быть полипептидной (или пептидной) молекулой или неполипептидной молекулой.

[0249] Некоторые аспекты согласно настоящему описанию направлены на липидную наночастицу, включающую полинуклеотид, кодирующий человеческий полипептид IL12, где полинуклеотид включает ORF, кодирующую человеческий полипептид IL12B, функционально связанный с человеческим полипептидом IL12A. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12B функционально связан с полипептидом IL12A с помощью пептидного линкера. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL12B расположен на 5'-конце полипептида IL12A или пептидного линкера. В других

вариантах осуществления полипептид IL12A расположен на 5'-конце полипептида IL12B или пептидного линкера.

[0250] В некоторых вариантах осуществления линкер является пептидным линкером, включающим от одной аминокислоты до приблизительно 200 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер включает по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 27, по меньшей мере 28, по меньшей мере 29, по меньшей мере 30, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по меньшей мере 33, по меньшей мере 34, по меньшей мере 35, по меньшей мере 36, по меньшей мере 37, по меньшей мере 38, по меньшей мере 39 или по меньшей мере 40 аминокислот.

[0251] В некоторых вариантах осуществления линкер может быть GS (Gly/Ser) линкером, например, включающим $(G_nS)_m$, где n является целым числом от 1 до 20, и m является целым числом от 1 до 20. В некоторых вариантах осуществления Gly/Ser линкер включает $(G_nS)_m$ (SEQ ID NO: 203), где n является 1, 2 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20, и m является 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20. В некоторых вариантах осуществления GS линкер может включать $(GGGGS)_o$ (SEQ ID NO: 204), где o является целым числом от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления GS линкер может включать GGSGGGGSGG (SEQ ID NO: 205), GGSGGGGG (SEQ ID NO: 206) или GSGSGSGS (SEQ ID NO: 207). В некоторых вариантах осуществления Gly/Ser линкер включает $(G_nS)_m$, где n является 6, и m является 1.

[0252] В некоторых вариантах осуществления линкер, подходящий в рамках описания, может быть Gly-богатым линкером, например, включающим $(Gly)_p$ (SEQ ID NO: 208), где p является целым числом от 1 до 40. В некоторых вариантах осуществления Gly-богатый линкер может включать GGGGG, GGGGGG, GGGGGGG или GGGGGGGG.

[0253] В некоторых вариантах осуществления линкер, подходящий в рамках описания, может включать $(EAAAK)_q$ (SEQ ID NO: 209), где q является целым числом от 1 до 5. В одном варианте осуществления линкер, подходящий в рамках описания, может включать $(EAAAK)_3$.

[0254] Другие примеры линкеров включают, без ограничения перечисленными, GGGGSLVPRGSGGGGS (SEQ ID NO: 210), GSGSGS (SEQ ID NO: 211), GGGGSLVPRGSGGGG (SEQ ID NO: 212), GGSGGHMGSGG (SEQ ID NO: 213), GGSGGSGGSGG (SEQ ID NO: 214), GGSGG (SEQ ID NO: 215), GSGSGSGS (SEQ ID NO: 216), GGGSEGGGSEGGGSEGGG (SEQ ID NO: 217), AAGAATAA (SEQ ID NO: 218), GGSSG (SEQ ID NO: 219), GSGGGTGGGSG (SEQ ID NO: 220), GSGSGSGSGGSG (SEQ ID NO: 221), GSGGSGSGGSGGSG (SEQ ID NO: 222) и GSGGSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 223).

[0255] Нуклеотиды, кодирующие линкеры, могут быть сконструированы для слияния нуклеотидных последовательностей согласно настоящему описанию. На основе представленных последовательностей РНК, средний специалист в данной области сумеет определить соответствующую последовательность ДНК (например, при преобразовании урацила в тимин). Аналогичным образом, на основе представленных последовательностей ДНК, средний специалист в данной области сумеет определить соответствующую последовательность РНК (например, при преобразовании тимина

в урацил).

7. Оптимизация нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид IL12

[0256] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию является оптимизированным по последовательности. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую другой представляющий интерес полипептид, 5'-UTR, 3'-UTR, мкРНК, нуклеотидную последовательность, кодирующую линкер, или их любую комбинацию, которая является оптимизированной по последовательности.

[0257] Оптимизированная по последовательности нуклеотидная последовательность, например, кодон-оптимизированная последовательность мРНК, кодирующая полипептид IL12B и/или IL12A, является последовательностью, включающей по меньшей мере одну синонимичную замену нуклеинового основания по сравнению с референсной последовательностью (например, нуклеотидной последовательностью дикого типа, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A).

[0258] Оптимизированная по последовательности нуклеотидная последовательность может быть частично или полностью отличаться по последовательности от референсной последовательности. Например, референсная последовательность, кодирующая полисерин, единообразно кодируемый кодонами TCT, может быть оптимизирована по последовательности путем замены 100% ее нуклеиновых оснований (для каждого кодона, T в положении 1 заменяют на A, C в положении 2 заменяют на G и T в положении 3 заменяют на C) с получением последовательности, кодирующей полисерин, который единообразно кодируется кодонами AGC. Процент идентичности последовательности, полученный при глобальном парном выравнивании референсной полисериновой последовательности нуклеиновой кислоты и оптимизированной по последовательности полисериновой последовательности нуклеиновой кислоты, составит 0%. Однако белковые продукты обеих последовательностей будут на 100% идентичными.

[0259] Некоторые способы оптимизации последовательности (также иногда называемой оптимизацией кодонов) известны в уровне техники (и более подробно обсуждаются ниже) и могут применяться для получения одного или более требуемых результатов. Эти результаты могут включать, например, сравнение частоты кодонов в некоторых тканях-мишенях и/или организмах-хозяевах для обоеспечения правильного фолдинга; изменение G/C состава с целью увеличения стабильности мРНК или уменьшения образования вторичных структур; максимальное уменьшение тандемно повторяющихся кодонов или повторяющихся оснований, которые могут ухудшать генную конструкцию или экспрессию; подбор областей контроля транскрипции и трансляции; вставку или удаление последовательностей транспорта белка; удаление/добавление сайтов посттрансляционной модификации в кодируемом белке (например, сайтов гликозилирования); добавление, удаление или перетасовку белковых доменов; вставку или удаление сайтов рестрикции; модификацию участков связывания рибосомы и сайтов деградации мРНК; регуляцию скорости трансляции, чтобы разные домены белка могли правильно сворачиваться; и/или уменьшение или удаление проблемных вторичных структур в полинуклеотиде. Средства алгоритмы и сервисы для оптимизации последовательностей известны в уровне техники, неограничивающие примеры включают сервисы GeneArt (Life Technologies), DNA2.0 (Menlo Park CA) и/или собственные способы.

[0260] Варианты кодонов для каждой аминокислоты приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Варианты кодонов		
Аминокислота	Однобуквенный код	Варианты кодонов
Изолейцин	I	ATT, ATC, ATA
Лейцин	L	CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG
Валин	V	GTT, GTC, GTA, GTG
Фенилаланин	F	TTT, TTC
Метионин	M	ATG
Цистеин	C	TGT, TGC
Аланин	A	GCT, GCC, GCA, GCG
Глицин	G	GGT, GGC, GGA, GGG
Пролин	P	CCT, CCC, CCA, CCG
Треонин	T	ACT, ACC, ACA, ACG
Серин	S	TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC
Тирозин	Y	TAT, TAC
Триптофан	W	TGG
Глутамин	Q	CAA, CAG
Аспарагин	N	AAT, AAC
Гистидин	H	CAT, CAC
Глутаминовая кислота	E	GAA, GAG
Аспарагиновая кислота	D	GAT, GAC
Лизин	K	AAA, AAG
Аргинин	R	CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
Селеноцистеин	Sec	UGA в мРНК в присутствии элемента вставки селеноцистеина (SECIS)
Стоп-кодоны	Stop	TAA, TAG, TGA

[0261] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает оптимизированную по последовательности нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, его функциональный фрагмент или вариант, где полипептид IL12B и/или IL12A, его функциональный фрагмент или вариант, кодируемый оптимизированной по последовательности нуклеотидной последовательностью, обладает улучшенными свойствами (например, по сравнению с полипептидом IL12B и/или IL12A, его функциональным фрагментом или вариантом, кодируемым референсной нуклеотидной последовательностью, которая не является оптимизированной по последовательности), например, улучшенными свойствами, связанными с эффективностью экспрессии после введения *in vivo*. Такие свойства включают, без ограничения перечисленными, повышение стабильности нуклеиновой кислоты (например, стабильности мРНК), повышение эффективности трансляции в ткани-мишени, уменьшение количества экспрессированных усеченных белков, улучшение фолдинга или предотвращение неправильного фолдинга экспрессированных белков, уменьшение токсичности экспрессируемых продуктов, уменьшение гибели клеток, вызванной экспрессированными продуктами, увеличение и/или уменьшение агрегации белков.

[0262] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по последовательности нуклеотидная последовательность является кодон-оптимизированной для экспрессии у людей, обладает структурными и/или химическими свойствами, которые устраняют одну или более проблем, известных в данной области, например, свойствами, которые полезны для оптимизации изготовления лекарственной формы и доставки терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот, с сохранением структурной и функциональной целостности; преодоление порога экспрессии; улучшение скорости экспрессии; периода полувыведения и/или концентрации белка; оптимизация локализации белка; и предотвращение нежелательных биологических

реакций, таких как иммунный ответ и/или пути деградации.

[0263] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно описанию включают нуклеотидную последовательность (например, нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую дополнительный полипептид, представляющий интерес, 5'-UTR, 3'-UTR, микроРНК, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую линкер, или их любую комбинацию), которая оптимизирована по последовательности согласно способу, включающему:

(i) замену по меньшей мере одного кодона в референсной нуклеотидной последовательности (например, ORF, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A) альтернативным кодоном для увеличения или уменьшения содержания уридина с получением уридин-модифицированной последовательности;

(ii) замену по меньшей мере одного кодона в референсной нуклеотидной последовательности (например, ORF, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A) альтернативным кодоном, имеющим более высокую частоту использования в наборе синонимичных кодонов;

(iii) замену по меньшей мере одного кодона в референсной нуклеотидной последовательности (например, ORF, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A) альтернативным кодоном для увеличения содержания G/C; или

(iv) комбинацию этого.

[0264] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по последовательности нуклеотидная последовательность (например, ORF, кодирующая полипептид IL12B и/или IL12A) обладает по меньшей мере одним улучшенным свойством по сравнению с референсной нуклеотидной последовательностью.

[0265] В некоторых вариантах осуществления способ оптимизации последовательности является мультипараметрическим и включает один, два, три, четыре или более способов, раскрытых в настоящем документе, и/или другие способы оптимизации, известные в уровне техники.

[0266] Элементы, которые можно считать полезными в некоторых вариантах осуществления описания, могут кодироваться областями или в областях полинуклеотида, при этом такие области могут присутствовать перед (5'), после (3') или внутри области, которая кодирует полипептид IL12B и/или IL12A. Эти области могут быть включены в полинуклеотид до и/или после оптимизации последовательности области, кодирующей белок, или открытой рамки считывания (ORF). Примеры таких элементов включают, без ограничения перечисленными, нетранслируемые области (UTR), последовательности микроРНК, последовательности Козак, олиго(dT) последовательности, поли(A)-хвост и детектируемые метки и могут включать сайты множественного клонирования, которые могут содержать сайт *Xba*I.

[0267] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает 5'-UTR, 3'-UTR и/или участок связывания мкРНК. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает две или более 5'-UTR и/или 3'-UTR, которые могут быть одинаковыми или разными последовательностями. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает два или более участков связывания мкРНК, которые могут быть одинаковыми или разными последовательностями. Любая часть 5'-UTR, 3'-UTR и/или участка связывания мкРНК, в том числе ни одна, может быть оптимизирована по последовательности и может независимо содержать одну или более различных структурных или химических модификаций, до и/или после оптимизации последовательности.

[0268] В некоторых вариантах осуществления, после оптимизации, полинуклеотид восстанавливают и трансформируют в вектор такой как, без ограничения перечисленными, плазмиды, вирусы, космиды и искусственные хромосомы. Например, оптимизированный полинуклеотид может быть восстановлен и трансформирован в химически компетентные *E. coli*, дрожжи, нейроспору, кукурузу, дрозофилу и т.д., в которых структуры наподобие высококопийных плазмид или хромосом введены с помощью способов, описанных в настоящем документе.

8. Оптимизированные нуклеотидные последовательности, кодирующие полипептиды IL12

[0269] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает оптимизированную по последовательности нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, раскрытый в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, где ORF была оптимизирована по последовательности.

[0270] Примеры оптимизированных по последовательности нуклеотидных последовательностей, кодирующих человеческий IL12B и/или IL12A, показаны в Таблицах 4A-4D. В некоторых вариантах осуществления оптимизированные последовательности IL12B и/или IL12A в Таблице 4A-4D, их фрагменты и варианты используются для практического осуществления способов, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления оптимизированные последовательности IL12B и/или IL12A в Таблице 4A-4D, их фрагменты и варианты объединены с или являются альтернативами последовательностям дикого типа, раскрытым на Фигуре 1. На основе представленных последовательностей РНК, средний специалист в данной области сумеет определить соответствующую последовательность ДНК (например, при преобразовании урацила в тимин). Аналогичным образом, на основе представленных последовательностей ДНК, средний специалист в данной области сумеет определить соответствующую последовательность РНК (например, при преобразовании тимина в урацил).

Таблица 4A: Оптимизированные последовательности открытых рамок считывания для человеческого IL12

> hIL12AB_001 (SEQ ID NO: 5)

ATGTGTCACCAGCAGCTGGTCATTAGCTGGTTTAGCCTTGTGTTCCTGGCCTCCCCCCTTGTCGCTATTTGGGAGCTCAAGAAG
GACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCAGACGCGCCCCGGAGAGATGGTAGTTCTGACCTGTGATACCCCAGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACTCTGGACCAAAGCAGCGAGGTTTTGGGCTCAGGGAAAACGCTGACCATCCAGGTGAAGGAATTCGG
CGACGCCGGACAGTACACCTGCCATAAGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCATTCCCTTCTTCTGCTGCACAAGAAAGAGGACGGC
ATCTGGTCTACCGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCG
GCAGGTTCACTTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGTACAGACCTGACTTTTAGTGTAAAAAGCTCCAGAGGCTCGTCCGATCCC
CAAGGGGTGACCTGCGGCGCAGCCACTCTGAGCGCTGAGCGCGTGCGCGGTGACAATAAAGAGTACGAGTACAGCGTTGAG
TGTCAAGAAGACAGCGCTTGCCCTGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCTATCGAGGTGATGGTTGACGCAGTGCACAAGCTTAAGT
ACGAGAATTACACCAGCTCATTCTTCATTAGAGATATAATCAAGCCTGACCCACCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCACTGAA
AAACTCACGGCAGGTCGAAGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACTCCTCATTCCTATTTCTCTCTTACATTCTGCG
TCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAAAAGAAGGATCGAGTCTTCACCGACAAAACAAGCGCGACCGTGATTTGCAGGA
AGAACGCCAGCATCTCCGTCAGAGCCCAGGATAGATACTATAGTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTTCCGG
CGGCGGGGGCGGGGGCAGCCGAAACTTGCCTGTCGCTACCCCGGACCCTGGAATGTTTCCGTGTCTGCACCACAGCCAGAAC
CTGCTGAGAGCCGTGTCGAATATGCTCCAGAAGGCCCGGCAGACCCTTGAGTTCTACCCCTGTACCAGCGAAGAGATCGATC
ATGAGGACATCACGAAAGACAAGACTTCCACCGTCGAGGCTTGTCTCCCGCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAA
TAGCCGGGAGACATCTTTCATCACGAATGGTAGCTGTCTGGCCAGCAGGAAAACTTCCTTCATGATGGCTCTCTGCCTGAGCT
CTATCTATGAAGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTTAAGACTATGAACGCCAAACTCCTGATGGACCCAAAAAGGCAAAT
CTTTCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATAGACGAGCTGATGCAGGCACTGAACTTCAACAGCGAGACAGTGCCACAGAAA
TCCAGCCTGGAGGAGCCTGACTTTTACAAAACTAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCCTTTAGAATCCGTGCCGTGAC
TATCGACAGGGTGATGTCATACCTCAACGCTTCA

> hIL12AB_002(SEQ ID NO: 6)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTC
GGCGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGAC
GGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTAC
AGCGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCG
ACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCG
TGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGC

TGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCC
CCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACC
TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGACAGAGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATC
TGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAGGACAGATACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCC
TGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACA
GCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGA
GATCGACCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAG
CTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTG
TGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCA
AGAGACAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGT
GCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATC
AGAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_003(SEQ ID NO: 7)

ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAA
GATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGA
TGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGA
GATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAA
TTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGG
ACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCC
AAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGT
GCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGTA
TGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAG
AATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGT
TCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAA
AAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGC
GGAGGGGGCGGAGGGAGCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACC
TGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTTTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCAT
GAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATT
CCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGT
ATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCT
TTTTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCC
TCCCTTGAAGAACCGGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTAT
TGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCC

> hIL12AB_004 (SEQ ID NO: 8)

ATGGGCTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAAGATGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACGCCAGAA
GAAGATGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAA
TTTGGGGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAG
ATGGCATCTGGAGCACAGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTA
CAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGCAGCTCAG
ACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGGGACAACAAGGAATATGAATACTCGG
TGGAATGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATT
AAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCC
CTGAAGAACAGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCAGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCT
TCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACAGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTG
CAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGC
AGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCC
AAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATA
GACCATGAAGACATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAATGAATCCTGCC
TCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCT
GAGCAGCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGAGA
CAAATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCA
GAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCG
GTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGC

> hIL12AB_005 (SEQ ID NO: 9)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGATGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAA
GATGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTG
GGGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATG
GCATCTGGAGCACAGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAG
TGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGCAGCTCAGACC
CCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGGGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTGG
AATGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAA
ATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTG
AAGAACAGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCAGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCT
GTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACAGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCA
GGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAG
TGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCCAA
AATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATAGA
CCATGAAGACATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAATGAATCCTGCCTC
AACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGA
GCAGCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGAGACA
AATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCAGA
AGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTC
ACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGC

> hIL12AB_006 (SEQ ID NO: 10)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTC
GGGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGAC
GGCATCTGGAGCACAGATATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTAC
AGCGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGACTTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCG
ACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCG

TGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGC
TGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAGCCCGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCC
CCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACC
TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAGGACAGAGTGTTCACAGATAAGACCAGCGCCACCGTGATC
TGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAGGACAGATACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCC
TGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACA
GCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGA
GATCGACCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAATGAAAG
CTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTG
TGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCA
AGAGACAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGT
GCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATC
AGAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_007 (SEQ ID NO: 11)

ATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTCTCTCTTGTCTTCCTTGCTTCTCCTCTTGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAG
GATGTTTATGTTGTGGAGTTGGACTGGTACCCTGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACTCCTGAGGAGGA
TGGCATCACCTGGACTTTGGACCAGTCTTCTGAGGTTCTTGGCAGTGGAAAAACTCTTACTATTCAGGTGAAGGAGTTTGGAG
ATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGTGGTGAAGTTCTCAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAGGAGGATGGCATC
TGGTCTACTGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACTTTCCTTCGTTGTGAAGCCAAGAACTACAGTGGTC
GTTTCACCTGCTGGTGGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTTCTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACCCTCAGGG
TGTCACCTGTGGGGCTGCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTGCGTGGGGACAACAAGGAGTATGAATACTCGGTGGAGTGCCAGG
AGGACTCTGCCTGCCCTGCTGCTGAGGAGTCTCTTCCTATTGAGGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGTTAAAATATGAAAAC
TACACTTCTTCTTTCTTCATTCGTGACATTATAAAACCTGACCCTCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGT
CAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCTGACACGTGGTCTACTCCTCACTCCTACTTCTCTCTTACTTTCTGTGTCCAGGTGCAG
GGCAAGTCCAAGCGTGAGAAGAAGGACCGTGTCTTCACTGACAAGACTTCTGCTACTGTCATCTGCAGGAAGAATGCATCCA
TCTCTGTGCGTGCTCAGGACCGTTACTACAGCTCTTCCTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCCTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCG
GCAGCAGAAATCTTCCTGTGGCTACTCCTGACCCTGGCATGTTCCCCTGCCTTCACCACTCGCAGAACCTTCTTCGTGCTGTGA
GCAACATGCTTCAGAAGGCTCGTCAGACTTTAGAATTCTACCCCTGCACTTCTGAGGAGATTGACCATGAAGACATCACCAAG
GACAAGACTTCTACTGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGCTTAAATTCTCGTGAGACTTCTTTC
ATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCCTCGCGCAAGACTTCTTTCATGATGGCTCTTTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGACTTAAAA
ATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTCATGGACCCCAAGCGTCAGATATTTTTGGACCAGAACATGC
TTGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAGGCTTTAAACTTCAACTCTGAGACTGTGCCTCAGAAGTCTTCTTTAGAAGAGCCTGACT
TCTACAAGACCAAGATAAAACTTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGCATCCGTGCTGTGACTATTGACCGTGTGATGTCCTACT
TAAATGCTTCT

> hIL12AB_008 (SEQ ID NO: 12)

ATGTGTCATCAACAACTCGTGATTAGCTGGTTCAGTCTCGTGTTCCTGGCCTCTCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTTAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCCGATGCTCCTGGCGAGATGGTGGTGCTAACCTGCGATACCCCCGAGGAG
GACGGGATCACTTGGACCCTGGATCAGAGTAGCGAAGTCCTGGGCTCTGGCAAGACACTCACAATCCAGGTGAAGGAATTCG
GAGACGCTGGTCAGTACACTTGCCACAAGGGGGGTGAAGTGCTGTCTCACAGCCTGCTGTTACTGCACAAGAAGGAGGATGG
GATCTGGTCAACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCTTTCTGAGGTGTGAAGCTAAGAACTATTCC
GGAAGATTCACTTGCTGGTGGTTGACCACAATCAGCACTGACCTGACCTTTTCCGTGAAGTCCAGCAGAGGAAGCAGCGATC
CTCAGGGCGTAACGTGCGGCGCGGCTACCCTGTCAGCTGAGCGGGTTAGAGGCGACAACAAAGAGTATGAGTACTCCGTGGA
GTGTCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCAGCCGAGGAGAGTCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCTGTCCATAAGTTAAAA
TACGAAAATTACACAAGTTCCTTTTTCATCCGCGATATTATCAAACCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAA
GAATAGCCGACAGGTGGAAGTCTCTTGGGAGTATCCTGACACCTGGTCCACGCCTCACAGCTACTTTAGTCTGACTTTCTGTG
TCCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAGGATAGAGTGTTTACTGACAAGACATCTGCTACAGTCATCTGCAGAA
AGAACGCCAGTATCTCAGTGAGGGCGCAGGACAGATACTACAGTAGTAGCTGGAGCGAATGGGCTAGCGTGCCCTGTTCAGG
GGGCGGCGGAGGGGGCTCCAGGAATCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCTGGGATGTTCCCTTGCCTCCATCACTCACAGAAC
CTGCTCAGAGCAGTGAGCAACATGCTCCAAAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCTTGTACTTCAGAAGAGATCGATC
ACGAAGACATAACAAAGGATAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCTCTAGAACTCACAAAGAATGAAAGCTGTCTGAA
TTCCAGGGAAACCTCCTTCATTACTAACGGAAGCTGTCTCGCATCTCGCAAAACATCATTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCTTC
TATCTATGAAGATCTCAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAAACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGACAGATC
TTCCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTGATCGATGAGCTGATGCAAGCCTTGAACTTCAACTCAGAGACAGTGCCGCAAAAGT
CCTCGTTGGAGGAACCAGATTTTTACAAAACCAAAATCAAGCTGTGTATCCTTCTTCACGCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACT
ATCGACCGGGTGATGTCATACCTGAATGCTTCC

> hIL12AB_009 (SEQ ID NO: 13)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTTAGCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGATGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGCGACACGCCAGAAGAA
GATGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAAGTACTGGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTT
GGCGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTACTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGAT
GGCATCTGGAGCACCGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCGAAGAACTACA
GTGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGTAGCTCAGAC
CCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGCGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTG
GAATGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTGCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAA
AATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAGCCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCT
GAAGAACAGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCAGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTC
TGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACCGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGC
AGGAAGAATGCAAGCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCA
GTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCCA
AAATTTATTACGAGCTGTTAGCAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATA
GACCATGAAGACATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAACGAGAGCTGCC
TCAATAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCT
GAGCAGCATCTATGAAGATCTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGAGA
CAAATATTCCTCGACCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCA
GAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCG
GTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGC

> hIL12AB_010 (SEQ ID NO: 14)

ATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTCGCTTCTCCTCTTGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAA
GATGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGCGACACTCCTGAAGAAGA
TGGCATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCAGCGAAGTTTTAGGCTCTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGC
GACGCTGGCCAGTACACGTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTTTAAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCA
TCTGGAGTACGGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAAACCTTCCTCCGCTGTGAAGCTAAGAACTACAGTGG
TCGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTTCTCTGTAAAATCAAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCA

AGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCAGCGCTGAAAGAGTTCGAGGCGACAACAAGGAATATGAATATTCTGTGGAATGT
CAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGACGCTGTTCACAAATTAAAATATG
AAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTCGTGACATCATCAAACCAGACCCTCCTAAGAACCTTCAGTTAAAACCGCTGAAGAAC
AGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCGGACACGTGGAGTACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACA
AGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCCGTAAGAA
CGCTTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCG
GCGGCGGCGGCAGCCGCAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCGCAAAATCTTCTT
CGTGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCGAGACAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATAGACCATGAAGA
CATCACCAAGGACAAAACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAACTTACTAAGAACGAAAGTTGCCTTAACAGCCGT
GAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCTAGCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTA
TGAAGATCTTAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAGAGACAAATATTCCTC
GACCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTT
AGAAGAACCGGACTTCTACAAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGCATCCGTGCTGTCACCATTGACC
GTGTCATGTCCTACTTAAATGCTTCT

> hIL12AB_011 (SEQ ID NO: 15)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCGCCGGGGGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACGCCGGAGGA
GGACGGGATCACGTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACGCTGACGATCCAGGTGAAGGAGTT
CGGGGACGCGGGGCAGTACACGTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGA
CGGGATCTGGAGCACGGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGCGAGGCGAAGAACTA
CAGCGGGAGGTTCACGTGCTGGTGGCTGACGACGATCAGCACGGACCTGACGTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAG
CGACCCGCAGGGGGTGACGTGCGGGGCGGCGACGCTGAGCGCGGAGAGGGTGAGGGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACA
GCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCGTGCCCGGCGGCGGAGGAGAGCCTGCCGATCGAGGTGATGGTGGACGCGGTGCACA
AGCTGAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCGGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAA
GCCGCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCGGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCT
GACGTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACGGACAAGACGAGCGCGACGG
TGATCTGCAGGAAGAACGCGAGCATCAGCGTGAGGGCGCAGGACAGGTACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCG
TGCCGTGCAGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGAGCAGGAACCTGCCGGTGGCGACGCCGGACCCGGGGATGTTCCCGTGCCTGC
ACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCGGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCGAGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCGTGCACGA
GCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACGAAGGACAAGACGAGCACGGTGGAGGCGTGCCTGCCGCTGGAGCTGACGAAGA
ACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGGGAGACGAGCTTCATCACGAACGGGAGCTGCCTGGCGAGCAGGAAGACGAGCTTCATGA
TGGCGCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACGATGAACGCGAAGCTGCTGAT
GGACCCGAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGC
GAGACGGTGCCGCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCGGACTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCG
TTCAGGATCAGGGCGGTGACGATCGACAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCGAGC

> hIL12AB_012 (SEQ ID NO: 16)

ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATTTGGGAACTCAAGAA
GGACGTGTATGTAGTGGAACTCGACTGGTACCCTGACGCCCCAGGCGAAATGGTGGTCTTAACCTGCGACACCCCTGAGGAG
GACGGAATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCTCCGAGGTCCTCGGCAGTGGCAAGACCCTGACCATACAGGTGAAAGAATTTG
GAGACGCAGGGCAATACACATGTCACAAGGGCGGGGAGGTTCTTTCTCACTCCCTTCTGCTTCTACATAAAAAGGAAGACGG
AATTTGGTCTACCGACATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCTAAGAATAAAACCTTCTTACGCTGTGAAGCTAAAAACTACAGC
GGCAGATTCACTTGCTGGTGGCTCACCACCATTTCTACCGACCTGACCTTCTCGGTGAAGTCTTCAAGGGGCTCTAGTGATCC
ACAGGGAGTGACATGCGGGGCCGCCACACTGAGCGCTGAACGGGTGAGGGGCGATAACAAGGAGTATGAATACTCTGTCGA
GTGTCAGGAGGATTCAGCTTGTCCCGCAGCTGAAGAGTCACTCCCCATAGAGGTTATGGTCGATGCTGTGCATAAACTGAAGT
ACGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTCGGGACATTATAAAACCTGACCCCCCCAAGAACCTGCAACTTAAACCCCTGAA
AAACTCTCGGCAGGTCGAAGTTAGCTGGGAGTACCCTGATACTTGGTCCACCCCCCACTCGTACTTCTCACTGACTTTCTGTGT
GCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAAGATCGTGTATTCACAGACAAGACCTCTGCCACCGTGATCTGCAGAAA
AAACGCTTCCATCAGTGTCAGAGCCCAAGACCGGTACTATAGTAGTAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGTGTCCCCTGCTCTGGC
GGCGGAGGGGGCGGCTCTCGAAACCTCCCCGTCGCTACCCCTGATCCAGGAATGTTCCCTTGCCTGCATCACTCACAGAATCT
GCTGAGAGCGGTCAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAAACACTGGAGTTTTATCCTTGTACCTCAGAGGAGATCGACCAC
GAGGATATTACCAAGGACAAGACCAGCACGGTGGAGGCCTGCTTGCCCCTGGAACTGACAAAGAATGAATCCTGCCTTAATA
GCCGTGAGACCTCTTTTATAACAACGGATCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCCTCA
ATCTACGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAATTTAAAACTATGAACGCCAAGCTGTTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCT
TTCTGGATCAAAATATGCTGGCTGTGATCGACGAACTGATGCAGGCCCTCAACTTTAACAGCGAGACCGTGCCACAAAAGAG
CAGTCTTGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTTCATGCCTTCAGGATAAGAGCTGTCACCA
TCGACAGAGTCATGAGTTACCTGAATGCATCC

> hIL12AB_013 (SEQ ID NO: 17)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCTCCTGGTTCAGTCTTGTCTTCCTGGCCTCGCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGATGTTTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAA
GATGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGTGAAGTTCTTGGAAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTG
GAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTATTATTACTTCACAAGAAAGAAGATGG
CATCTGGTCCACGGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAAAATAAAACATTTCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGT
GGTCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCTCCACAGACCTCACCTTCAGTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTTCTGACCC
CCAAGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCTCTGCAGAAAGAGTTCGAGGGGACAACAAAGAATATGAGTACTCGGTGGAA
TGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATA
TGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAACCTGACCCGCCCAAGAACTTACAGCTGAAGCCGCTGAAA
AACAGCAGACAAGTAGAAGTTTCCTGGGAGTACCCGGACACCTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCTCCCTCACCTTCTGTGT
ACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACGGACAAAACATCAGCCACGGTCATCTGCAGGAA
AAATGCCAGCATCTCGGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGT
GGTGGGGGTGGTGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACTCCAGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAAATTT
ACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATTGACCATG
AAGACATCACAAAAGATAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTCTTCCTTTAGAGCTGACCAAAAATGAATCCTGCCTCAACAG
CAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTCAGCTCCA
TCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAGAGGCAGATATT
TTTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACAGTGAGACTGTACCTCAAAAAAGCA
GCCTTGAAGAGCCGGACTTCTACAAAACCAAGATCAAACTCTGCATTTTACTTCATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATT
GACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCTCG

> hIL12AB_014 (SEQ ID NO: 18)

ATGTGCCACCAGCAGCTTGTGATTTCTTGGTTCTCTCTTGTGTTCCTTGCTTCTCCTCTTGTGGCTATTTGGGAGTTAAAAAAGG
ACGTGTACGTGGTGGAGCTTGACTGGTACCCTGATGCTCCTGGCGAGATGGTGGTGCTTACTTGTGACACTCCTGAGGAGGAC
GGCATTACTTGGACTCTTGACCAGTCTTCTGAGGTGCTTGGCTCTGGCAAGACTCTTACTATTCAGGTGAAGGAGTTCGGGGA
TGCTGGCCAGTACACTTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTTTCTCACTCTCTTCTTCTTCTCACAAGAAGGAGGACGGCATTT
GGTCTACTGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACTTTCCTTCGTTGCGAGGCCAAGAACTACTCTGGCCG

TTTCACTTGCTGGTGGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTTCTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACCCTCAGGGC
GTGACTTGTGGGGCTGCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTGCGTGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACTCTGTGGAGTGCCAGGA
GGACTCTGCTTGCCCTGCTGCTGAGGAGTCTCTTCCTATTGAGGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGTTAAAAATACGAGAACT
ACACTTCTTCTTTCTTCATTCGTGACATTATTAAGCCTGACCCTCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGTC
AGGTGGAGGTGTCTTGGGAGTACCCTGACACTTGGTCTACTCCTCACTCTTACTTCTCTCTTACTTTCTGCGTGCAGGTGCAGG
GCAAGTCTAAGCGTGAGAAGAAGGACCGTGTGTTCACTGACAAGACTTCTGCTACTGTGATTTGCAGGAAGAATGCATCTATT
TCTGTGCGTGCTCAGGACCGTTACTACTCTTCTTCTTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCTTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGC
TCTAGAAATCTTCCTGTGGCTACTCCTGACCCTGGCATGTTCCCTTGCCTTCACCACTCTCAGAACCTTCTTCGTGCTGTGAGC
AACATGCTTCAGAAGGCTCGTCAGACTCTTGAGTTCTACCCTTGCACTTCTGAGGAGATTGACCACGAGGACATCACCAAGGA
CAAGACTTCTACTGTGGAGGCTTGCCTTCCTCTTGAGCTTACCAAGAATGAATCTTGCTTAAATTCTCGTGAGACTTCTTTCAT
CACCAACGGCTCTTGCCTTGCCTCGCGCAAGACTTCTTTCATGATGGCTCTTTGCCTTTCTTCTATTTACGAGGACTTAAAAAT
GTACCAGGTGGAGTTCAAGACTATGAATGCAAAGCTTCTTATGGACCCCAAGCGTCAGATTTTCCTTGACCAGAACATGCTTG
CTGTGATTGACGAGCTTATGCAGGCTTTAAATTTCAACTCTGAGACTGTGCCTCAGAAGTCTTCTCTTGAGGAGCCTGACTTCT
ACAAGACCAAGATTAAGCTTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGTATTCGTGCTGTGACTATTGACCGTGTGATGTCTTACTTAA
ATGCTTCT

> hIL12AB_015 (SEQ ID NO: 19)

ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATATGGGAACTGAAGAA
AGATGTGTATGTGGTAGAACTGGATTGGTATCCGGATGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAAGAA
GATGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTGAAAGAGTTTG
GCGATGCCGGCCAGTACACCTGTCACAAGGCGGCGAGGTGCTAAGCCATTCGCTGCTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGATGG
CATCTGGAGCACCGATATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATAGC
GGCCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACCATCAGCACCGATCTGACCTTCAGCGTGAAAAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACC
CCCAAGGCGTGACGTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTATGAGTACAGCGTGG
AGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGA
AGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAACCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCT
GAAGAATAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTC
TGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTGTTCACGGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGC
AGAAAAAATGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAGGACAGATACTATAGCAGCAGCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGC
AGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCC
AAAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAAACCCTGGAATTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGAT
CGATCATGAAGATATCACCAAGATAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTGGAACTGACCAAGAATGAGAGCTGC
CTAAATAGCAGAGAGACCAGCTTCATAACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCC
TGAGCAGCATCTATGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGAG
ACAGATCTTTCTGGATCAAAACATGCTGGCCGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACCGTGCCCC
AAAAAAGCAGCCTGGAAGAACCGGATTTTTATAAAACCAAAATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCCTTCAGAATCAGAGC
CGTGACCATCGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_016 (SEQ ID NO: 20)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCAGCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGATGTTTATGTTGTGGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCCCCTGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCAGAAGAG
GATGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCAGAAGTGCTGGGCAGTGGAAAAACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTTG
GAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGTGGTGAAGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGG
CATCTGGAGCACAGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTTCGCTGTGAAGCCAAGAACTACAGT
GGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCTCAGACC
CCCAGGGTGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCGGAGAGAGTTCGAGGGGACAACAAGGAGTATGAATACTCGGTGG
AGTGCCAGGAGGACTCGGCGTGCCCGGCGGCAGAAGAGAGCCTGCCCATAGAAGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGCTGA
AGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGACATCATCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCT
GAAGAACAGCAGACAAGTGGAGGTTTCCTGGGAGTACCCAGACACGTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTC
TGTGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGACAGAGTCTTCACAGACAAGACCTCGGCCACGGTCATCTGC
AGAAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACAGATACTACAGCAGCAGCTGGTCAGAATGGGCCTCGGTGCCCTGCA
GTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCTGTTGCCACCCCAGACCCTGGGATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCA
GAACTTATTACGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAAACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAGATTG
ACCATGAAGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAATGAAAGCTGCCT
GAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGAAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTG
AGCAGCATCTATGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGAC
AAATATTTTTGGACCAGAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCAGAAACTGTACCCCAG
AAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTTCATGCTTTCAGAATCAGAGCTG
TCACCATTGACCGCGTGATGAGCTACTTAAATGCCTCG

> hIL12AB_017 (SEQ ID NO: 21)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTTCCCTCGTCTTTCTGGCATCACCCCTGGTGGCTATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCTGACGCCCCGGGGGAAATGGTGGTGTTAACATGCGACACGCCTGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACACTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTTGGGTCTGGTAAAACTCTGACTATTCAGGTGAAAGAGTTCG
GGGATGCCGGCCAATATACTTGCCACAAGGGTGGCGAGGTGCTTTCTCATTCTCTGCTCCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGC
ATTTGGTCTACTGATATTCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGATGCGAGGCTAAAAACTACAGCG
GAAGATTTACCTGCTGGTGGCTGACCACAATCTCAACCGACCTGACATTTTCAGTGAAGTCCAGCAGAGGGAGCTCCGACCCT
CAGGGCGTGACCTGCGGAGCCGCCACTCTGTCCGCAGAAAGAGTGAGAGGTGATAATAAGGAGTACGAGTATTCAGTCGAGT
GCCAAGAGGACTCTGCCTGCCCAGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCAATCGAGGTGATGGTAGATGCGGTACACAAGCTGAAGTA
TGAGAACTACACATCCTCCTTCTTCATAAGAGACATTATCAAGCCTGACCCACCTAAAAATCTGCAACTCAAGCCTTTGAAAA
ATTCAAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCTGATACTTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTTTCGCTGACATTCTGCGTC
CAGGTGCAGGGCAAGTCAAAGAGAGAGAAGAAGGATCGCGTGTTCACTGATAAGACAAGCGCCACAGTGATCTGCAGAAAA
AACGCTAGCATTAGCGTCAGAGCACAGGACCGGTATTACTCCAGCTCCTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGCGGTG
GGGGCGGAGGCGGATCTAGAAACCTCCCCGTTGCCACACCTGATCCTGGAATGTTCCCCTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTG
CTGAGAGCAGTGTCTAACATGCTCCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAGGAAATCGATCACG
AGGACATCACCAAAGATAAAACCTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAATAG
CAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGCTCATGCCTTGCCAGCCGGAAAACTAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGTCTTCGA
TCTATGAGGACCTGAAAATGTACCAGGTCGAATTTAAGACGATGAACGCAAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTT
TCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTCATAGATGAGTTGATGCAGGCATTAAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCTCAGAAGTCC
AGCCTCGAGGAGCCAGATTTTTATAAGACCAAGATCAAACTATGCATCCTGCTGCATGCTTTCAGGATTAGAGCCGTCACCAT
CGATCGAGTCATGTCTTACCTGAATGCTAGC

> hIL12AB_018 (SEQ ID NO: 22)

ATGTGTCACCAACAGTTAGTAATCTCCTGGTTTTCTCTGGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTCGTGGCCATCTGGGAGCTTAAAAAG
GATGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGATGCACCAGGCGAAATGGTCGTGCTGACCTGCGATACCCCTGAAGAAG
ATGGCATCACCTGGACTCTGGACCAGTCTTCCGAGGTGCTTGGATCTGGCAAGACTCTGACAATACAAGTTAAGGAGTTCGGG
GACGCAGGACAGTACACCTGCCACAAAGGCGGCGAGGTCCTGAGTCACTCCCTGTTACTGCTCCACAAGAAAGAGGACGGCA

TTTGGTCCACCGACATTCTGAAGGACCAGAAGGAGCCTAAGAATAAAACTTTCCTGAGATGCGAGGCAAAAAACTATAGCGG
CCGCTTTACTTGCTGGTGGCTTACAACAATCTCTACCGATTTAACTTTCTCCGTGAAGTCTAGCAGAGGATCCTCTGACCCGCA
AGGAGTGACTTGCGGAGCCGCCACCTTGAGCGCCGTGGCGATAACAAAGAATACGAGTACTCCGTGGAGTGC
CAGGAAGATTCCGCCTGCCCAGCTGCCGAGGAGTCCCTGCCCATTGAAGTGATGGTGGATGCCGTCCACAAGCTGAAGTACG
AAAACTATACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCATTAAGCCCGACCCTCCTAAAAACCTGCAACTTAAGCCCCTAAAGAAT
AGTCGGCAGGTTGAGGTCAGCTGGGAATATCCTGACACATGGAGCACCCCCCACTCTTATTTCTCCCTGACCTTCTGCGTGCA
GGTGCAGGGCAAGAGTAAACGGGAGAAAAAGGACAGGGTCTTTACCGATAAAACCAGCGCTACGGTTATCTGTCGGAAGAA
CGCTTCCATCTCCGTCCGCGCTCAGGATCGTTACTACTCGTCCTCATGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCG
GTGGAGGCGGATCCAGAAATCTGCCTGTTGCCACACCAGACCCTGGCATGTTCCCCTGTCTGCATCATAGCCAGAACCTGCTC
AGAGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGGCAGACATTGGAGTTCTACCCGTGTACATCTGAGGAAATCGATCACGAAG
ATATAACCAAGGACAAAACCTCTACAGTAGAGGCTTGTTTGCCCCTGGAGTTGACCAAAAACGAGAGTTGCCTGAACAGTCG
CGAGACAAGCTTCATTACTAACGGCAGCTGTCTCGCCTCCAGAAAGACATCCTTCATGATGGCCCTGTGTCTTTCCAGCATAT
ACGAAGACCTGAAAATGTACCAGGTCGAGTTCAAAACAATGAACGCCAAGCTGCTTATGGACCCCAAGAGACAGATCTTCCT
CGACCAAAACATGCTCGCTGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCTCTCAACTTCAATTCCGAAACAGTGCCACAGAAGTCCAGT
CTGGAAGAACCCGACTTCTACAAGACCAAGATTAAGCTGTGTATTTTGCTGCATGCGTTTAGAATCAGAGCCGTGACCATTGA
TCGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCTCG

> hIL12AB_019 (SEQ ID NO: 23)

ATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTGGCCTCGCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAA
GATGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACTCCTGAAGAAGA
TGGCATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGG
GATGCTGGCCAGTACACGTGCCACAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCA
TCTGGTCCACGGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTCCGCTGTGAGGCCAAGAACTACAGTGG
TCGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTTCTCTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCA
AGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCTCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATG
CAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATG
AAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTCGTGACATCATCAAACCAGACCCGCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAAC
AGCAGACAAGTAGAAGTTTCCTGGGAGTACCCGGACACGTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACA
AGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCAGGAAGAA
TGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCG
GCGGCGGCGGCAGCCGCAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAAATCTTCTT
CGTGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCGCGCCAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATAGACCATGAAGA
CATCACCAAAGATAAAACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGA
GAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCGCGCAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTA
TGAAGATTTAAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAAAGACAAATATTTTTG
GATCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTT
AGAAGAGCCGGACTTCTACAAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGCATCCGTGCTGTCACCATTGACC
GTGTCATGTCCTACTTAAATGCTTCT

> hIL12AB_020 (SEQ ID NO: 24)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCTAGCCCTCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCTCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAG
GACGGGATCACCTGGACCCTGGATCAGTCAAGCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTC
GGCGACGCCGGCCAATACACTTGCCACAAGGGAGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTCCTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGACG
GCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACATTCCTCAGATGCGAGGCCAAGAATTACTC
CGGGAGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGAC
CCCCAGGGCGTGACCTGTGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGAGTGCGCGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTG
GAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTG
AAGTACGAGAACTACACCTCTAGCTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCCCT
GAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTATCCCGACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTATTTTAGCCTGACCTTC
TGCGTGCAAGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGACCGCGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGC
AGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGATAGATACTACAGTTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGC
AGCGGCGGCGGCGGGGGAGGCTCTAGAAACCTGCCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCC
AGAACCTGCTGAGGGCGGTGTCCAACATGCTTCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACCTCTGAGGAGAT
CGATCATGAGGACATCACAAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTG
CCTGAACTCCCGCGAGACCAGCTTCATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTGTGCC
TGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAAATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCG
GCAAATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACAGTCCCC
CAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTTTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTTAGAATCCGTG
CCGTGACCATTGACAGAGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_021(SEQ ID NO: 25)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCTCTGGTTGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGACGTGTACGTCGTGGAACTGGACTGGTATCCGGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAATCCTCCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAATTCG
GGGACGCCGGGCAGTACACCTGCCACAAGGGGGGCGAAGTGCTGTCCCACTCGCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGATGG
AATCTGGTCCACCGACATCCTCAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGCGCTGTGAAGCCAAGAATTATTCG
GGGCGATTCACGTGCTGGTGGCTGACAACCATCAGCACCGACCTGACGTTTAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGTCCAGCGACC
CCCAGGGCGTGACGTGCGGCGCCGCCACCCTCTCCGCCGAGAGGGTGCGGGGGGGACAATAAGGAGTACGAGTACAGCGTGG
AATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCGGAGGAAAGCCTCCCGATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCA
AGTATGAGAATTACACCAGCAGCTTTTTCATCCGGGACATTATCAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTG
AAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTCTCCTGGGAGTATCCCGACACCTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTCTG
TGTGCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAAAAGAAGGACAGGGTTTTCACCGACAAGACCAGCGCGACCGTGATCTGCCG
GAAGAACGCCAGCATAAGCGTCCGCGCCCAAGATAGGTACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCTAGCGTGCCCTGCAGC
GGGGGCGGGGGTGGGGGCTCCAGGAACCTGCCAGTGGCGACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTCCATCACAGCCAGA
ACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAATTCTACCCCTGCACGTCGGAGGAGATCGA
TCACGAGGATATCACAAAAGACAAGACTTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAATGAGTCCTGTCTG
AACTCCCGGGAAACCAGCTTCATCACCAACGGGTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGTC
GAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCA
AATCTTCCTGGACCAGAATATGCTTGCCGTCATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCCGAGACCGTGCCCCAGA
AGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCGTTCAGGATCCGGGCAGT
CACCATCGACCGTGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_022(SEQ ID NO: 26)

ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCTCTCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAAAAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGACTGGTACCCAGACGCCCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAAGAA
GACGGCATCACGTGGACCCTCGACCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACTCTGACCATCCAGGTCAAGGAGTTCG

GGGACGCCGGGCAGTACACGTGCCACAAGGGCGGCGAAGTCTTAAGCCACAGCCTGCTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGACG
GGATCTGGTCCACAGACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCTTTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTATTC
CGGCAGGTTCACGTGCTGGTGGCTTACAACAATCAGCACAGACCTGACGTTCAGCGTGAAGTCCAGCCGCGGCAGCAGCGAC
CCCCAGGGGGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGCGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTG
GAGTGCCAGGAAGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGCCTATCGAGGTCATGGTAGATGCAGTGCATAAGCTGA
AGTACGAGAACTATACGAGCAGCTTTTTCATACGCGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTTAAGCCCCTG
AAGAATAGCCGGCAGGTGGAGGTCTCCTGGGAGTACCCCGACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTTTG
TGTCCAAGTCCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGATCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGCAG
GAAGAACGCCAGCATCTCCGTGAGGGCGCAAGACAGGTACTACTCCAGCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCTCC
GGCGGCGGGGGCGGCGGCAGCCGAAACCTACCCGTGGCCACGCCGGATCCCGGCATGTTTCCCTGCCTGCACCACAGCCAGA
ACCTCCTGAGGGCCGTGTCCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACTCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGA
TCACGAGGACATCACCAAGGATAAGACCAGCACTGTGGAGGCCTGCCTTCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTG
AACTCCAGGGAGACCTCATTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCCTTGTGTCTCAG
CTCCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAAAGGCAG
ATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAGA
AAAGCTCCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGGATCAGGGCAGT
GACCATCGACCGGGTGATGTCATACCTTAACGCCAGC

> hIL12AB_023(SEQ ID NO: 27)

ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCGCCCCTGGTCGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGACGTGTACGTCGTCGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACGCCGGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAAAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAAGTGAAGGAATTC
GGCGATGCCGGCCAGTACACCTGTCACAAGGGGGCGAGGTGCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGAT
GGCATCTGGAGCACCGATATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTAC
AGCGGTAGGTTCACGTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACGTTCAGCGTGAAGAGCTCCAGGGGCAGCTCCG
ACCCACAGGGGGTGACGTGCGGGGCCGCAACCCTCAGCGCCGAAAGGGTGCGGGGGGACAACAAGGAGTACGAATACTCCG
TGGAGTGCCAGGAAGATTCGGCCTGCCCCGCCGCGGAGGAGAGCCTCCCCATCGAGGTAATGGTGGACGCCGTGCATAAGCT
GAAGTACGAGAACTACACCAGCTCGTTCTTCATCCGAGACATCATCAAACCCGACCCGCCCAAAAATCTGCAGCTCAAGCCC
CTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACAT
TCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCT
GCCGAAAGAACGCCAGCATCTCGGTGCGCGCCCAGGATAGGTACTATTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCGGTACCCTG
CAGCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAGTAGGAATCTGCCCGTGGCTACCCCGGACCCGGGCATGTTCCCCTGCCTCCACCACAGC
CAGAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAG
ATCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAAAACTTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGCCCTTGGAGCTGACCAAGAATGAATCCT
GTCTGAACAGCAGGGAGACCTCGTTTATCACCAATGGCAGCTGCCTCGCCTCCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGT
CTGAGCTCCATCTATGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCCAAGA
GGCAGATCTTCCTGGATCAGAATATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTCAATTTCAATAGCGAGACAGTGCC
CCAGAAGTCCTCCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGG
CCGTCACCATCGACCGGGTCATGAGCTACCTCAATGCCAGC

> hIL12AB_024(SEQ ID NO: 28)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCTCGCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTCGTGGAGCTCGACTGGTACCCCGACGCCCCTGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCAGAGGAG
GATGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTCCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACGCTGACCATCCAAGTGAAGGAGTTCG
GTGACGCCGGACAGTATACCTGCCATAAGGGCGGCGAGGTCCTGTCCCACAGCCTCCTCCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGG
CATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAG
CGGCCGATTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATATCCACCGACCTGACTTTCTCCGTCAAGTCCTCCCGGGGGTCCAGCGACC
CCCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTCAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGGGGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTCG
AGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTGAA
GTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCTTCATCAGGGATATCATCAAGCCAGATCCCCCGAAGAATCTGCAACTGAAGCCGCTG
AAAAACTCACGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACGTGGAGCACCCCACATTCCTACTTCAGCCTGACCTTCT
GCGTGCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACGGATAAGACCAGTGCCACCGTGATCTGCA
GGAAGAACGCCTCTATTAGCGTGAGGGCCCAGGATCGGTATTACTCCTCGAGCTGGAGCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGCAG
TGGGGGGGGTGGAGGCGGGAGCAGGAACCTGCCCGTAGCAACCCCCGACCCCGGGATGTTCCCCTGTCTGCACCACTCGCAG
AACCTGCTGCGCGCGGTGAGCAACATGCTCCAAAAAGCCCGTCAGACCTTAGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAAGAAATCG
ACCACGAAGACATCACCAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCGTGCCTGCCGCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCC
TCAACTCCAGGGAGACCAGCTTTATCACCAACGGCTCGTGCCTAGCCAGCCGGAAAACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTG
AGCTCCATTTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAAACTCCTGATGGACCCCAAGAGGC
AGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCGGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACCGTGCCCCA
GAAAAGCAGCCTGGAGGAGCCGGACTTCTACAAGACCAAAATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCCGCATCCGGGCC
GTGACCATCGACAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_025(SEQ ID NO: 29)

ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTCGTGGCGATCTGGGAGCTAAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCACCCGGCGAGATGGTCGTTCTGACCTGCGATACGCCAGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTCCTGGGGAGCGGAAAGACCCTGACCATCCAGGTCAAGGAGTTCG
GCGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGTGGCGAGGTCCTGAGCCACTCGCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGG
AATCTGGAGCACAGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAG
CGGGCGCTTCACGTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTCACCTTCTCCGTGAAGAGCAGCCGGGGATCCAGCGAT
CCCCAAGGCGTCACCTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCGGAGAGGGTCAGGGGCGATAATAAGGAGTATGAGTACAGCGTG
GAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCAATCGAAGTGATGGTCGACGCCGTGCACAAGCTGA
AGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCATCAAGCCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCT
CAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGTTGGGAGTACCCCGACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTC
TGTGTGCAGGTGCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGACCGGGTCTTCACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGC
AGGAAGAACGCAAGCATCTCCGTGAGGGCCCAGGACAGGTACTACAGCTCCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGTA
GCGGCGGCGGGGGCGGTGGCAGCCGCAACCTCCCAGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCA
GAATCTGCTGAGGGCCGTGAGTAACATGCTGCAGAAGGCAAGGCAAACCCTCGAATTCTATCCCTGCACCTCCGAGGAGATC
GACCACGAGGATATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAGCTGACCAAGAATGAGAGCTGCC
TGAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAGACCTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCT
CTCAAGCATATACGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACGATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCGAAGAGG
CAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATAGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCCGAGACCCGTGCCGC
AGAAGTCATCCCTCGAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCCGGATAAGGGCC
GTGACGATCGACAGGGTGATGAGCTACCTTAACGCCAGC

> hIL12AB_026(SEQ ID NO: 30)

ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTTCTCGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCCGGGGGAGATGGTCGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAAGAG

GACGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACTATTCAAGTCAAGGAGTTCG
GAGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGTGGAGAGGTGTTATCACACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAAGACG
GGATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAAAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTATT
CGGGCCGCTTTACGTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACTGATCTCACCTTCAGCGTGAAGTCCTCCCGGGGGTCGTCCGAC
CCCCAGGGGGTGACCTGCGGGGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGAGAGTGAGGGGCGATAATAAGGAGTACGAGTACAGCGTT
GAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGA
AGTATGAGAACTACACCTCAAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCCGATCCGCCCAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTG
AAAAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCCCATAGCTATTTCTCCCTGACGTTCTG
CGTGCAGGTGCAAGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGTAG
GAAGAACGCGTCGATCTCGGTCAGGGCCCAGGACAGGTATTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCGTGCCCTGCTCG
GGCGGCGGCGGCGGCGGGAGCAGAAATCTGCCCGTGGCCACCCCAGACCCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCATTCGCAGA
ACCTCCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGCCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGA
CCACGAAGACATCACCAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAAAACGAATCCTGCCTC
AACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCCGAAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGA
GCAGCATCTATGAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCA
GATATTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTCCCCCAG
AAGTCCAGCCTGGAGGAGCCGGACTTTTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCCTTCAGGATCCGGGCCG
TGACAATCGACAGGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGC
> hIL12AB_027(SEQ ID NO: 31)
ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAA
GGACGTCTACGTCGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCTCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAGGTGCTGGGAAGCGGAAAGACACTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTC
GGGGATGCCGGGCAGTATACCTGCCACAAGGGCGGCGAAGTGCTGAGCCATTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACG
GCATATGGTCCACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTACAG
CGGCCGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGTGTGAAGTCCTCACGGGGCAGCTCAGATC
CCCAGGGCGTGACCTGCGGGGCCGCGACACTCAGCGCCGAGCGGGTGAGGGGTGATAACAAGGAGTACGAGTATTCTGTGG
AGTGCCAGGAAGACTCCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCATAAACTGAA
GTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCTTCATCCGGGATATAATCAAGCCCGACCCTCCGAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTTA
AAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTATTTCAGCCTGACCTTCTG
CGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGCGCGAGAAAAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCCG
GAAGAACGCCAGTATAAGCGTAAGGGCCCAGGATAGGTACTACAGCTCCAGCTGGTCGGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTCC
GGCGGCGGGGGGGGTGGCAGCAGGAACCTCCCCGTGGCCACGCCGGACCCCGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTCCCAAA
ACCTCCTGCGGGCCGTCAGCAACATGCTGCAAAAGGCGCGGCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGTACCTCCGAAGAGATCGA
CCACGAGGATATCACCAAGGATAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTT
AACAGCAGAGAGACCTCGTTCATAACGAACGGCTCCTGCCTCGCTTCCAGGAAGACGTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCTGTC
CAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAAACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAG
ATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAAACCGTGCCCCAGA
AGTCAAGCCTGGAGGAGCCGGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTACACGCTTTTCGTATCCGGGCCGTG
ACCATCGACAGGGTTATGTCGTACTTGAACGCCAGC
> hIL12AB_028(SEQ ID NO: 32)
ATGTGCCACCAACAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTCCTGACCTGCGACACGCCGGAAGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACCCTGACCATTCAGGTGAAGGAGTTCG
GCGACGCCGGTCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTACTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGATG
GAATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACA
GCGGCAGGTTTACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACATTTTCCGTGAAGAGCAGCCGCGGCAGCAGCGA
TCCCCAGGGCGTGACCTGCGGGGCGGCCACCCTGTCCGCCGAGCGTGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGT
GGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCAATCGAGGTCATGGTGGACGCCGTGCACAAGCT
GAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCGGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCC
TTGAAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCTTGGGAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTTAGCCTGACCTT
CTGTGTGCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAGAAGAGGACAGGGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTG
CAGGAAGAACGCCTCCATCAGCGTGCGGGCCCAGGACAGGTATTACAGCTCGTCGTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGC
TCCGGGGGAGGCGGCGGCGGAAGCCGGAATCTGCCCGTGGCCACCCCCGATCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACAGCC
AGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGCCAAACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACAAGCGAGGAGAT
CGACCATGAGGACATTACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTCGAGCTCACAAAGAACGAATCCTGC
CTGAATAGCCGCGAGACCAGCTTTATCACGAACGGGTCCTGCCTCGCCAGCCGGAAGACAAGCTTCATGATGGCCCTGTGCC
TGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAAATGTACCAAGTGGAGTTCAAAACGATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCG
CCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCC
CAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCTTTCCGCATCCGCG
CGGTGACCATCGACCGGGTGATGAGCTACCTCAACGCCAGT
> hIL12AB_029(SEQ ID NO: 33)
ATGTGCCACCAACAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCCCCTCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGACGTGCGACACCCCCGAGGAG
GATGGCATCACCTGGACCCTGGACCAAAGCAGCGAGGTCCTCGGAAGCGGCAAGACCCTCACTATCCAAGTGAAGGAGTTCG
GGGATGCGGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCTCATAGCCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAAGACGG
CATCTGGAGCACCGACATACTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTC
CGGGCGCTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGAC
CCCCAGGGGGTGACCTGCGGAGCCGCGACCTTGTCGGCCGAGCGGGTGAGGGGCGACAATAAGGAGTACGAGTACTCGGTC
GAATGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTCCCCATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGA
AGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATACGGGATATCATCAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAACCCTT
GAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACTCATACTTCAGCCTGACCTTC
TGTGTACAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAAAAGAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGT
CGGAAAAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCCCAGGACAGGTACTATTCCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTCCCCTGCT
CCGGCGGCGGTGGCGGGGGCAGCAGGAACCTCCCCGTGGCCACCCCCGATCCCGGGATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCCA
AAACCTGCTGAGGGCCGTCTCCAATATGCTGCAGAAGGCGAGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACCTCCGAGGAGATC
GACCACGAGGATATCACCAAGGACAAGACCTCCACGGTCGAGGCGTGCCTGCCCCTGGAGCTCACGAAGAACGAGAGCTGC
CTTAACTCCAGGGAAACCTCGTTTATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCGTCACGGAAGACCTCCTTTATGATGGCCCTATGTCT
GTCCTCGATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGAGG
CAGATTTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACAGTGCCGC
AGAAGAGCTCCCTGGAGGAGCCGGACTTTTACAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCAGAATACGGGC
CGTCACCATCGATAGGGTGATGTCTTACCTGAACGCCTCC
> hIL12AB_030(SEQ ID NO: 34)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATTAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCAAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAACTGAAAAA

GGACGTGTACGTGGTCGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGACGTGTGATACCCCCGAGGAG
GACGGGATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACCCTGACGATCCAGGTCAAGGAGTTC
GGCGACGCTGGGCAGTACACCTGTCACAAGGGCGGGGAGGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTCCTGCATAAGAAAGAGGACG
GCATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGTGAGGCGAAGAACTACAG
CGGCCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGCACCGACTTGACGTTCTCCGTGAAGTCCTCCAGAGGCAGCTCCGACC
CCCAAGGGGTGACGTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGGGACACACAAGGAGTACGAGTACTCCGTGG
AGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCAGCCGAGGAGTCCCTGCCCATCGAAGTCATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAA
GTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGCGATATCATCAAGCCCGATCCCCCCAAAAACCTGCAACTGAAGCCGCTG
AAGAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCGGACACCTGGAGCACGCCCCACAGCTATTTCAGCCTGACCTTTT
GCGTGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGCGTGTTTACGGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCA
GGAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGACAGGTACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTC
CGGAGGCGGCGGGGGCGGTTCCCGGAACCTCCCGGTGGCCACCCCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTCACAG
AATCTGCTGAGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCAAGGCAGACCCTGGAGTTTTATCCCTGCACCAGCGAGGAGATCG
ACCACGAAGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTGACCAAGAACGAGTCCTGTCT
GAACTCCCGGGAAACCAGCTTCATAACCAACGGCTCCTGTCTCGCCAGCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCA
GCTCCATCTACGAGGACCTCAAGATGTACCAGGTTGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCA
GATCTTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATCGATGAGTTAATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAA
AAGTCCTCGCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTGCACGCCTTCCGAATCCGGGCCGT
AACCATCGACAGGGTGATGAGCTATCTCAACGCCTCC

> hIL12AB_031(SEQ ID NO: 35)

ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCGCTTGTGTTCCTGGCCTCCCCCCTCGTCGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCGGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCGGAAGAG
GACGGCATCACCTGGACGCTCGACCAGTCGTCCGAAGTGCTGGGGTCGGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCG
GAGACGCCGGCCAGTACACCTGTCATAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTCCTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGACG
GCATCTGGAGCACCGATATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGTGAGGCCAAGAACTACA
GCGGGCGGTTCACGTGTTGGTGGCTCACCACCATCTCCACCGACCTCACCTTCTCCGTGAAGTCAAGCAGGGGCAGCTCCGAC
CCCCAAGGCGTCACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTCAGGGGGGATAACAAGGAATACGAGTACAGTGTG
GAGTGCCAAGAGGATAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGCCCATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGA
AGTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCTTCATCAGGGATATCATCAAGCCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTG
AAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTATCCCGACACGTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCGCTGACCTTCT
GCGTGCAGGTGCAAGGGAAGTCCAAGAGGGAGAAGAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAAACGAGCGCCACCGTGATCTGCC
GGAAGAATGCCAGCATCTCTGTGAGGGCCCAGGACAGGTACTATTCCAGCTCCTGGTCGGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTAG
CGGCGGGGGCGGGGGCGGCAGCAGGAACCTCCCGGTTGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACTCGCAA
AACCTGCTGCGCGCGGTCTCCAACATGCTGCAAAAAGCGCGCCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCG
ATCATGAAGATATCACCAAAGACAAGACCTCGACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAACGAAAGCTGCCT
GAACAGCAGGGAGACAAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCTCCCGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTG
TCCAGCATCTACGAGGATCTGAAGATGTACCAAGTGGAGTTTAAGACCATGAACGCCAAGCTGTTAATGGACCCCAAAAGGC
AGATCTTCCTGGATCAGAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCA
GAAGAGCAGCCTCGAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATTCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGGGCC
GTGACCATCGATAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_032(SEQ ID NO: 36)

ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCAGTCTGGTGTTTCTTGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGACGTATACGTCGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCTCCCGGCGAGATGGTGGTCCTCACCTGCGACACCCCAGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCCGAGGTCCTGGGCAGCGGTAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTTG
GTGATGCCGGGCAGTATACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACAGCCTCCTGTTACTGCATAAGAAGGAGGATGG
CATCTGGAGCACCGACATCCTCAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGCGGTGCGAGGCGAAAAATTACTCC
GGCCGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTGACGTTCTCCGTGAAGTCGAGCAGGGGGAGCTCCGATC
CCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGCGTCCGCGGGGACAATAAGGAATACGAATATAGCGTGG
AGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCGGCCGAGGAGAGCCTCCCGATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTCCACAAGCTCAA
ATACGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTAGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTG
AAGAACAGCCGCCAGGTCGAGGTGTCATGGGAGTACCCAGACACCTGGAGCACCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACCTTCT
GCGTCCAGGTGCAGGGAAAGTCCAAACGGGAGAAGAAGGATAGGGTCTTTACCGATAAGACGTCGGCCACCGTCATCTGCAG
GAAGAACGCCAGCATAAGCGTGCGGGCGCAGGATCGGTACTACAGCTCGAGCTGGTCCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGTAGC
GGAGGGGGTGGCGGGGGCAGCAGGAACCTGCCCGTGGCCACCCCGGACCCGGGCATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGTCAGA
ACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGA
TCACGAAGACATCACCAAAGACAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTG
AACAGCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCATCCCGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGTCTGAG
CTCTATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGACAG
ATATTCCTGGACCAGAACATGCTCGCCGTGATCGATGAACTGATGCAAGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACCGTGCCCCAGA
AAAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATACTGCTGCACGCGTTCAGGATCCGGGCCGT
CACCATCGACCGGGTGATGTCCTATCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_033(SEQ ID NO: 37)

ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATTAGCTGGTTTTCGCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCTCTCGTGGCCATCTGGGAGCTGAAAAA
AGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACCCCGGAAGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGTCATCCGAGGTCCTGGGCAGCGGCAAGACGCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCG
GCGACGCCGGCCAGTACACATGCCATAAGGGCGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTCCTCCTGCACAAGAAGGAGGATG
GCATCTGGTCTACAGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACTC
CGGGCGGTTTACTTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCAGCGTGAAGAGCTCCCGAGGGAGCTCCGACC
CCCAGGGGGTCACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTATGAATACAGCGTGG
AATGCCAAGAGGACAGCGCCTGTCCCGCGGCCGAGGAAAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAACTCAA
GTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCTTCATTCGCGACATCATCAAGCCGGACCCCCCCAAAAACCTGCAGCTCAAACCCCTGA
AGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCGGACACCTGGAGCACCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTG
CGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAACGCGAGAAGAAGGACCGGGTGTTTACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCCG
AAAGAATGCAAGCATCTCCGTGAGGGCGCAGGACCGCTACTACTCTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGC
GGTGGCGGCGGAGGCGGCAGCCGTAACCTCCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACTCCCAGA
ACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAGGAGATCGA
CCATGAGGACATTACCAAGGACAAGACGAGCACTGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAAAACGAGAGCTGCCTG
AATAGCAGGGAGACGTCCTTCATCACCAACGGCAGCTGTCTGGCCAGCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCT
CCTCCATATATGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGAGGCA
GATCTTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACCGTCCCCCAGA
AGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCGTTTAGGATAAGGGCCGT
CACCATCGACAGGGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_034(SEQ ID NO: 38)

ATGTGCCACCAACAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTCGTGCTGACCTGCGACACCCCGGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTCCGAGGTGCTGGGCAGCGGGAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAAGAGTTCG
GAGATGCCGGCCAGTATACCTGTCACAAGGGGGGTGAGGTGCTGAGCCATAGCCTCTTGCTTCTGCACAAGAAGGAGGACGG
CATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCGAAGAATAAAACGTTCCTGAGGTGCGAAGCCAAGAACTATTCC
GGACGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCTCCGTAAAGTCAAGCAGGGGCAGCTCCGACCC
CCAGGGCGTGACCTGCGGAGCCGCCACCCTGAGCGCAGAGAGGGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTCGA
GTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAAAGTCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAA
TACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCATCAAGCCCGACCCTCCAAAGAATCTGCAGCTGAAACCCCTTAA
GAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACGCCCCACTCCTACTTTAGCCTGACCTTTTGC
GTGCAGGTGCAGGGGAAAAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACCGATAAGACCTCCGCTACCGTGATCTGCAGG
AAGAACGCCTCAATCAGCGTGAGGGCCCAGGATCGGTACTACTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCTCTG
GCGGTGGCGGCGGGGGCAGCCGGAACCTGCCGGTGGCCACTCCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTCCACCATTCCCAGAA
CCTGCTGCGGGCCGTGTCCAATATGCTCCAGAAGGCAAGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGAT
CACGAGGACATCACCAAAGACAAAACCAGCACGGTCGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTCACCAAGAACGAAAGCTGTCTCA
ACAGCCGCGAGACCAGCTTCATAACCAACGGTTCCTGTCTGGCCTCCCGCAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTCTGTCTGAGC
TCCATCTATGAAGACCTGAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAAACCATGAACGCCAAGCTTCTGATGGACCCCAAGAGGCAGA
TCTTCCTGGATCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAACTCCGAGACCGTGCCCCAGAAA
AGCAGCCTGGAAGAGCCCGATTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGTGCGGTGA
CCATCGATAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_035(SEQ ID NO: 39)

ATGTGCCACCAACAGCTGGTAATCAGCTGGTTCAGCCTGGTTTTCCTCGCGTCGCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGTTAAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCCGGGCGAGATGGTCGTGCTCACCTGCGATACCCCCGAGGAG
GACGGGATCACCTGGACCCTGGACCAATCCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATACAGGTGAAGGAATTTG
GGGACGCCGGGCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGGGAAGTGCTGTCCCACTCCCTCCTGCTGCTGCATAAGAAGGAGGACGG
CATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAAAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAAAACTATTCC
GGCCGCTTTACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGATCTGACCTTCAGCGTGAAGTCGTCTAGGGGCTCCTCCGACCC
CCAGGGCGTAACCTGCGGCGCCGCGACCCTGAGCGCCGAGAGGGTGCGGGGCGATAACAAAGAGTACGAGTACTCGGTGGA
GTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCGGCGGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAA
GTACGAGAACTACACCAGTTCGTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCGGACCCCCCCAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTG
AAGAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCCTGGGAGTATCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTTT
GCGTGCAGGTGCAGGGCAAAAGCAAGAGGGAAAAGAAGGACCGGGTGTTCACCGATAAGACGAGCGCCACCGTTATCTGCA
GGAAGAACGCCTCCATAAGCGTGAGGGCGCAGGACCGTTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTA
GCGGCGGGGGCGGGGGCGGGTCCCGCAACCTCCCCGTCGCCACCCCCGACCCAGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCCA
GAACCTGCTGCGGGCCGTTAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTCGAGTTCTATCCCTGCACATCTGAGGAGATC
GACCACGAAGACATCACTAAGGATAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTCGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGCC
TGAACAGCCGAGAGACCAGCTTTATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTGTGCCTC
TCCAGCATCTACGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTAGAGTTCAAGACGATGAACGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGC
AGATATTCCTGGACCAGAACATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACGGTGCCACA
GAAGTCCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATCCTCCTGCACGCGTTCAGGATCCGCGCC
GTCACCATAGACAGGGTGATGAGTTATCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_036(SEQ ID NO: 40)

ATGTGCCATCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCACTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCCTGGCGAGATGGTGGTACTGACCTGTGACACCCCGGAGGAA
GACGGTATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACACTGACCATCCAAGTTAAGGAATTTG
GGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGGGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTTCTGCATAAGAAGGAGGATGG
CATCTGGTCCACCGACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAATAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACTCG
GGAAGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCTCCGTGAAGAGCTCCCGGGGCAGCTCCGACCC
CCAGGGCGTAACCTGTGGGGCCGCTACCCTGTCCGCCGAGAGGGTCCGGGGCGACAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGA
GTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGCCCATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAG
TACGAGAATTACACCAGCAGCTTCTTTATCAGGGACATAATTAAGCCGGACCCCCCAAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTGA
AGAATAGCCGGCAGGTGGAAGTGTCCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTATTTCTCACTGACATTCTGC
GTGCAGGTGCAAGGGAAAAGCAAGAGGGAGAAGAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGCCGA
AAAAATGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGATCGGTATTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTTCCG
GCGGGGGAGGGGGCGGCTCCCGGAACCTGCCGGTGGCCACCCCCGACCCTGGCATGTTCCCCTGCCTGCATCACAGCCAGAA
CCTGCTCCGGGCCGTGTCGAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTCGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGAC
CACGAAGACATAACCAAGGACAAGACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTTACCAAAAACGAGTCCTGCCTGA
ACAGCCGGGAAACCAGCTTCATAACGAACGGGAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGTCTGTC
CAGCATATACGAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAATTCAAAACTATGAATGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAG
ATCTTCCTGGACCAGAACATGCTAGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTCAACTTCAACTCGGAGACGGTGCCCCAGA
AGTCCAGCCTCGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCCTTCAGGATAAGGGCGGT
GACTATCGACAGGGTCATGTCCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_037(SEQ ID NO: 41)

ATGTGCCACCAACAACTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAAAAA
AGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCAGACGCGCCGGGGGGAAATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCAGAGGAG
GATGGCATCACGTGGACGCTGGATCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACGCTCACCATCCAGGTGAAGGAATTTG
GCGACGCGGGCCAGTATACCTGTCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGG
GATCTGGTCAACCGATATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTATAGC
GGCAGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCAGCAGCGACC
CCCAGGGCGTGACCTGCGGTGCCGCCACGCTCTCCGCCGAGCGAGTGAGGGGTGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGG
AATGTCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGCCCATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAA
ATACGAGAATTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCTTG
AAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCGGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACGTTCT
GTGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGAGGGAGAAGAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATATGCC
GCAAGAACGCGTCCATCAGCGTTCGCGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCTCCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCAG
CGGTGGAGGGGGCGGGGGCTCCAGGAATCTGCCGGTGGCCACCCCCGACCCCGGGATGTTCCCGTGTCTGCATCACTCCCAG
AACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACGCTCGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAAGAGATCG
ACCATGAGGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTCCCCCTGGAGCTGACCAAAAACGAGAGCTGCC
TGAACTCCAGGGAGACCAGCTTTATAACCAACGGCAGCTGCCTCGCCTCCAGGAAGACCTCGTTTATGATGGCCCTCTGCCTG
TCCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAAGTTGCTCATGGACCCCAAGAGGC
AGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCA
GAAGAGCAGCCTGGAAGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCC
GTGACCATCGACAGGGTGATGAGCTACCTCAACGCCTCC

> hIL12AB_038(SEQ ID NO: 42)

ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTCGTCTTCCTGGCCTCCCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACACCAGAAGAG
GACGGGATCACATGGACCCTGGATCAGTCGTCCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCTCACCATCCAAGTGAAGGAGTTCG
GGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGGGAGGTGCTCTCCCATAGCCTGCTCCTCCTGCACAAAAAGGAGGATGG
CATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACATTTCTCAGGTGTGAGGCCAAGAACTATTCG
GGCAGGTTTACCTGTTGGTGGCTCACCACCATCTCTACCGACCTGACGTTCTCCGTCAAGTCAAGCAGGGGGAGCTCGGACCC
CCAGGGGGTGACATGTGGGGCCGCCACCCTGAGCGCGGAGCGTGTCCGCGGCGACAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGA
GTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCCATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGTTGAAG
TACGAAAATTATACCTCCTCGTTCTTCATTAGGGACATCATCAAGCCTGACCCCCCGAAGAACCTACAACTCAAGCCCCTCAA
GAACTCCCGCCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCG
TGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAAGCGTGAAAAGAAAGACAGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCAGGA
AAAACGCCTCCATCTCCGTGCGCGCCCAGGACAGGTACTACAGTAGCTCCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCGTGCAGCGG
CGGGGGAGGAGGCGGCAGTCGCAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCCAGAAC
CTGCTGAGGGCAGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAGTTTTATCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACC
ACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGA
ACTCCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCAGCCGGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTCAG
CAGCATCTACGAGGATCTCAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAG
ATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACCGTCCCCCAAA
AGAGCAGCCTGGAGGAACCCGACTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCCGT
GACCATCGATCGTGTGATGAGCTACCTGAACGCCTCG

> hIL12AB_039(SEQ ID NO: 43)

ATGTGCCACCAGCAGCTCGTCATCTCCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCCCCCCTGGTCGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCTCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCTGACCATTCAGGTGAAAGAGTTCG
GCGACGCCGGCCAATATACCTGCCACAAGGGGGGGGAGGTCCTGTCGCATTCCCTGCTGCTGCTTCACAAAAAGGAGGATGG
CATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAGAACAAGACGTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTACAG
CGGCCGGTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACTTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGCGGGAGCAGCGACC
CCCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGGGTGAGGGGCGACAATAAAGAGTACGAGTATTCCGTGG
AGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCTATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAA
GTACGAAAACTACACCAGCAGCTTTTTCATCAGGGATATCATCAAACCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTG
AAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGAGCTGGGAATACCCCGATACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCT
GCGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGCGGGAGAAGAAAGATCGGGTGTTCACGGACAAGACCAGCGCCACCGTGATTTGCA
GGAAAAACGCCAGCATCTCCGTGAGGGCTCAGGACAGGTACTACAGCTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCTTGCAG
CGGGGGAGGAGGCGGCGGCAGCAGGAATCTGCCCGTCGCAACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAG
AATCTGCTGCGAGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCCGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCCCTGCCACCTCCGAGGAGATCG
ACCACGAGGACATCACCAAGGATAAGACGAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAGCTCACCAAGAACGAGTCCTGCCT
GAATAGCAGGGAGACGTCCTTCATAACCAACGGCAGCTGTCTGGCGTCCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGCCTG
AGCTCCATCTACGAGGACCTCAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCAAAACTGCTCATGGATCCAAAGAGGC
AGATCTTTCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGATGAACTCATGCAGGCCCTGAATTTCAATTCCGAGACCGTGCCCCAG
AAGAGCTCCCTGGAGGAACCCGACTTCTACAAAACAAGATCAAGCTGTGTATCCTCCTGCACGCCTTCCGGATCAGGGCCG
TCACCATTGACCGGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_040(SEQ ID NO: 44)

ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCCAGCCCCCTCGTGGCCATCTGGGAGCTGAAAAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAG
GACGGCATTACCTGGACACTGGACCAGAGCAGCGAGGTCCTGGGCAGCGGGAAGACCCTGACAATTCAGGTGAAGGAGTTC
GGCGACGCCGGACAGTACACGTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGTCCCACAGCCTCCTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGAT
GGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGATGCGAGGCCAAGAATTAC
AGCGGCCGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCTCCTCCGA
CCCGCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACACTGAGCGCCGAGCGGGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGT
TGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCGGCCGAGGAATCCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCAGTGCACAAGCTG
AAGTACGAGAACTATACCTCGAGCTTCTTCATCCGGGATATCATTAAGCCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTCAAACCCCT
GAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCTCCTGGGAGTACCCCGACACATGGTCCACCCCCCATTCCTATTTCTCCCTGACCTTTT
GCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAAAAGGACAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGCC
GTAAGAACGCTAGCATCAGCGTCAGGGCCCAGGACAGGTACTATAGCAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTCCCGTGCAG
CGGCGGGGGCGGTGGAGGCTCCCGGAACCTCCCCGTGGCCACCCCGGACCCCGGGATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGCCAG
AACCTGCTGAGGGCCGTGTCCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACACTCGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCG
ACCACGAAGACATCACCAAGGACAAGACCTCCACCGTGGAGGCATGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAAAACGAAGCTGTCT
GAACTCCAGGGAGACCTCCTTTATCACGAACGGCTCATGCCTGGCCTCCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGA
GCTCCATCTACGAGGACTTGAAAATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAAAGGCA
GATCTTTCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTCATGCAAGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAG
AAGTCCTCCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCGTTTAGGATCAGGGCGG
TGACCATCGATAGGGTGATGAGCTACCTGAATGCCTCC

> hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 236)

ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
GGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAG
GACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTC
GGCGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGAC
GGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTAC
AGCGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCG
ACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCG
TGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCT
GAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCC
CTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCT
TCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGATAGAGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCT
GCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAAGATAGATACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCT
GCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAG
CCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAG
ATCGACCACGAAGATATCACCAAAGATAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGC
TGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGT
GCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAA
GCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTG
CCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATCA

GAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

Таблица 4B. Оптимизированные полинуклеотиды, включающие 5'-UTR, ORF, 3'-UTR

hIL12AB_001 (SEQ ID NO: 55)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTCATTAGCTGGTTTAGCCTTGTGTTCCTGGCCTC CCCCCTTGTCGCTATTTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCGCCC GGAGAGATGGTAGTTCTGACCTGTGATACCCCAGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCAGC GAGGTTTTGGGCTCAGGGAAAACGCTGACCATCCAGGTGAAGGAATTCGGCGACGCCGGGCAGTACACCTGC CATAAGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCATTCCCTTCTTCTGCTGCACAAGAAAGAGGACGGCATCTGGTCTACC GACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGGC AGGTTCACTTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGTACAGACCTGACTTTTAGTGTAAAAAGCTCCAGAGGCTCGT CCGATCCCCAAGGGGTGACCTGCGGCGCAGCCACTCTGAGCGCTGAGCGCGTGCGCGGTGACAATAAAGAGT ACGAGTACAGCGTTGAGTGTCAAGAAGATAGCGCTTGCCCTGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCTATCGAGGTGA TGGTTGACGCAGTGCACAAGCTTAAGTACGAGAATTACACCAGCTCATTCTTCATTAGAGATATAATCAAGCC TGACCCACCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCACTGAAAAACTCACGGCAGGTCGAAGTGAGCTGGGAGTACCC CGACACCTGGAGCACTCCTCATTCCTATTTCTCTCTTACATTCTGCGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGG GAAAAGAAGGATCGAGTCTTCACCGACAAAACAAGCGCGACCGTGATTTGCAGGAAGAACGCCAGCATCTCC GTCAGAGCCCAGGATAGATACTATAGTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTTCCGGCGGCGGG GGCGGGGGCAGCCGAAACTTGCCTGTCGCTACCCCGGACCCTGGAATGTTTCCGTGTCTGCACCACAGCCAGA ACCTGCTGAGAGCCGTGTCGAAATATGCTCCAGAAGGCCCGGCAGACCCTTGAGTTCTACCCCTGTACCAGCGA AGAGATCGATCATGAAGATATCACGAAAGATAAAACATCCACCGTCGAGGCTTGTCTCCCGCTGGAGCTGAC CAAGAACGAGAGCTGTCTGAATAGCCGGGAGACGTCTTTCATCACGAATGGTAGCTGTCTGGCCAGCAGGAA AACTTCCTTCATGATGGCTCTCTGCCTGAGCTCTATCTATGAAGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTTAAA ACAATGAACGCCAAACTCCTGATGGACCCAAAAAGGCAAATCTTTCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATA GACGAGCTGATGCAGGCACTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCACAGAAATCCAGCCTGGAGGAGCCTGAC TTTTACAAAACTAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCCTTTAGAATCCGTGCCGTGACTATCGACAGGG TGATGTCATACCTCAACGCTTCATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCC CCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAA AGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 56)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCA GCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCCC CCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCA GCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACCT GCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGC ACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACAG CGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGG CAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACA AGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCG AGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCA TCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGG AGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGA GCAAGAGAGAGAAGAAAGATAGAGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCC AGCATCAGCGTGAGAGCCCAAGATAGATACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGC GGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCAC CACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCC TGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGATATCACCAAAGATAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCC CTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTG GCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAG GTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATG CTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGAGCCGTG ACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTG CCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAG TGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_003 (SEQ ID NO: 57)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCT CCCCTCGTGGCCATCTGGGAACTGAAGAAAGACGTTTACGTTGTAGAATTGGATTGGTATCCGGACGCTCCTG GAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGACGGAATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTG AGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCA CAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGA TATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATATAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACG TTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCT GACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGTGACAACAAGGAGTAT GAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAAGATAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATG GTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAAACCTG ACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTG ACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGA AAAGAAAGATAGAGTCTTCACAGATAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAAATGCCAGCATTAGCGT GCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGGGG CGGAGGGAGCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAA CCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCCGGCAAACTTTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAA GAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACC AAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAG ACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGATTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGA CCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTTTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGA TGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACGGTGCCACAAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCAGATTTC TACAAGACCAAGATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGA TGAGCTATCTGAATGCTTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCC CAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGT CTGAGTGGGCGGC

hIL12AB_004 (SEQ ID NO: 58)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGGGCTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGC CAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGC ACCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAG CTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGCCAGTACAC CTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAG CACAGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAG TGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGC AGCTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGTGACAACAAG GAATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAA GTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCA AGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGT ACCCAGATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCA AGAGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACAGATAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCA TCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTG GCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACA GCCAAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCACGGCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCAC CTCAGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGA GCTCACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAG CAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGA ATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGCGGCAGATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCT GTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAG CCAGATTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATTG ACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_005 (SEQ ID NO: 59)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACC TGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTC AGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGCCAGTACACCTG CCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCAC AGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGG CCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGCAGC TCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGTGACAACAAGGAA TATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTC ATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAAGC CAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACC CAGATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGA GAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACAGATAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCT CGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCG GCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCC AAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCACGGCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTC AGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCT CACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAG GAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTT AAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGCGGCAGATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCTGTCA TTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAG ATTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATTGACCG TGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCT CCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAAT AAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_006 (SEQ ID NO: 60)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCA GCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCCC CCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCA GCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGACGCCGGCCAGTACACCT GCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGC ACAGATATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACAG CGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGATTTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGG CAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGTGACAACA AGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCG AGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCA TCAAGCCCGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGG GAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAG AGCAAGAGAGAGAAGAAAGATAGAGTGTTCACAGATAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGC CAGCATCAGCGTGAGAGCCCAAGATAGATACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAG CGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCA CCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCC CTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGATATCACCAAAGATAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCC CCTGGAGCTGACCAAGAATGAAAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCT GGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCA GGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACAT GCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCT GGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGAGCCGT GACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTT GCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCA GTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_007 (SEQ ID NO: 61)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTCTCTCTTGTCTTCCTTGCTTCT CCTCTTGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTTTACGTAGTGGAGTTGGATTGGTACCCTGACGCACCTG GAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACTCCTGAGGAGGACGGTATCACCTGGACGTTGGACCAGTCTTCTGA

	GGTTCTTGGCAGTGGAAAAACTCTTACTATTCAGGTGAAGGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCAC AAGGGTGGTGAAGTTCTCAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCTACTGACA TTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACATTCCTTCGTTGTGAAGCCAAGAACTACAGTGGTCGTT TCACCTGCTGGTGGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTTCTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACC CTCAGGGTGTCACCTGTGGGGCTGCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTGCGTGGTGACAACAAGGAGTATGAATA CTCGGTGGAGTGCCAGGAAGATTCTGCCTGCCCTGCTGCTGAGGAGTCTCTTCCTATTGAGGTGATGGTGGAT GCTGTGCACAAGTTAAAATATGAAAACTACACTTCTTCTTTCTTCATTCGTGACATTATAAAACCTGACCCTCC CAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGTCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCTGACACGTGG TCTACTCCTCACTCCTACTTCTCTCTTACTTTCTGTGTCCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGCGTGAGAAGAAGGA CCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCTACTGTCATCTGCAGGAAGAATGCATCCATCTCTGTGCGTGCTCAG GACCGTTACTACAGCTCTTCCTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCCTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCA GAAATCTTCCTGTGGCTACTCCTGACCCTGGCATGTTCCCCTGCCTTCACCACTCGCAGAACCTTCTTCGTGCT GTGAGCAACATGCTTCAGAAGGCTCGTCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACTTCTGAGGAGATTGACCATG AAGATATCACCAAAGATAAAACATCTACTGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAGCTGACCAAGAATGAATCCTG CTTAAATTCTCGTGAGACGTCTTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCCTCGCGCAAAACATCTTTCATGATGG CTCTTTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATTTAAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCT TCTCATGGACCCCAAGCGTCAGATATTTTTGGACCAGAACATGCTTGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAGGCT TTAAACTTCAACTCTGAGACGGTGCCTCAGAAGTCTTCTTTAGAAGAGCCTGACTTCTACAAGACCAAGATAA AACTTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGCATCCGTGCTGTGACTATTGACCGTGTGATGTCCTACTTAAATGCTT CTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTC CTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_008 (SEQ ID NO: 62)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGTCATCAACAACTCGTGATTAGCTGGTTCAGTCTCGTGTTCCTGGCCTC TCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTTAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCCGACGCACCT GGCGAGATGGTGGTGCTAACCTGCGATACCCCCGAGGAGGACGGGATCACTTGGACCCTGGATCAGAGTAGC GAAGTCCTGGGCTCTGGCAAAACACTCACAATCCAGGTGAAGGAATTCGGAGACGCTGGTCAGTACACTTGC CACAAGGGGGGTGAAGTGCTGTCTCACAGCCTGCTGTTACTGCACAAGAAGGAGGATGGGATCTGGTCAACC GACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCTTTCTGAGGTGTGAAGCTAAGAACTATTCCGGA AGATTCACTTGCTGGTGGTTGACCACAATCAGCACTGACCTGACCTTTTCCGTGAAGTCCAGCAGAGGAAGCA GCGATCCTCAGGGCGTAACGTGCGGCGCGGCTACCCTGTCAGCTGAGCGGGTTAGAGGCGACAACAAAGAGT ATGAGTACTCCGTGGAGTGTCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCAGCCGAGGAGAGTCTGCCCATCGAGGTGA TGGTGGACGCTGTCCATAAGTTAAAATACGAAAATTACACAAGTTCCTTTTTCATCCGCGATATTATCAAACC CGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGACAGGTGGAAGTCTCTTGGGAGTATCC TGACACCTGGTCCACGCCTCACAGCTACTTTAGTCTGACTTTCTGTGTCCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGA GAGAAAAAGGATAGAGTGTTTACTGACAAAACATCTGCTACAGTCATCTGCAGAAAGAACGCCAGTATCTCA GTGAGGGCGCAAGATAGATACTACAGTAGTAGCTGGAGCGAATGGGCTAGCGTGCCCTGTTCAGGGGGCGGC GGAGGGGGCTCCAGGAATCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCTGGGATGTTCCCTTGCCTCCATCACTCACAGA ACCTGCTCAGAGCAGTGAGCAACATGCTCCAAAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCTTGTACTTCAGA AGAGATCGATCACGAAGATATAACAAAGGATAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCTCTGGAACTCAC AAAGAATGAAAGCTGTCTGAATTCCAGGGAAACCTCCTTCATTACTAACGGAAGCTGTCTCGCATCTCGCAAA ACATCATTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCTTCTATCTATGAAGATCTCAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAAAC AATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTGATCGA TGAGCTGATGCAAGCCTTGAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCGCAAAAGTCCTCGTTGGAGGAACCAGATTTT TACAAAACCAAAATCAAGCTGTGTATCCTTCTTCACGCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACTATCGACCGGGTGA TGTCATACCTGAATGCTTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCC CAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGT CTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_009 (SEQ ID NO: 63)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTTAGCCTGGTCTTCCTGGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACC TGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGCGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAG CGAAGTACTGGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGCGATGCTGGCCAGTACACCTG CCACAAAGGAGGAGAAGTACTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCA CCGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCGAAGAACTACAGTG GCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGTAG CTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGCGACAACAAGGA ATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTGCCCATAGAAGT CATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAAG CCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTAC CCAGATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGTAG AGAGAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACCGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCAAGCATC TCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGC GGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCC AAAATTTATTACGAGCTGTTAGCAACATGCTGCAGAAAGCACGGCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTC AGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCT CACCAAGAACGAGAGCTGCCTCAATAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAG GAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATCTGAAGATGTACCAAGTAGAATTT AAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGCGGCAGATATTCCTCGACCAAAACATGCTGGCTGTC ATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCA GATTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATTGACC GTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCC TCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAA TAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_010 (SEQ ID NO: 64)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTCGCTTCT CCTCTTGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCGGACGCTCCTG GAGAAATGGTGGTTCTCACCTGCGACACTCCTGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCAGCG AAGTTTTAGGCTCTGGAAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGCGACGCTGGCCAGTACACGTGCC ACAAAGGAGGAGAAGTTTTAAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGTACAG ATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAAACCTTCCTCCGCTGTGAAGCTAAGAACTACAGTGGTC GTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTTCTCTGTAAAATCAAGCCGTGGTTCTTCT GACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCAGCGCTGAAAGAGTTCGAGGCGACAACAAGGAATAT

	GAATATTCTGTGGAATGTCAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATG GTGGACGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTCGTGACATCATCAAACCAG ACCCTCCTAAGAACCTTCAGTTAAAACCGCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCAG ATACGTGGAGTACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGA GAAGAAAGATCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCCGTAAGAACGCTTCCATCTCGGTT CGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGC GGCGGCAGCCGCAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCGCAAAATC TTCTTCGTGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCGCGGCAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGA AATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAAAACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAACTTACTAA GAACGAAAGTTGCCTTAACAGCCGTGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCTAGCAGGAAGAC CAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATCTTAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACC ATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAGCGGCAGATATTCCTCGACCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATG AGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTTAGAAGAACCAGATTTCTA CAAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGCATCCGTGCTGTCACCATTGACCGTGTCATGT CCTACTTAAATGCTTCTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAG CCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTCTG AGTGGGCGGC
hIL12AB_011 (SEQ ID NO: 65)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCA GCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCGGACGCGC CGGGGGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACGCCGGAGGAGGACGGGATCACGTGGACGCTGGACCAGAGC AGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACGCTGACGATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGACGCGGGGCAGTACAC GTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGGATCTGGA GCACAGATATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGCGAGGCGAAGAACTAC AGCGGGAGGTTCACGTGCTGGTGGCTGACGACGATCAGCACGGACCTGACGTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGG GGGAGCAGCGACCCGCAGGGGGTGACGTGCGGGGCGGCGACGCTGAGCGCGGAGAGGGTGAGGGGTGACAA CAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCGTGCCCGGCGGCGGAGGAGAGCCTGCCGA TCGAGGTGATGGTGGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCTTCATCAGAGATA TCATCAAGCCGGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTACCCAGATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACGTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGG AAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGATAGGGTGTTCACAGATAAGACGAGCGCGACGGTGATCTGCAGGAAGAA CGCGAGCATCAGCGTGAGGGCGCAAGATAGGTACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCGTGCCGT GCAGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGAGCAGGAACCTGCCGGTGGCGACGCCGGACCCGGGGATGTTCCCGTGC CTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCGGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCGAGGCAGACGCTGGAGTTC TACCCGTGCACGAGCGAGGAGATCGACCACGAAGATATCACGAAAGATAAGACGAGCACGGTGGAGGCGTG CCTGCCGCTGGAGCTGACGAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGGGAGACGAGCTTCATCACGAACGGGA GCTGCCTGGCGAGCAGGAAGACGAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGA TGTACCAGGTGGAGTTCAAGACGATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCGAAGAGGCAGATCTTCCTGGACC AGAACATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCGCAGAAGA GCAGCCTGGAGGAGCCAGATTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCGTTCAGGATCA GGGCGGTGACGATCGACAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCGAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCA TGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTC ACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_012 (SEQ ID NO: 66)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTTCTGGCCAG CCCCCTGGTGGCCATTTGGGAACTCAAGAAGGACGTGTACGTTGTGGAACTCGACTGGTACCCTGACGCCCCA GGCGAAATGGTGGTCTTAACCTGCGACACCCCTGAGGAGGACGGAATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCTCC GAGGTCCTCGGCAGTGGCAAGACCCTGACCATACAGGTGAAAGAATTTGGAGACGCAGGGCAATACACATGT CACAAGGGCGGGGAGGTTCTTTCTCACTCCCTTCTGCTTCTACATAAAAAGGAAGACGGAATTTGGTCTACCG ACATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCTAAGAATAAAACCTTCTTACGCTGTGAAGCTAAAAACTACAGCGGCA GATTCACTTGCTGGTGGCTCACCACCATTTCTACCGACCTGACCTTCTCGGTGAAGTCTTCAAGGGGCTCTAGT GATCCACAGGGAGTGACATGCGGGGCCGCCACACTGAGCGCTGAACGGGTGAGGGGCGATAACAAGGAGTA TGAATACTCTGTCGAGTGTCAGGAGGATTCAGCTTGTCCCGCAGCTGAAGAGTCACTCCCCATAGAGGTTATG GTCGATGCTGTGCATAAACTGAAGTACGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTAGAGATATTATAAAACCTG ACCCCCCCAAGAACCTGCAACTTAAACCCCTGAAAAACTCTCGGCAGGTCGAAGTTAGCTGGGAGTACCCTG ATACTTGGTCCACCCCCCACTCGTACTTCTCACTGACTTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGA GAAAAAAGATCGTGTATTCACAGATAAGACCTCTGCCACCGTGATCTGCAGAAAAAACGCTTCCATCAGTGTC AGAGCCCAAGACCGGTACTATAGTAGTAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGTGTCCCCTGCTCTGGCGGCGGAGGG GGCGGCTCTCGAAACCTCCCCGTCGCTACCCCTGATCCAGGAATGTTCCCTTGCCTGCATCACTCACAGAATC TGCTGAGAGCGGTCAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAAACACTGGAGTTTTATCCTTGTACCTCAGAGG AGATCGACCACGAGGATATTACCAAAGATAAGACCAGCACGGTGGAGGCCTGCTTGCCCCTGGAACTGACAA AGAATGAATCCTGCCTTAATAGCCGTGAGACCTCTTTTATAACAAACGGATCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGAC CTCCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCCTCAATCTACGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAATTTAAAACT ATGAACGCCAAGCTGTTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAAAATATGCTGGCTGTGATCGACG AACTGATGCAGGCCCTCAACTTTAACAGCGAGACCGTGCCACAAAAGAGCAGTCTTGAGGAGCCCGACTTCT ACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTTCATGCCTTCAGGATAAGAGCTGTCACCATCGACAGAGTCAT GAGTTACCTGAATGCATCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCC AGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_013 (SEQ ID NO: 67)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCTCCTGGTTCAGTCTTGTCTTCCTGGCCTC GCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTTTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACC TGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAG TGAAGTTCTTGGAAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTG CCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTATTATTACTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGTCCAC AGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAAAATAAAACATTTCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGG TCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCTCCACAGACCTCACCTTCAGTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTT CTGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCTCTGCAGAAAGAGTTCGAGGTGACAACAAAGAAT ATGAGTACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTTCCCATAGAAGTCA TGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAAACC TGACCCGCCCAAGAACTTACAGCTGAAGCCGCTGAAAAACAGCCGGCAGGTAGAAGTTTCCTGGGAGTACCC AGATACCTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCTCCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGA

	GAGAAGAAAGATCGTGTCTTCACAGATAAAACATCAGCCACGGTCATCTGCAGGAAAAATGCCAGCATCTCG GTGCGGGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGTGGTGGG GGTGGTGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACTCCAGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAA ATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCACCGGCAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGA AGAAATTGACCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTCTTCCTTTAGAGCTGAC CAAAAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCCAGGAA AACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTCAGCTCCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAA ACCATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAGAGGCAGATATTTTTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTG ATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACAGTGAGACGGTACCTCAAAAAAGCAGCCTTGAAGAGCCAGATT TCTACAAAACCAAGATCAAACTCTGCATTTTACTTCATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATTGACCGTGTC ATGTCCTACTTAAATGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCC CCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAG TCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_014 (SEQ ID NO: 68)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTGATTTCTTGGTTCTCTCTTGTGTTCCTTGCTTCT CCTCTTGTGGCTATTTGGGAGTTAAAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTTGACTGGTACCCTGACGCACCTG GCGAGATGGTGGTGCTTACTTGTGACACTCCTGAGGAGGACGGCATTACTTGGACGCTTGACCAGTCTTCTGA GGTGCTTGGCTCTGGCAAAACACTTACTATTCAGGTGAAGGAGTTCGGGGATGCTGGCCAGTACACTTGCCAC AAGGGCGGCGAGGTGCTTTCTCACTCTCTTCTTCTTCTTCACAAGAAGGAGGACGGCATTTGGTCTACTGACA TTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACATTCCTTCGTTGCGAGGCCAAGAACTACTCTGGCCGTT TCACTTGCTGGTGGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTTCTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACC CTCAGGGCGTGACTTGTGGGGCTGCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTGCGTGGTGACAACAAGGAGTACGAGTA CTCTGTGGAGTGCCAGGAAGATTCTGCTTGCCCTGCTGCTGAGGAGTCTCTTCCTATTGAGGTGATGGTGGAT GCTGTGCACAAGTTAAAATACGAGAACTACACTTCTTCTTTCTTCATTCGTGACATTATTAAGCCTGACCCTCC CAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGTCAGGTGGAGGTGTCTTGGGAGTACCCTGACACTTGG TCTACTCCTCACTCTTACTTCTCTCTTACTTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGCGTGAGAAGAAGGA CCGTGTGTTCACTGACAAAACATCTGCTACTGTGATTTGCAGGAAGAATGCATCTATTTCTGTGCGTGCTCAG GACCGTTACTACTCTTCTTCTTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCTTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCAG AAATCTTCCTGTGGCTACTCCTGACCCTGGCATGTTCCCTTGCCTTCACCACTCTCAGAACCTTCTTCGTGCTGT GAGCAACATGCTTCAGAAGGCTCGTCAAACTCTTGAGTTCTACCCTTGCACTTCTGAGGAGATTGACCACGAA GATATCACCAAAGATAAAACATCTACTGTGGAGGCTTGCCTTCCTCTTGAGCTTACCAAGAATGAATCTTGCT TAAATTCTCGTGAGACGTCTTTCATCACCAACGGCTCTTGCCTTGCCTCGCGCAAAACATCTTTCATGATGGCT CTTTGCCTTTCTTCTATTTACGAAGATTTAAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAAACAATGAATGCAAAGCTTC TTATGGACCCCAAGCGTCAGATTTTCCTTGACCAGAACATGCTTGCTGTGATTGACGAGCTTATGCAGGCTTTA AATTTCAACTCTGAGACGGTGCCTCAGAAGTCTTCTCTTGAGGAGCCTGACTTCTACAAGACCAAGATTAAGC TTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGTATTCGTGCTGTGACTATTGACCGTGTGATGTCTTACTTAAATGCTTCTT GATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTG CACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_015 (SEQ ID NO: 69)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAACTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTAGAACTGGATTGGTATCCGGACGCTCC CGGCGAAATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAAGAAGACGGAATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAG CGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTGAAAGAGTTTGGCGATGCCGGCCAGTACACCTG TCACAAAGGCGGCGAGGTGCTAAGCCATTCGCTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGATGGCATCTGGAGCAC CGATATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATAGCGG CCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACCATCAGCACCGATCTGACCTTCAGCGTGAAAAGCAGCAGAGGCAG CAGCGACCCCCAAGGCGTGACGTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACAAGG AGTATGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGG TGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAA ACCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTA CCCCGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAA GAGAGAAAAGAAAGATAGAGTGTTCACAGATAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCAGAAAAAATGCCAGCA TCAGCGTGAGAGCCCAAGATAGATACTATAGCAGCAGCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCG GCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACA GCCAAAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAATTTTACCCCTGCA CCAGCGAAGAGATCGATCATGAAGATATCACCAAAGATAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTGG AACTGACCAAGAATGAGAGCTGCCTAAATAGCAGAGAGACCAGCTTCATAACCAATGGCAGCTGCCTGGCCA GCAGAAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGG AGTTCAAGACCATGAATGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAAAACATGCTGGC CGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAAAAAAGCAGCCTGGAAGA ACCGGATTTTTATAAAACCAAAATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCCTTCAGAATCAGAGCCGTGACCATC GATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTT GGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCT TTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_016 (SEQ ID NO: 70)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCAGCCTGGTCTTCCTGGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTATACGTAGTGGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCTCC TGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCAGAAGAGGACGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTC AGAAGTGCTGGGCAGTGGAAAAACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTG CCACAAGGGTGGTGAAGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCAC AGATATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTTCGCTGTGAAGCCAAGAACTACAGTGG CCGCTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGC TCAGACCCCCAGGGTGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCGGAGAGAGTTCGAGGTGACAACAAGGAG TATGAATACTCGGTGGAGTGCCAGGAAGATTCGGCGTGCCCGGCGGCAGAAGAGAGCCTGCCCATAGAAGTG ATGGTGGATGCTGTGCACAAGCTGAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAAGC CAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTTTCCTGGGAGTACC CAGATACGTGGAGCACCCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGTGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGA GAGAGAAGAAAGATAGAGTCTTCACAGATAAGACCTCGGCCACGGTCATCTGCAGAAAGAAATGCCTCCATCT CGGTTCGAGCCCAAGATAGATACTACAGCAGCAGCTGGTCAGAATGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCG GCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCTGTTGCCACCCCAGACCCTGGGATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCA GAACTTATTACGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCA GAAGAGATTGACCATGAAGATATCACCAAAGATAAGACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTG

	ACCAAGAATGAAAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGAAGCTGCCTGGCCAGCAGA AAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTC AAGACCATGAATGCAAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATATTTTTGGACCAGAACATGCTGGCTGTC ATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCAGAAACTGTACCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCA GATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTTCATGCTTTCAGAATCAGAGCTGTCACCATTGACC GCGTGATGAGCTACTTAAATGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_017 (SEQ ID NO: 71)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTTCCCTCGTCTTTCTGGCATC ACCCCTGGTGGCTATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCTGACGCCCC GGGGGAAATGGTGGTGTTAACCTGCGACACGCCTGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAG CGAGGTGCTTGGGTCTGGTAAAACTCTGACTATTCAGGTGAAAGAGTTCGGGGATGCCGGCCAATATACTTGC CACAAGGGTGGCGAGGTGCTTTCTCATTCTCTGCTCCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATTTGGTCTACTG ATATTCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGATGCGAGGCTAAAAACTACAGCGGAA GATTTACCTGCTGGTGGCTGACCACAATCTCAACCGACCTGACATTTTCAGTGAAGTCCAGCAGAGGGAGCTC CGACCCTCAGGGCGTGACCTGCGGAGCCGCCACTCTGTCCGCAGAAAGAGTGAGAGGTGATAATAAGGAGTA CGAGTATTCAGTCGAGTGCCAAGAAGATTCTGCCTGCCCAGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCAATCGAGGTGAT GGTAGATGCGGTACACAAGCTGAAGTATGAGAACTACACATCCTCCTTCTTCATAAGAGATATTATCAAGCCT GACCCACCTAAAAATCTGCAACTCAAGCCTTTGAAAAATTCACGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCT GATACTTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTTTCGCTGACATTCTGCGTCCAGGTGCAGGGCAAGTCAAAGAGAG AGAAGAAGGATCGCGTGTTCACTGATAAAACAAGCGCCACAGTGATCTGCAGAAAAAACGCTAGCATTAGCG TCAGAGCACAGGACCGGTATTACTCCAGCTCCTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGCGGTGGGGGCG GAGGCGGATCCAGAAACCTCCCCGTTGCCACACCTGATCCTGGAATGTTCCCCTGTCTGCACCACAGCCAGAA CCTGCTGAGAGCAGTGTCTAACATGCTCCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGA GGAAATCGATCACGAAGATATCACCAAAGATAAAACCTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTGAC CAAAAACGAGAGCTGCCTGAATAGCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGCTCATGCCTTGCCAGCCGGAA AACTAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGTCTTCGATCTATGAGGACCTGAAAATGTACCAGGTCGAATTTAAG ACGATGAACGCAAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTCATA GATGAGTTGATGCAGGCATTAAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCTCAGAAGTCCAGCCTCGAGGAGCCAGAT TTTTATAAGACCAAGATCAAACTATGCATCCTGCTGCATGCTTTCAGGATTAGAGCCGTCACCATCGATCGAG TCATGTCTTACCTGAATGCTAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCC CCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAA AGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_018 (SEQ ID NO: 72)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGTCACCAACAGTTAGTAATCTCCTGGTTTTCTCTGGTGTTTCTGGCCAG CCCCCTCGTGGCCATCTGGGAGCTTAAAAAGGACGTTTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTATCCCGACGCTCCA GGCGAAATGGTCGTGCTGACCTGCGATACCCCTGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGTCTTCC GAGGTGCTTGGATCTGGCAAAACACTGACAATACAAGTTAAGGAGTTCGGGGACGCAGGGCAGTACACCTGC CACAAAGGCGGCGAGGTCCTGAGTCACTCCCTGTTACTGCTCCACAAGAAAGAGGACGGCATTTGGTCCACC GACATTCTGAAGGACCAGAAGGAGCCTAAGAATAAAACTTTCCTGAGATGCGAGGCAAAAAACTATAGCGGC CGCTTTACTTGCTGGTGGCTTACAACAATCTCTACCGATTTAACTTTCTCCGTGAAGTCTAGCAGAGGATCCTC TGACCCGCAAGGAGTGACTTGCGGAGCCGCCACCTTGAGCGCCGAAAGAGTCCGTGGCGATAACAAGAATA CGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGATTCCGCCTGCCCAGCTGCCGAGGAGTCCCTGCCCATTGAAGTGATG GTGGATGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAAAACTATACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCATTAAGCCCG ACCCTCCTAAAAACCTGCAACTTAAGCCCCTAAAGAATAGTCGGCAGGTTGAGGTCAGCTGGGAATATCCTG ACACATGGAGCACCCCCCACTCTTATTTCTCCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGTAAACGGGA GAAAAAAGATAGGGTCTTTACCGATAAAACCAGCGCTACGGTTATCTGTCGGAAGAACGCTTCCATCTCCGTC CGCGCTCAGGATCGTTACTACTCGTCCTCATGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGTGGA GGCGGATCCAGAAATCTGCCTGTTGCCACACCAGACCCTGGCATGTTCCCCTGTCTGCATCATAGCCAGAACC TGCTCAGAGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGGCAAACTTTGGAGTTCTACCCGTGTACATCTGAGG AAATCGATCACGAAGATATAACCAAAGATAAAACCTCTACAGTAGAGGCTTGTTTGCCCCTGGAGTTGACCA AAAACGAGAGTTGCCTGAACAGTCGCGAGACGAGCTTCATTACTAACGGCAGCTGTCTCGCCTCCAGAAAAA CATCCTTCATGATGGCCCTGTGTCTTTCCAGCATATACGAAGACCTGAAAATGTACCAGGTCGAGTTCAAAAC AATGAACGCCAAGCTGCTTATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTCGACCAAAACATGCTCGCTGTGATCGAT GAGCTGATGCAGGCTCTCAACTTCAATTCCGAAACAGTGCCACAGAAGTCCAGTCTGGAAGAACCCGACTTCT ACAAGACCAAGATTAAGCTGTGTATTTTGCTGCATGCGTTTAGAATCAGAGCCGTGACCATTGATCGGGTGAT GAGCTACCTGAACGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCC CAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGT CTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_019 (SEQ ID NO: 73)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTGGCCTCG CCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTTTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACCT GGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACTCCTGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCTCA GAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGCCAGTACACGTGC CACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGTCCACA GATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTCCGCTGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGT CGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTTCTCTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTTC TGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGTGACAACAAGGAATA TGAATATTCTGTGGAATGTCAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATG GTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTCGTGACATCATCAAACCAG ACCCGCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACAGCCGGCAGGTAGAAGTTTCCTGGGAGTACCCAG ATACGTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGA GAAGAAAGATCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTT CGAGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGC GGCGGCAGCCGCAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAAATC TTCTTCGTGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCGCGCCAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAA ATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAAAACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAGCTGACCAAG AATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCGCGCAAGACC AGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATTTAAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCA TGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAACGGCAGATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGA GCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTTAGAAGAGCCAGATTTCTAC

	AAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGCATCCGTGCTGTCACCATTGACCGTGTCATGTC CTACTTAAATGCTTCTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGC CCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGA GTGGGCGGC
hIL12AB_020 (SEQ ID NO: 74)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCTAG CCCTCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCTCCC GGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGGATCACCTGGACCCTGGATCAGTCAAGC GAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAATACACTTGC CACAAGGGAGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTCCTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGACGGCATCTGGAGCACC GACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAAACATTCCTCAGATGCGAGGCCAAGAATTACTCCGGG AGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGC AGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGTGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGAGTGCGCGGCGACAACAAGGA GTACGAGTACTCCGTGGAATGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGT GATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCTCTAGCTTCTTCATCAGAGATATCATCAAG CCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAT CCCGACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTATTTTAGCCTGACCTTCTGCGTGCAAGTGCAGGGCAAGAGCAAGA GAGAGAAGAAGGACCGCGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATC AGCGTGAGGGCCCAGGATAGATACTACAGTTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGC GGCGGGGGAGGCTCGAGAAACCTGCCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGC CAGAACCTGCTGAGGGCGGTGTCCAACATGCTTCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACCT CTGAGGAGATCGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGC TGACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACTCCCGCGAGACCAGCTTCATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCA GGAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAAATGTACCAGGTGGAGT TTAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAAATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCAG TGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACGGTCCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGC CCGACTTTTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTTAGAATCCGTGCCGTGACCATTGA CAGAGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_021 (SEQ ID NO: 75)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCA GCCCTCTGGTTGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTCGTGGAACTGGACTGGTATCCGGACGCCCC GGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAATCCTC CGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAATTCGGGGACGCCGGGCAGTACACCTG CCACAAGGGGGGCGAAGTGCTGTCCCACTCGCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGATGGAATCTGGTCCAC CGACATCCTCAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGCGCTGTGAAGCCAAGAATTATTCGGG GCGATTCACGTGCTGGTGGCTGACAACCATCAGCACCGACCTGACGTTTAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGTC CAGCGACCCCCAGGGCGTGACGTGCGGCGCCGCCACCCTCTCCGCCGAGAGGGTGCGGGGGGACAATAAGGA GTACGAGTACAGCGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCGGAGGAAAGCCTCCCGATAGAGG TGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAGTATGAGAATTACACCAGCAGCTTTTTCATCCGGGACATTATCAA GCCCGACCCCCCGAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTCTCCTGGGAGTA TCCCGACACCTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAG AGGGAAAAGAAGGACAGGGTTTTCACCGACAAGACCAGCGCGACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGCAT AAGCGTCCGCGCCCAAGATAGGTACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCTAGCGTGCCCTGCAGCGGGGG CGGGGGTGGGGGCTCCAGGAACCTGCCAGTGGCGACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTCCATCACAGC CAGAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAATTCTACCCCTGCACG TCGGAGGAGATCGATCACGAGGATATCACAAAGACAAGACTTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAG CTCACCAAGAATGAGTCCTGTCTGAACTCCCGGGAAACCAGCTTCATCACCAACGGGTCCTGCCTGGCCAGCA GGAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGTCGAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTCGAGTT CAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAAATCTTCCTGGACCAGAATATGCTTGCCGT CATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCC CGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCGTTCAGGATCCGGGCAGTCACCATCGAC CGTGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGG CCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTG AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_022 (SEQ ID NO: 76)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCTC TCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGACTGGTACCCAGACGCCCC CGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAAGAAGACGGCATCACGTGGACCCTCGACCAGTCCAG CGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACTCTGACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGGGACGCCGGGCAGTACACGTG CCACAAGGGCGGCGAAGTCTTAAGCCACAGCCTGCTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGGATCTGGTCCAC AGACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCTTTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTATTCCGG CAGGTTCACGTGCTGGTGGCTTACAACAATCAGCACAGACCTGACGTTCAGCGTGAAGTCCAGCCGCGGCAG CAGCGACCCCCAGGGGGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGCGGGGACAACAAGG AGTACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGCCTATCGAGG TCATGGTAGATGCAGTGCATAAGCTGAAGTACGAGAACTATACGAGCAGCTTTTTCATACGCGACATCATCAA GCCCGACCCCCCAAGAACCTGCAGCTTAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAGGTCTCCTGGGAGTA CCCCGACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTTTGTGTCCAAGTCCAGGGAAAGAGCAAG AGGGAGAAGAAAGATCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGAGGGCGCAAGACAGGTACTACTCCAGCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCTCCGGCGGC GGGGGCGGCGGCAGCCGAAACCTACCCGTGGCCACGCCGGATCCCGGCATGTTTCCCTGCCTGCACCACAGC CAGAACCTCCTGAGGGCCGTGTCCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACTCTGGAGTTCTACCCCTGCACG AGCGAGGAGATCGATCACGAGGACATCACCAAGGATAAGACCAGCACTGTGGAGGCCTGCCTTCCCCTGGAG CTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACTCCAGGGAGACCTCATTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGC AGGAAAACCAGCTTCATGATGGCCTTGTGTCTCAGCTCCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTCGAGT TCAAGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCG TCATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAGAAAAGCTCCCTGGAGGAGC CCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGGATCAGGGCAGTGACCATCGA CCGGGTGATGTCATACCTTAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC

hIL12AB_023 (SEQ ID NO: 77)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTC GCCCCTGGTCGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTCGTCGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCC CGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACGCCGGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAAAGCAG CGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAAGTGAAGGAATTCGGCGATGCCGGCCAGTACACCTG TCACAAAGGGGGCGAGGTGCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCAC CGATATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCG GTAGGTTCACGTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACGTTCAGCGTGAAGAGCTCCAGGGGCA GCTCCGACCCACAGGGGGTGACGTGCGGGGCCGCAACCCTCAGCGCCGAAAGGGTGCGGGGGGACAACAAG GAGTACGAATACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGATTCGGCCTGCCCCGCCGCGGAGGAGAGCCTCCCCATCGAG GTAATGGTGGACGCCGTGCATAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCTCGTTCTTCATCCGAGACATCATCA AACCCGACCCGCCCAAAAATCTGCAGCTCAAGCCCCTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGT ACCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAA GCGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACCGACACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGAAAGAACGCCAGCA TCTCGGTGCGCGCCCAGGATAGGTACTATTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCGGTACCCTGCAGCGGCGG CGGGGGCGGCGGCAGTAGGAATCTGCCCGTGGCTACCCCGGACCCGGGCATGTTCCCCTGCCTCCACCACAG CCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCAC GAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAAAACTTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGCCCTTGGA GCTGACCAAGAATGAATCCTGTCTGAACAGCAGGGAGACCTCGTTTATCACCAATGGCAGCTGCCTCGCCTCC AGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGTCTGAGCTCCATCTATGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGT TCAAGACCATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGATCAGAATATGCTGGCGG TGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTCAATTTCAATAGCGAGACAGTGCCCCAGAAGTCCTCCCTGGAGGAGC CCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCCGTCACCATCGA CCGGGTCATGAGCTACCTCAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_024 (SEQ ID NO: 78)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCTC GCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTCGTGGAGCTCGACTGGTACCCCGACGCCCC TGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTC CGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACGCTGACCATCCAAGTGAAGGAGTTCGGTGACGCCGGACAGTATACCTG CCATAAGGGCGGCGAGGTCCTGTCCCACAGCCTCCTCCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCAC CGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCG GCCGATTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATATCCACCGACCTGACTTTCTCCGTCAAGTCCTCCCGGGGGTCC AGCGACCCCCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTCAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGGGACAACAAGGA GTACGAATACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGT GATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCTTCATCAGGGATATCATCAA GCCAGATCCCCCGAAGAATCTGCAACTGAAGCCGCTGAAAAACTCACGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTA CCCCGACACGTGGAGCACCCCACATTCCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAG CGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACGGATAAGACCAGTGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCTATT AGCGTGAGGGCCCAGGATCGGTATTACTCCTCGAGCTGGAGCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGCAGTGGGGGG GGTGGAGGCGGGAGCAGGACCTGCCCGTAGCAACCCCCGACCCCGGGATGTTCCCCTGTCTGCACCACTCG CAGAACCTGCTGCGCGCGGTGAGCAACATGCTCCAAAAAGCCCGTCAGACCTTAGAGTTCTACCCCTGCACCA GCGAAGAAATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCGTGCCTGCCGCTGGAG CTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTCAACTCCAGGGAGACCAGCTTTATCACCAACGGCTCGTGCCTAGCCAGC CGGAAAACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATTTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGT TCAAGACCATGAATGCCAAACTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCGG TGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTGGAGGAGC CGGACTTCTACAAGACCAAAATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCCGCATCCGGGCCGTGACCATCGA CAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_025 (SEQ ID NO: 79)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAG CCCCCTCGTGGCGATCTGGGAGCTAAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCACC CGGCGAGATGGTCGTTCTGACCTGCGATACGCCAGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGATCAGAGCAG CGAGGTCCTGGGGAGCGGAAAGACCCTGACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACCTG CCACAAAGGTGGCGAGGTCCTGAGCCACTCGCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGGAATCTGGAGCAC AGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCG GGCGCTTCACGTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTCACCTTCTCCGTGAAGAGCAGCCGGGGATC CAGCGATCCCCAAGGCGTCACCTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCGGAGAGGGTCAGGGGCGATAATAAGG AGTATGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCAATCGAAG TGATGGTCGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCATCAA GCCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTCAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGTTGGGAGTA CCCCGACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGAAAGAGCAAG AGGGAGAAGAAAGACCGGGTCTTCACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCAAGCAT CTCCGTGAGGGCCCAGGACAGGTACTACAGCTCCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGTAGCGGCGG CGGGGGCGGTGGCAGCCGCAACCTCCCAGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGC CAGAATCTGCTGAGGGCCGTGAGTAACATGCTGCAGAAGGCAAGGCAAACCCTCGAATTCTATCCCTGCACC TCCGAGGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAG CTGACCAAGAATGAGAGCTGCCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCTCC AGGAAGACCTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCTCTCAAGCATATACGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTGGAG TTTAAGACGATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCGAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCC GTGATAGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCCGAGACCGTGCCGCAGAAGTCATCCCTCGAGGAG CCCGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCCGGATAAGGGCCGTGACGATCG ACAGGGTGATGAGCTACCTTAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTG GGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTT TGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_026 (SEQ ID NO: 80)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTTCTCGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCC GGGGGAGATGGTCGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAAGAGGACGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGTCCAG

	CGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACTATTCAAGTCAAGGAGTTCGGAGACGCCGGCCAGTACACCTG CCACAAGGGTGGAGAGGTGTTATCACACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAAGACGGGATCTGGAGCAC CGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAAAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTATTCGGG CCGCTTTACGTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACTGATCTCACCTTCAGCGTGAAGTCCTCCCGGGGGTCG TCCGACCCCCAGGGGGTGACCTGCGGGGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGAGAGTGAGGGGCGATAATAAGGAG TACGAGTACAGCGTTGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTG ATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTATGAGAACTACACCTCAAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAAC CCGATCCGCCCAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAAAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACC CCGACACCTGGTCCACCCCCCATAGCTATTTCTCCCTGACGTTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAGAGCAAGCG GGAGAAGAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGTAGGAAGAACGCGTCGATCTC GGTCAGGGCCCAGGACAGGTATTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCGTGCCCTGCTCGGGCGGCGG CGGCGGCGGGAGCAGAAATCTGCCCGTGGCCACCCCAGACCCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCATTCGCA GAACCTCCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGCCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAG CGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCT GACCAAAAACGAATCCTGCCTCAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCCG AAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTC AAGACCATGAATGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATATTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTG ATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTCCCCCAGAAGTCCAGCCTGGAGGAGCCG GACTTTTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCCTTCAGGATCCGGGCCGTGACAATCGACA GGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_027 (SEQ ID NO: 81)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTCTACGTCGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCTCCC GGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCA GAGGTGCTGGGAAGCGGAAAGACACTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGATGCCGGGCAGTATACCTGC CACAAGGGCGGCGAAGTGCTGAGCCATTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATATGGTCCACC GACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTACAGCGG CCGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGTGTGAAGTCCTCACGGGGCAGC TCAGATCCCCAGGGCGTGACCTGCGGGGCCGCGACACTCAGCGCCGAGCGGGTGAGGGGTGATAACAAGGA GTACGAGTATTCTGTGGAGTGCCAGGAAGACTCCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCCATCGAGGTG ATGGTGGACGCCGTGCATAAACTGAAGTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCTTCATCCGGGATATAATCAAGC CCGACCCTCCGAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTTAAAAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACC CCGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTATTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGCG CGAGAAAAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGTATAA GCGTAAGGGCCCAGGATAGGTACTACAGCTCCAGCTGGTCGGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTCCGGCGGCG GGGGGGGTGGCAGCAGGAACCTCCCCGTGGCCACGCCGGACCCCGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTCCC AAAACCTCCTGCGGGCCGTCAGCAACATGCTGCAAAAGGCGCGGCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGTACCTC CGAAGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGATAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAGCT GACCAAGAACGAGAGCTGTCTTAACAGCAGAGAGACCTCGTTCATAACGAACGGCTCCTGCCTCGCTTCCAG GAAGACGTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTC AAAACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCCGTG ATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAAACCGTGCCCCAGAAGTCAAGCCTGGAGGAGCCG GACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTACACGCTTTTCGTATCCGGGCCGTGACCATCGACA GGGTTATGTCGTACTTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_028 (SEQ ID NO: 82)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAAACAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAG CCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCC CGGCGAGATGGTGGTCCTGACCTGCGACACGCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCAG CGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACCCTGACCATTCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGTCAGTACACCTG CCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTACTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGATGGAATCTGGTCCAC CGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCG GCAGGTTTACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACATTTTCCGTGAAGAGCAGCCGCGGCAG CAGCGATCCCCAGGGCGTGACCTGCGGGGCGGCCACCCTGTCCGCCGAGCGTGTGAGGGGCGACAACAAGGA GTACGAGTACAGCGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCAATCGAGGT CATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAA ACCGGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCCTTGAAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCTTGGGAGTA CCCCGACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTTAGCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAG AGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCCAT CAGCGTGCGGGCCCAGGACAGGTATTACAGCTCGTCGTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCTCCGGGGG AGGCGGCGGCGGAAGCCGGAATCTGCCCGTGGCCACCCCCGATCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACAG CCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGCCAAACCCTGGAGTTCTACCCCTGTAC AAGCGAGGAGATCGACCATGAGGACATTACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTCGA GCTCACAAAGAACGAATCCTGCCTGAATAGCCGCGAGACCAGCTTTATCACGAACGGGTCCTGCCTCGCCAG CCGGAAGACAAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAAATGTACCAAGTGGA GTTCAAAACGATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGCCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGC CGTCATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGA GCCCGACTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCTTTCCGCATCCGCGCGGTGACCATC GACCGGGTGATGAGCTACCTCAACGCCAGTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTT GGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCT TTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_029 (SEQ ID NO: 83)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAAACAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTC CCCTCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCC CGGCGAAATGGTGGTGCTGACGTGCGACACCCCCGAGGAGGATGGCATCACCTGGACCCTGGACCAAAGCAG CGAGGTCCTCGGAAGCGGCAAGACCCTCACTATCCAAGTGAAGGAGTTCGGGGATGCGGGCCAGTACACCTG CCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCTCATAGCCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAAGACGGCATCTGGAGCAC CGACATACTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGG GCGCTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGC

	AGCGACCCCCAGGGGGTGACCTGCGGAGCCGCGACCTTGTCGGCCGAGCGGGTGAGGGGCGACAATAAGGA GTACGAGTACTCGGTCGAATGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTCCCCATCGAAGT GATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATACGGGATATCATCAA GCCCGACCCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAACCCTTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTA CCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACTCATACTTCAGCCTGACCTTCTGTGTACAGGTCCAGGGCAAGAGCAAG AGGGAAAAGAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGTCGGAAAAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCCAGGACAGGTACTATTCCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTCCCCTGCTCCGGCGGCG GTGGCGGGGGCAGCAGGAACCTCCCCGTGGCCACCCCCGATCCCGGGATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCC AAAACCTGCTGAGGGCCGTCTCCAATATGCTGCAGAAGGCGAGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACCTC CGAGGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAAGACCTCCACGGTCGAGGCGTGCCTGCCCCTGGAGCT CACGAAGAACGAGAGCTGCCTTAACTCCAGGGAAACCTCGTTTATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCGTCACG GAAGACCTCCTTTATGATGGCCCTATGTCTGTCCTCGATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTC AAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGAGGCAGATTTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTG ATTGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACAGTGCCGCAGAAGAGCTCCCTGGAGGAGCCG GACTTTTACAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCAGAATACGGGCCGTCACCATCGATA GGGTGATGTCTTACCTGAACGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_030 (SEQ ID NO: 84)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATTAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCAAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAACTGAAAAAGGACGTGTACGTGGTCGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCC CGGCGAAATGGTGGTGCTGACGTGTGATACCCCCGAGGAGGACGGGATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCAG CGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACCCTGACGATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCTGGGCAGTACACCTG TCACAAGGGCGGGGAGGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTCCTGCATAAGAAAGAGGACGGCATCTGGTCCAC CGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGTGAGGCGAAGAACTACAGCG GCCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGCACCGACTTGACGTTCTCCGTGAAGTCCTCCAGAGGCAG CTCCGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGGGACAACAAGG AGTACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCAGCCGAGGAGTCCCTGCCCATCGAAG TCATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGCGATATCATCAA GCCCGATCCCCCCAAAAACCTGCAACTGAAGCCGCTGAAGAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTA CCCGGACACCTGGAGCACGCCCCACAGCTATTTCAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAA GCGGGAGAAGAAGGACCGCGTGTTTACGGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCAGCA TCAGCGTGAGGGCCCAGGACAGGTACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTCCGGAG GCGGCGGGGGCGGTTCCCGGAACCTCCCGGTGGCCACCCCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTC ACAGAATCTGCTGAGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCAAGGCAGACCCTGGAGTTTTATCCCTGCAC CAGCGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGG AACTGACCAAGAACGAGTCCTGTCTGAACTCCCGGGAAACCAGCTTCATAACCAACGGCTCCTGTCTCGCCAG CAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCAGCTCCATCTACGAGGACCTCAAGATGTACCAGGTTGAG TTCAAGACCATGAACGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAATATGCTGGCC GTGATCGATGAGTTAATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAAAAGTCCTCGCTGGAGGAG CCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTGCACGCCTTCCGAATCCGGGCCGTAACCATCG ACAGGGTGATGAGCTATCTCAACGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTG GGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTT TGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_031 (SEQ ID NO: 85)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCGCTTGTGTTCCTGGCCTC CCCCCTCGTCGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCC GGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACGCTCGACCAGTCGTC CGAAGTGCTGGGGTCGGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGAGACGCCGGCCAGTACACCTG TCATAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTCCTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGACGGCATCTGGAGCAC CGATATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGTGAGGCCAAGAACTACAGCG GGCGGTTCACGTGTTGGTGGCTCACCACCATCTCCACCGACCTCACCTTCTCCGTGAAGTCAAGCAGGGGCAG CTCCGACCCCCAAGGCGTCACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTCAGGGGGGATAACAAGGA ATACGAGTACAGTGTGGAGTGCCAAGAGGATAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGCCCATCGAAGT GATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCTTCATCAGGGATATCATCAA GCCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTA TCCCGACACGTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCGCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAGTCCAAG AGGGAGAAGAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAAACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAATGCCAGCAT CTCTGTGAGGGCCCAGGACAGGTACTATTCCAGCTCCTGGTCGGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTAGCGGCGG GGGCGGGGGCGGCAGCAGGAACCTCCCGGTTGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACTCG CAAAACCTGCTGCGCGCGGTCTCCAACATGCTGCAAAAAGCGCGCCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACC AGCGAGGAGATCGATCATGAAGATATCACCAAAGACAAGACCTCGACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAG CTCACCAAGAACGAAAGCTGCCTGAACAGCAGGGAGACAAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCTCC CGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGATCTGAAGATGTACCAAGTGGAG TTTAAGACCATGAACGCCAAGCTGTTAATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTCCTGGATCAGAACATGCTGGCC GTCATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTCGAGGAG CCCGACTTCTATAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATTCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGGGCCGTGACCATCG ATAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTG GGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTT TGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_032 (SEQ ID NO: 86)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCAGTCTGGTGTTTCTTGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTATACGTCGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCTCCC GGCGAGATGGTGGTCCTCACCTGCGACACCCCAGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCC GAGGTCCTGGGCAGCGGTAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTTGGTGATGCCGGGCAGTATACCTGC CACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACAGCCTCCTGTTACTGCATAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACC GACATCCTCAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGCGGTGCGAGGCGAAAAATTACTCCGGC CGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTGACGTTCTCCGTGAAGTCGAGCAGGGGGAGC TCCGATCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGCGTCCGCGGGGACAATAAGGAA TACGAATATAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCGGCCGAGGAGAGCCTCCCGATCGAGGTG ATGGTGGATGCCGTCCACAAGCTCAAATACGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTAGGGACATCATCAAGC CCGACCCCCCCAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGCCAGGTCGAGGTGTCATGGGAGTACC

	CAGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTCCAGGTGCAGGGAAAGTCCAAACG GGAGAAGAAGGATAGGGTCTTTACCGATAAGACGTCGGCCACCGTCATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATAAG CGTGCGGGGCGCAGGATCGGTACTACAGCTCGAGCTGGTCCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGTAGCGGAGGGGG TGGCGGGGGCAGCAGGAACCTGCCCGTGGCCACCCCGGACCCGGGCATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGTCA GAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGCACCAG CGAAGAGATCGATCACGAAGACATCACCAAAGACAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTGGAGCT GACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACAGCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCATCCCG GAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGTCTGAGCTCTATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTCGAGTTC AAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGACAGATATTCCTGGACCAGAACATGCTCGCCGTG ATCGATGAACTGATGCAAGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTGGAGGAGCCC GACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATACTGCTGCACGCGTTCAGGATCCGGGCCGTCACCATCGACC GGGTGATGTCCTATCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_033 (SEQ ID NO: 87)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATTAGCTGGTTTTCGCTGGTGTTCCTGGCCAG CCCTCTCGTGGCCATCTGGGAGCTGAAAAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCCCC CGGCGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACCCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGTCATC CGAGGTCCTGGGCAGCGGCAAGACGCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACATG CCATAAGGGCGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTCCTCCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCTAC AGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGG GCGGTTTACTTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCAGCGTGAAGAGCTCCCGAGGGAGC TCCGACCCCCAGGGGGTCACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGGGGCGACAACAAGGA GTATGAATACAGCGTGGAATGCCAAGAGGACAGCGCCTGTCCCGCGGCCGAGGAAAGCCTGCCCATCGAGGT GATGGTGGACGCCGTCCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCTTCATTCGCGACATCATCAAG CCGGACCCCCCCAAAAACCTGCAGCTCAAACCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTAC CCGGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAA CGCGAGAAGAAGGACCGGGTGTTTACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCCGAAAGAATGCAAGCATC TCCGTGAGGGCGCAGGACCGCTACTACTCTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGTGGC GGCGGAGGCGGCAGCCGTAACCTCCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACTCCC AGAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACCT CCGAGGAGATCGACCATGAGGACATTACCAAGGACAAGACGAGCACTGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGC TCACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAATAGCAGGGAGACGTCCTTCATCACCAACGGCAGCTGTCTGGCCAGCA GGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCTCCTCCATATATGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTT CAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGT GATTGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACCGTCCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCC CGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCGTTTAGGATAAGGGCCGTCACCATCGAC AGGGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGG CCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTG AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_034 (SEQ ID NO: 88)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCC CGGCGAGATGGTCGTGCTGACCTGCGACACCCCGGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTC CGAGGTGCTGGGCAGCGGGAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAAGAGTTCGGAGATGCCGGCCAGTATACCTG TCACAAGGGGGGTGAGGTGCTGAGCCATAGCCTCTTGCTTCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGTCCAC CGACATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCGAAGAATAAAACGTTCCTGAGGTGCGAAGCCAAGAACTATTCCGG ACGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCTCCGTAAAGTCAAGCAGGGGCAGC TCCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGAGCCGCCACCCTGAGCGCAGAGAGGGTGAGGGGCGACAACAAGGA GTACGAATACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAAAGTCTGCCCATCGAGGT GATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAATACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCATCAA GCCCGACCCTCCAAAGAATCTGCAGCTGAAACCCCTTAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTA CCCCGACACCTGGAGCACGCCCCACTCCTACTTTAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAAAGCAAG CGGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTCACCGATAAGACCTCCGCTACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCAATC AGCGTGAGGGCCCAGGATCGGTACTACTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCTCTGGCGGT GGCGGCGGGGGCAGCCGGAACCTGCCGGTGGCCACTCCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTCCACCATTCCC AGAACCTGCTGCGGGCCGTGTCCAATATGCTCCAGAAGGCAAGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCA GCGAGGAGATCGATCACGAGGACATCACCAAAGACAAAACCAGCACGGTCGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAAC TCACCAAGAACGAAAGCTGTCTCAACAGCCGCGAGACCAGCTTCATAACCAACGGTTCCTGTCTGGCCTCCCG CAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTCTGTCTGAGCTCCATCTATGAAGACCTGAAAATGTACCAGGTGGAGTTC AAAACCATGAACGCCAAGCTTCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGATCAGAACATGCTGGCCGTG ATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAACTCCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTGGAAGAGCCC GATTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGTGCGGTGACCATCGATA GGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_035 (SEQ ID NO: 89)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAGCTGGTAATCAGCTGGTTCAGCCTGGTTTTCCTCGCGTC GCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGTTAAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCC GGGCGAGATGGTCGTGCTCACCTGCGATACCCCCGAGGAGGACGGGATCACCTGGACCCTGGACCAATCCAG CGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATACAGGTGAAGGAATTTGGGGACGCCGGGCAGTACACCTG CCACAAGGGCGGGGAAGTGCTGTCCCACTCCCTCCTGCTGCTGCATAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCAC CGACATCCTGAAGGACCAAAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAAAACTATTCCGG CCGCTTTACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGATCTGACCTTCAGCGTGAAGTCGTCTAGGGGCTCCT CCGACCCCCAGGGCGTAACCTGCGGCGCCGCGACCCTGAGCGCCGAGAGGGTGCGGGGCGATAACAAGAG TACGAGTACTCGGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCGGCGGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTG ATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGTTCGTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGC CGGACCCCCCCAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCCTGGGAGTATC CCGACACCTGGAGCACCCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAAAGCAAGA GGGAAAAGAAGGACCGGGTGTTCACCGATAAGACGAGCGCCACCGTTATCTGCAGGAAGAACGCCTCCATAA GCGTGAGGGCGCAGGACCGTTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTAGCGGCGGGG GCGGGGGCGGGTCCCGCAACCTCCCCGTCGCCACCCCCGACCCAGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCCA

	GAACCTGCTGCGGGCCGTTAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTCGAGTTCTATCCCTGCACATCT GAGGAGATCGACCACGAAGACATCACTAAGGATAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTCGAGCTG ACCAAGAATGAATCCTGCCTGAACAGCCGAGAGACCAGCTTTATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGCAGG AAGACCTCCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCTCCAGCATCTACGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTAGAGTTCA AGACGATGAACGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATATTCCTGGACCAGAACATGCTGGCGGTGA TCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACGGTGCCACAGAAGTCCAGCCTGGAGGAGCCAG ACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATCCTCCTGCACGCGTTCAGGATCCGCGCCGTCACCATAGACAG GGTGATGAGTTATCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCC TCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAA TAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_036 (SEQ ID NO: 90)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCCAG CCCACTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCC TGGCGAGATGGTGGTACTGACCTGTGACACCCCGGAGGAAGACGGTATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCTC CGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACACTGACCATCCAAGTTAAGGAATTTGGGGACGCCGGCCAGTACACCTG CCACAAGGGGGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTTCTGCATAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCCACC GACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAATAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACTCGGG AAGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCTCCGTGAAGAGCTCCCGGGGCAGC TCCGACCCCCAGGGCGTAACCTGTGGGGCCGCTACCCTGTCCGCCGAGAGGGTCCGGGGCGACAACAAGGAA TACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGCCCATAGAGGTG ATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAGTACGAGAATTACACCAGCAGCTTCTTTATCAGGGACATAATTAAG CCGGACCCCCCAAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAAGTGTCCTGGGAGTAC CCCGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTATTTCTCACTGACATTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAAAGCAAGA GGGAGAAGAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGCCGAAAAAAATGCCAGCATC AGCGTGAGGGCCCAGGATCGGTATTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTTCCGGCGGG GGAGGGGGCGGCTCCCGGAACCTGCCGGTGGCCACCCCCGACCCTGGCATGTTCCCCTGCCTGCATCACAGCC AGAACCTGCTCCGGGCCGTGTCGAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTCGAGTTTTACCCCTGCACCAG CGAAGAGATCGACCACGAAGACATAACCAAGGACAAGACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGC TTACCAAAAACGAGTCCTGCCTGAACAGCCGGGAAACCAGCTTCATAACGAACGGGAGCTGCCTGGCCTCCA GGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGTCTGTCCAGCATATACGAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAATT CAAAACTATGAATGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTAGCCGT GATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTCAACTTCAACTCGGAGACGGTGCCCCAGAAGTCCAGCCTCGAGGAGCC CGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCCTTCAGGATAAGGGCGGTGACTATCGAC AGGGTCATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGG CCTCCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTG AATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_037 (SEQ ID NO: 91)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAACTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAG CCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAAAAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCAGACGCGCC GGGGGAAATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCAGAGGAGGATGGCATCACGTGGACGCTGGATCAGTCCAG CGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACGCTCACCATCCAGGTGAAGGAATTTGGCGACGCGGGCCAGTATACCTG TCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGGATCTGGTCAAC CGATATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTATAGCGG CAGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCAGC AGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGTGCCGCCACGCTCTCCGCCGAGCGAGTGAGGGGTGACAACAAGGAG TACGAGTACAGCGTGGAATGTCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGCCCATCGAGGTG ATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAAATACGAGAATTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAG CCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCTTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAC CCGGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACGTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGA GGGAGAAGAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATATGCCGCAAGAACGCGTCCATCA GCGTTCGCGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCTCCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGTGGAG GGGGCGGGGGCTCCAGGAATCTGCCGGTGGCCACCCCCGACCCCGGGATGTTCCCGTGTCTGCATCACTCCCA GAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACGCTCGAGTTCTACCCCTGCACCTC CGAAGAGATCGACCATGAGGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTCCCCCTGGAGCT GACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAACTCCAGGGAGACCAGCTTTATAACCAACGGCAGCTGCCTCGCCTCCAG GAAGACCTCGTTTATGATGGCCCTCTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTC AAGACCATGAACGCGAAGTTGCTCATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCGGTG ATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAAGAGCCC GACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCCGTGACCATCGACA GGGTGATGAGCTACCTCAACGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_038 (SEQ ID NO: 92)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTCGTCTTCCTGGCCTC CCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCC CGGCGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACACCAGAAGAGGACGGGATCACATGGACCCTGGATCAGTCGTC CGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCTCACCATCCAAGTGAAGGAGTTCGGGGACGCCGGCCAGTACACCTG CCACAAGGGCGGGGAGGTGCTCTCCCATAGCCTGCTCCTCCTGCACAAAAAGGAGGATGGCATCTGGAGCAC CGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACATTTCTCAGGTGTGAGGCCAAGAACTATTCGGG CAGGTTTACCTGTTGGTGGCTCACCACCATCTCTACCGACCTGACGTTCTCCGTCAAGTCAAGCAGGGGGAGC TCGGACCCCCAGGGGGTGACATGTGGGGCCGCCACCCTGAGCGCGGAGCGTGTCCGCGGCGACAACAAGGAG TACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCCATAGAGGTG ATGGTGGACGCCGTCCACAAGTTGAAGTACGAAAATTATACCTCCTCGTTCTTCATTAGGGACATCATCAAGC CTGACCCCCCGAAGAACCTACAACTCAAGCCCCTCAAGAACTCCCGCCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACC CCGACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAAGC GTGAAAAGAAAGACAGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAAAACGCCTCCATCT CCGTGCGCGCCCAGGACAGGTACTACAGTAGCTCCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCGTGCAGCGGCGGGG GAGGAGGCGGCAGTCGCAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCC AGAACCTGCTGAGGGCAGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAGTTTTATCCCTGCACCA GCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGCCACTGGAGC TGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAACTCCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCAGCC GGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTCAGCAGCATCTACGAGGATCTCAAGATGTACCAGGTGGAGT

	TCAAGACCATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCG TGATTGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACCGTCCCCCAAAAGAGCAGCCTGGAGGAAC CCGACTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCCGTGACCATCGA TCGTGTGATGAGCTACCTGAACGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGG GCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTT GAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_039 (SEQ ID NO: 93)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTCATCTCCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCTC CCCCCTGGTCGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCTCC CGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTC CGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCTGACCATTCAGGTGAAAGAGTTCGGCGACGCCGGCCAATATACCTG CCACAAGGGGGGGGAGGTCCTGTCGCATTCCCTGCTGCTGCTTCACAAAAAGGAGGATGGCATCTGGAGCAC CGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAGAACAAGACGTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTACAGCG GCCGGTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACTTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGCGGGAG CAGCGACCCCCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGGGTGAGGGGCGACAATAAAG AGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCTATCGAGG TGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAAGTACGAAAACTACACCAGCAGCTTTTTCATCAGGGATATCATCAA ACCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGAGCTGGGAAT ACCCCGATACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAA GCGGGAGAAGAAAGATCGGGTGTTCACGGACAAGACCAGCGCCACCGTGATTTGCAGGAAAAACGCCAGCA TCTCCGTGAGGGCTCAGGACAGGTACTACAGCTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCTTGCAGCGGGG GAGGAGGCGGCGGCAGCAGGAATCTGCCCGTCGCAACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACA GCCAGAATCTGCTGCGAGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCCGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCA CCTCCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAAGACGAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCCCCCTGG AGCTCACCAAGAACGAGTCCTGCCTGAATAGCAGGGAGACGTCCTTCATAACCAACGGCAGCTGTCTGGCGT CCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGAGCTCCATCTACGAGGACCTCAAGATGTACCAGGTCGA GTTCAAGACCATGAACGCAAAACTGCTCATGGATCCAAAGAGGCAGATCTTTCTGGACCAGAACATGCTGGC CGTGATCGATGAACTCATGCAGGCCCTGAATTTCAATTCCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCTCCCTGGAGGA ACCCGACTTCTACAAAACAAAGATCAAGCTGTGTATCCTCCTGCACGCCTTCCGGATCAGGGCCGTCACCATT GACCGGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTT GGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCT TTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_040 (SEQ ID NO: 94)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAA GAAGAAATATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCCAG CCCCCTCGTGGCCATCTGGGAGCTGAAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCC GGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATTACCTGGACACTGGACCAGAGCAG CGAGGTCCTGGGCAGCGGGAAGACCCTGACAATTCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGACAGTACACGTG CCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGTCCCACAGCCTCCTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCAC CGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGATGCGAGGCCAAGAATTACAGCGG CCGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCTCC TCCGACCCGCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACACTGAGCGCCGAGCGGGTCAGAGGGGACAACAAGGA GTACGAGTACAGCGTTGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCGGCCGAGGAATCCCTGCCCATCGAGGT GATGGTGGACGCAGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTATACCTCGAGCTTCTTCATCCGGGATATCATTAAG CCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTCAAACCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCTCCTGGGAGTAC CCCGACACATGGTCCACCCCCCATTCCTATTTCTCCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGA GGGAGAAAAAGGACAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGCCGTAAGAACGCTAGCATCA GCGTCAGGGCCCAGGACAGGTACTATAGCAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTCCCGTGCAGCGGCGGGG GCGGTGGAGGCTCCCGGAACCTCCCCGTGGCCACCCCGGACCCCGGGATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGCCA GAACCTGCTGAGGGCCGTGTCCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGACACTCGAGTTTTACCCCTGCACCAG CGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAGACCTCCACCGTGGAGGCATGCCTGCCCCTGGAGCT GACCAAAAACGAAAGCTGTCTGAACTCCAGGGAGACCTCCTTTATCACGAACGGCTCATGCCTGGCCTCCAG AAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTACGAGGACTTGAAAATGTACCAGGTCGAGTTC AAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTTCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTG ATCGACGAGCTCATGCAAGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGTCCTCCCTGGAGGAGCCC GACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTCCTGCACGCGTTTAGGATCAGGGCGGTGACCATCGATA GGGTGATGAGCTACCTGAATGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGA ATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_001 (SEQ ID NO: 95)	GGGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUC AUUAGCUGGUUUAGCCUUGUGUUCCUGGCCUCCCCCCUUGUCGCUAUUUGGGAGCUCAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUACCCAGACGCGCCCGGAGAGAUGGUAGUUCUGACCUGUGAUACCCCAGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUGGACCAAAGCAGCGAGGUUUUGGGCUCAGGGAAAACGCUGACCAUC CAGGUGAAGGAAUUCGGCGACGCCGGGCAGUACACCUGCCAUAAGGGAGGAGAGGUGCUGAGCCAUUCCC UUCUUCUGCUGCACAAGAAGAGGACGGCAUCUGGUCUACCGACAUCCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAAACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACUCCGGCAGGUUCACUUGUUGGUGGCUGACCACC AUCAGUACAGACCUGACUUUUAGUGUAAAAAGCUCCAGAGGCUCGUCCGAUCCCCAAGGGGUGACCUGCG GCGCAGCCACUCUGAGCGCUGAGCGCGUGCGCGGUGACAAUAAAGAGUACGAGUACAGCGUUGAGUGUCA AGAAGAUAGCGCUUGCCCUGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCUAUCGAGGUGAUGGUUGACGCAGUGCACAAG CUUAAGUACGAGAAUUACACCAGCUCAUUCUUCAUUAGAGAUAUAAUCAAGCCUGACCCACCCAAGAACC UGCAGCUGAAGCCACUGAAAAACUCACGGCAGGUCGAAGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCCUGGAGCAC UCCUCAUUCCUAUUUCUCUCUUACAUUCUGCGUCCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAAAAGAAGGAU CGAGUCUUCACCGACAAAACAAGCGCGACCGUGAUUUGCAGGAAGAACGCCAGCAUCUCCGUCAGAGCCC AGGAUAGAUACUAUAGUAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCAAGCGUGCCCUGUUCCGGCGGCGGGGGCGGGGG CAGCCGAAACUUGCCUGUCGCUACCCCGGACCCUGGAAUGUUUCCGUGUCCUGCACCACAGCCAGAACCUGC UGAGAGCCGUGUCGAAUAUGCUCCAGAAGGCCCGGCAGACCCUUGAGUUCUACCCCUGUACCAGCGAAGA GAUCGAUCAUGAAGAUAUCACGAAAGAUAAACACUCCACCGUCGAGGCUUGUCUCCCGCUGGAGCUGACC AAGAACGAGAGCUGUCUGAAUAGCCGGGAGACGUCUUUCAUCACGAAUGGUAGCUGUCUGGCCAGCAGGA AAACUUCCUUCAUGAUGGCUCUCUGCCUGAGCUCUAUCUAUGAAGAUCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAGUU UAAAACAAUGAACGCCAAACUCCUGAUGGACCCAAAAAGGCAAAUCUUUCUGGACCAGAAUAUGCUGGCC

	GUGAUAGACGAGCUGAUGCAGGCACUGAACUUCAACAGCGAGACGGUGCCACAGAAAUCCAGCCUGGAGG AGCCUGACUUUUACAAAACUAAGAUCAAGCUGUGUAUCCUGCUGCACGCCUUUAGAAUCCGUGCCGUGAC UAUCGACAGGGUGAUGUCAUACCUCAACGCUUCAUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 96)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUG AUCAGCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUC CAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCAGAUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUGACCUGCGG CGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGCGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCAG GAAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGC UGAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCUG CAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCC CCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUAG AGUGUUCACCGACAAGACCAGCGCCACCGUGAUCUGCAGAAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCCAA GAUAGAUACUACAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGCAGCGGCGGCGGCGGCAUCGGCGGCA GCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAACCUGCUG AGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAGCGAGGAGA UCGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAA GAACGAGAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAAAG ACCAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCA AGACCAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGU GAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAG CCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACCAU CGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAG UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_003 (SEQ ID NO: 97)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGUUGGUC AUCUCUUGGUUUUCCCUGGUUUUUCUGGCAUCUCCCCUCGUGGCCAUCUGGGAACUGAAGAAAGACGUUU ACGUUGUAGAAUUGGAUUGGUAUCCGGACGCUCCUGGAGAAAUGGUGGUCCUCACCUGUGACACCCCUGA AGAAGACGGAAUCACCUGGACCUUGGACCAGAGCAGUGAGGUCUUAGGCUCUGGCAAAACCCUGACCAUC CAAGUCAAAGAGUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACCUGUCACAAGGAGGCGAGGUUCUAAGCCAUUCGC UCCUGCUGCUUCACAAAAAGGAAGAUGGAAUUUGGUCCACUGAUAUUUUAAAGGACCAGAAAGAACCCAA AAAUAAGACCUUUCUAGAUGCGAGGCCAAGAAUUAUUCUGGACGUUUCACCUGCUGGUGGCUGACGACA AUCAGUACUGAUUUGACAUUCAGUGUCAAAAGCAGCAGAGGCUCUUCUGACCCCCAAGGGGUGACGUGCG GAGCUGCUACACUCUCUGCAGAGAGAGUCAGAGGUGACAACAAGGAGUAUGAGUACUCAGUGGAGUGCCA GGAAGAUAGUGCCUGCCCAGCUGCUGAGGAGAGUCUGCCCAUUGAGGUCAUGGUGGAUGCCGUUCACAAG CUCAAGUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAACCUGACCCACCCAAGAACU UGCAGCUGAAGCCAUUAAAGAAUUCUCGGCAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCUGACACCUGGAGUAC UCCACAUUCCUACUUCUCCCUGACAUUCUGCGUUCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGAU AGAGUCUUCACAGAUAAGACCUCAGCCACGGUCAUCUGCCGCAAAAAUGCCAGCAUUAGCGUGCGGGCCC AGGACCGCUACUAUAGCUCAUCUUGGAGCGAAUGGGCAUCUGUGCCCUGCAGUGGCGGAGGGGGCGGAGG GAGCAGAAACCUCCCCGUGGCCACUCCAGACCCAGGAAUGUUCCCAUGCCUUCACCACUCCCAAAACCUGC UGAGGGCCGUCAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCCGGCAAACUUUAGAAUUUUACCCUUGCACUUCUGAAGA GAUUGAUCAUGAAGAUAUCACAAAAGAUAAAACCAGCACAGUGGAGGCCUGUUACCAUUGGAAUUAACC AAGAAUGAGAGUUGCCUAAAUUCCAGAGAGACCUCUUUCAUAACUAAUGGGAGUUGCCUGGCCUCCAGAA AGACCUCUUUUAUGAUGGCCCUGUGCCUUAGUAGUAUUUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAGGUGGAGU UCAAGACCAUGAAUGCAAAGCUUCUGAUGGAUCCUAAGAGGCAGAUCUUUUUAGAUCAAAACAUGCUGGC AGUUAUUGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAUUUCAACAGUGAGACGGUGCCACAAAAAUCCUCCCUUGAA GAACCAGAUUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUCUGCAUACUUCUUCAUGCUUUCAGAAUUCGGGCAGUGA CUAUUGAUAGAGUGAUGAGCUAUCUGAAUGCUUCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCU UGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACU CCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCU AG
hIL12AB_004 (SEQ ID NO: 98)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGGCUGCCACCAGCAGCUG GUCAUCAGCUGGUUCUCCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACG UCUACGUAGUAGAGUUGGAUUGGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACGCC AGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGACCAGAGCUCAGAAGUUCUUGGCAGUGGAAAAACGCUGACC AUACAAGUAAAAGAAUUUGGGGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACA GCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGAGCACAGAUAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCC CAAGAACAAAACCUUCCUUCGAUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGCCGCUUCACCUGCUGGUGGCUCACC ACCAUCAGCACAGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGUGGCAGCUCAGACCCCCAAGGAGUCACCUG UGGGGCGGCCACGCUGUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAAUAUGAAUACUCGGUGGAAUGU CAAGAAGAUUCGGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACA AAUUAAAAUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCGCCCAAGAA CCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGC ACGCCGCACAGCUACUUCAGCCUCACCUUCUGUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAAGAAG AUCGUGUCUUCACAGAUAAAACCUCGGCGACGGUCAUCUGCAGGAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGC CCAGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCCUCGGUGCCCUGCAGUGGUGGCGGCGGCGGC GGCAGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUGCACCACAGCCAAAAUUU ACUUCGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCCUGCACCUCAGAA GAAAUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCA CCAAGAAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAG GAAAACCAGCUUCAUGAUGGCGCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAAGUAGAA UUUAAAACCAUGAAUGCCAAGCUGCUCAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUUUUGGAUCAAAACAUGCUGG

	CUGUCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAACUUCAACUCAGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGA GGAGCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAGCUCUGCAUCUUAUUACAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUC ACCAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUC UUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACAC UCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCU AG
hIL12AB_005 (SEQ ID NO: 99)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUC AUCAGCUGGUUCUCCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUCU ACGUAGUAGAGUUGGAUUGGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACGCCAGA AGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGACCAGAGCUCAGAAGUUCUUGGCAGUGGAAAAACGCUGACCAUA CAAGUAAAAGAAUUUGGGGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGAGCACAGAUAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAAACCUUCCUUCGAUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGCCGCUUCACCUGCUGGUGGCUCACCACC AUCAGCACAGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGUGGCAGCUCAGACCCCCAAGGAGUCACCUGUGG GGCGGCCACGCUGUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAAUAUGAAUACUCGGUGGAAUGUCAA GAAGAUUCGGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAU UAAAAUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCU GCAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCACG CCGCACAGCUACUUCAGCCUCACCUUCUGUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUC GUGUCUUCACAGAUAAAACCUCGGCGACGGUCAUCUGCAGGAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGCCCA GGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCCUCGGUGCCCUGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGC AGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUGCACCACAGCCAAAAUUUACU UCGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCCUGCACCUCAGAAGAA AUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCA AGAAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGGAA AACCAGCUUCAUGAUGGCGCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAAGUAGAAUUU AAAACCAUGAAUGCCAAGCUGCUCAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUUUUGGAUCAAAACAUGCUGGCUG UCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAACUUCAACUCAGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGA GCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAGCUCUGCAUCUUAUUACAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUCACC AUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUG CCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_006 (SEQ ID NO: 100)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUG AUCAGCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCCGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUC CAGGUGAAGGAGUUCGGGGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACAGAUAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCAGAUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACAGAUUUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUGACCUGCG GCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCA GGAAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAG CUGAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGACCCGCCGAAGAACC UGCAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCAC CCCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAU AGAGUGUUCACAGAUAAGACCAGCGCCACCGUGAUCUGCAGAAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCC AAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGG CAGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAACCUGC UGAGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAGCGAGGA GAUCGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACC AAGAAUGAAAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAA AGACCAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUU CAAGACCAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCC GUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGG AGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACC AUCGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUG CCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_007 (SEQ ID NO: 101)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUC AUCUCCUGGUUCUCUCUUGUCUUCCUUGCUUCUCCUCUUGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUUU ACGUAGUGGAGUUGGAUUGGUACCCUGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACUCCUGA GGAGGACGGUAUCACCUGGACGUUGGACCAGUCUUCUGAGGUUCUUGGCAGUGGAAAAACUCUUACUAUU CAGGUGAAGGAGUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGUGGUGAAGUUCUCAGCCACAGUU UACUUCUUCUUCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGUCUACUGACAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAAACAUUCCUUCGUUGUGAAGCCAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUGCUGGUGGCUUACUACU AUUUCUACUGACCUUACUUUCUCUGUGAAGUCUUCUCGUGGCUCUUCUGACCCUCAGGGUGUCACCUGUG GGGCUGCUACUCUUUCUGCUGAGCGUGUGCGUGGUGACAACAAGGAGUAUGAAUACUCGGUGGAGUGCCA GGAAGAUUCUGCCUGCCCUGCUGCUGAGGAGUCUCUUCCUAUUGAGGUGAUGGUGGAUGCUGUGCACAAG UUAAAAUAUGAAAACUACACUUCUUCUUUCUUCAUUCGUGACAUUAUAAAACCUGACCCUCCCAAGAACC UUCAGUUAAAACCUUUAAAAAACUCUCGUCAGGUGGAGGUGUCCUGGGAGUACCCGACACGUGGUCUAC UCCUCACUCCUACUUCUCUCUUACUUUCUGUGUCCAGGUGCAGGGCAAGUCCAAGCGUGAGAAGAAGGAC CGUGUCUUCACUGACAAAACAUCUGCUACUGUCAUCUGCAGGAAGAAUGCAUCCAUCUCUGUGCGUGCUC AGGACCGUUACUACAGCUCUUCCUGGUCUGAGUGGGCUUCUGUGCCCUGCUCUGGCGGCGGCGGCGGCGG CAGCAGAAAUCUUCCUGUGGCUACUCCUGACCCUGGCAUGUUCCCCUGCCUUCACCACUCGCAGAACCUUC UUCGUGCUGUGAGCAACAUGCUUCAGAAGGCUCGUCAAACUUUAGAAUUCUACCCCUGCACUUCUGAGGA GAUUGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACAUCUACUGUGGAGGCCUGCCUUCCUUUAGAGCUGACC AAGAAUGAAUCCUGCUUAAAUUCUCGUGAGACGUCUUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUUGCCUCGCGCA AAACAUCUUUCAUGAUGGCUCUUUGCCUUUCUUCCAUCUAUGAAGAUUUAAAAAUGUACCAGGUGGAGUU CAAGACCAUGAAUGCAAAGCUUCUCAUGGACCCCAAGCGUCAGAUAUUUUUGGACCAGAACAUGCUUGCU

	GUCAUUGAUGAGCUCAUGCAGGCUUUAAACUUCAACUCUGAGACGGUGCCUCAGAAGUCUUCUUUAGAAG AGCCUGACUUCUACAAGACCAAGAUAAAACUUUGCAUUCUUCUUCAUGCUUUCCGCAUCCGUGCUGUGAC UAUUGACCGUGUGAUGUCCUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_008 (SEQ ID NO: 102)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCAUCAACAACUCGUG AUUAGCUGGUUCAGUCUCGUGUUCCUGGCCUCUCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUUAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUCGAUUGGUACCCCGACGCACCUGGCGAGAUGGUGGUGCUAACCUGCGAUACCCCCGA GGAGGACGGGAUCACUUGGACCCUGGAUCAGAGUAGCGAAGUCCUGGGCUCUGGCAAAACACUCACAAUC CAGGUGAAGGAAUUCGGAGACGCUGGUCAGUACACUUGCCACAAGGGGGUGAAGUGCUGUCUCACAGCC UGCUGUUACUGCACAAGAAGGAGGAUGGGAUCUGGUCAACCGACAUCCUGAAGGAUCAGAAGGAGCCUAA GAACAAGACCUUUCUGAGGUGUGAAGCUAAGAACUAUUCCGGAAGAUUCACUUGCUGGUGGUUGACCACA AUCAGCACUGACCUGACCUUUUCCGUGAAGUCCAGCAGAGGAAGCAGCGAUCCUCAGGGCGUAACGUGCG GCGCGGCUACCCUGUCAGCUGAGCGGGUUAGAGGCGACAACAAAGAGUAUGAGUACUCCGUGGAGUGUCA GGAAGAUAGCGCCUGCCCCGCAGCCGAGGAGAGUCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCUGUCCAUAAG UUAAAAUACGAAAAUUACACAAGUUCCUUUUUCAUCCGCGAUAUUAUCAAACCCGAUCCCCCCAAGAACC UGCAGCUGAAGCCCCUGAAGAAUAGCCGACAGGUGGAAGUCUCUUGGGAGUAUCCUGACACCUGGUCCAC GCCUCACAGCUACUUUAGUCUGACUUUCUGUGUCCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAGGAU AGAGUGUUUACUGACAAAACAUCUGCUACAGUCAUCUGCAGAAAGAACGCCAGUAUCUCAGUGAGGGCGC AAGAUAGAUACUACAGUAGUAGCUGGAGCGAAUGGGCUAGCGUGCCCUGUUCAGGGGGCGGCGGAGGGGG CUCCAGGAAUCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCUGGGAUGUUCCCUUGCCUCCAUCACUCACAGAACCUGC UCAGAGCAGUGAGCAACAUGCUCCAAAAGGCCCGCCAGACCCUGGAGUUUUACCCUUGUACUUCAGAAGA GAUCGAUCACGAAGAUAUAACAAAGGAUAAAACCAGCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCUCUGGAACUCACA AAGAAUGAAAGCUGUCUGAAUUCCAGGGAAACCUCCUUCAUUACUAACGGAAGCUGUCUCGCAUCUCGCA AAACAUCAUUCAUGAUGGCCCUCUGCCUGUCUUCUAUCUAUGAAGAUCUCAAGAUGUAUCAGGUGGAGUU CAAAACAAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCA GUGAUCGAUGAGCUGAUGCAAGCCUUGAACUUCAACUCAGAGACGGUGCCGCAAAAGUCCUCGUUGGAGG AACCAGAUUUUUACAAAACCAAAAUCAAGCUGUGUAUCCUUCUUCACGCCUUUCGGAUCAGAGCCGUGAC UAUCGACCGGGUGAUGUCAUACCUGAAUGCUUCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_009 (SEQ ID NO: 103)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUC AUCAGCUGGUUUAGCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUCU ACGUAGUAGAGUUGGAUUGGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGCGACACGCCAGA AGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGACCAGAGCAGCGAAGUACUGGGCAGUGGAAAAACGCUGACCAUA CAAGUAAAAGAAUUUGGCGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAAGGAGGAGAAGUACUGAGCCACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAAGAGUGGCAUCUGGAGCACCGACAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAAACCUUCCUUCGAUGUGAGGCGAAGAACUACAGUGGCCGCUUCACCUGCUGGUGGCUCACCACC AUCAGCACCGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGUGGUAGCUCAGACCCCCAAGGAGUCACCUGUGG GGCGGCCACGCUGUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGCGACAACAAGGAAUAUGAAUACUCGGUGGAAUGUCAA GAAGAUUCGGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUGCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAU UAAAAUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCCCCCAAGAACCU GCAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCACG CCGCACAGCUACUUCAGCCUCACCUUCUGUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUC GUGUCUUCACCGACAAAACCUCGGCGACGGUCAUCUGCAGGAAGAAUGCAAGCAUCUCGGUUCGAGCCCA GGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCCUCGGUGCCCUGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGC AGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUUCCGUGCCUGCACCACAGCCAAAAUUUAUU ACGAGCUGUUAGCAACAUGCUGCAGAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCUGCACCUCAGAAGAA AUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCA AGAACGAGAGCUGCCUCAAUAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGGAA AACCAGCUUCAUGAUGGCGCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGAUCUGAAGAUGUACCAAGUAGAAUUU AAAACCAUGAAUGCCAAGCUGCUCAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUCCUCGACCAAAACAUGCUGGCUG UCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAACUUCAACUCAGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGA GCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAGCUCUGCAUCUUAUUACAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUCACC AUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUG CCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_010 (SEQ ID NO: 104)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUC AUCUCCUGGUUUUCUCUUGUCUUCCUCGCUUCUCCUCUUGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUCU ACGUAGUAGAGUUGGAUUGGUACCCGGACGCUCCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGCGACACUCCUGA AGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGACCAAAGCAGCGAAGUUUUAGGCUCUGGAAAAACGCUGACCAUA CAAGUAAAAGAAUUUGGCGACGCUGGCCAGUACACGUGCCACAAAGGAGGAGAAGUUUUAAGCCACAGUU UACUUCUUCUUCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGAGUACAGAUAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCUAA GAACAAAACCUUCCUCCGCUGUGAAGCUAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUGCUGGUGGCUCACCACC AUCUCCACUGACCUCACCUUCUCUGUAAAAUCAAGCCGUGGUUCUUCUGACCCCCAAGGAGUCACCUGUGG GGCUGCCACGCUCAGCGCUGAAAGAGUUCGAGGCGACAACAAGGAAUAUGAAUAUUCUGUGGAAUGUCAA GAAGAUUCUGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGACGCUGUUCACAAAU UAAAAUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUCGUGACAUCAUCAAACCAGACCCUCCUAAGAACCU UCAGUUAAAACCGCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGUACG CCGCACUCCUACUUCAGUUUAACCUUCUGUGUACAAGUACAAGGAAAAUCAAAAAGAGAAGAAAGAUC GUGUCUUCACUGACAAAACAUCUGCCACGGUCAUCUGCCGUAAGAACGCUUCCAUCUCGGUUCGAGCCCA GGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAUCUGUUCCCUGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGC AGCCGCAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUUCACCACUCGCAAAAUCUUCU UCGUGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAGGCGCGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCGUGCACUUCUGAAGAA AUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACGGUGGAGGCCUGCCUUCCUUUAGAACUUACUA AGAACGAAAGUUGCCUUAACAGCCGUGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUUGCUAGCAGGAA GACCAGCUUCAUGAUGGCGCUGUGCCUUUCUUCCAUCUAUGAAGAUCUUAAGAUGUACCAAGUAGAAUUU AAAACCAUGAAUGCCAAAUUAUUAAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUCCUCGACCAAAACAUGCUGGCUG UCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAACUUCAACUCAGAAACUGUUCCCCAGAAGUCAUCUUUAGAAGA

	ACCAGAUUUCUACAAAACAAAAAUAAAACUCUGCAUUCUUCUUCAUGCCUUCCGCAUCCGUGCUGUCACC AUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUG CCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_011 (SEQ ID NO: 105)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUG AUCAGCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUACCCGGACGCGCCGGGGGAGAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACGCCGGA GGAGGACGGGAUCACGUGGACGCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGGAGCGGGAAGACGCUGACGAUC CAGGUGAAGGAGUUCGGGGACGCGGGGCAGUACACGUGCCACAAGGGGGGGGAGGUGCUGAGCCACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGGAUCUGGAGCACAGAUAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCGAA GAACAAGACGUUCCUGAGGUGCGAGGCGAAGAACUACAGCGGGAGGUUCACGUGCUGGUGGCUGACGACG AUCAGCACGGACCUGACGUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCGCAGGGGGUGACGUGCG GGGCGGCGACGCUGAGCGCGGAGAGGGUGAGGGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCA GGAAGAUAGCGCGUGCCCGGCGGCGGAGGAGAGCCUGCCGAUCGAGGUGAUGGUGGACGCGGUGCACAAG CUGAAGUACGAGAACUACACGAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCGGACCCGCCGAAGAACC UGCAGCUGAAGCCGCUGAAGAACAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCAC GCCGCACAGCUACUUCAGCCUGACGUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGGAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGAU AGGGUGUUCACAGAUAAGACGAGCGCGACGGUGAUCUGCAGGAAGAACGCGAGCAUCAGCGUGAGGGCGC AAGAUAGGUACUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCGAGCGUGCCGUGCAGCGGGGGGGGGGGGGGGGG GAGCAGGAACCUGCCGGUGGCGACGCCGGACCCGGGGAUGUUCCCGUGCCUGCACCACAGCCAGAACCUGC UGAGGGCGGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCGAGGCAGACGCUGGAGUUCUACCCGUGCACGAGCGAGGA GAUCGACCACGAAGAUAUCACGAAAGAUAAGACGAGCACGGUGGAGGCGUGCCUGCCGCUGGAGCUGACG AAGAACGAGAGCUGCCUGAACAGCAGGGAGACGAGCUUCAUCACGAACGGGAGCUGCCUGGCGAGCAGGA AGACGAGCUUCAUGAUGGCGCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUU CAAGACGAUGAACGCGAAGCUGCUGAUGGACCCGAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCG GUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCGCUGAACUUCAACAGCGAGACGGUGCCGCAGAAGAGCAGCCUGGAGG AGCCAGAUUUCUACAAGACGAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUGCACGCGUUCAGGAUCAGGGCGGUGAC GAUCGACAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCGAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_012 (SEQ ID NO: 106)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUG AUCAGCUGGUUCAGCCUCGUGUUUCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUUUGGGAACUCAAGAAGGACGUGU ACGUUGUGGAACUCGACUGGUACCCUGACGCCCCAGGCGAAAUGGUGGUCUUAACCUGCGACACCCCUGA GGAGGACGGAAUCACCUGGACCUUGGACCAGAGCUCCGAGGUCCUCGGCAGUGGCAAGACCCUGACCAUA CAGGUGAAAGAAUUUGGAGACGCAGGGCAAUACACAUGUCACAAGGGCGGGGAGGUUCUUUCUCACUCCC UUCUGCUUCUACAUAAAAAGGAAGACGGAAUUUGGUCUACCGACAUCCUCAAGGACCAAAAGGAGCCUAA GAAUAAAACCUUCUUACGCUGUGAAGCUAAAAACUACAGCGGCAGAUUCACUUGCUGGUGGCUCACCACC AUUUCUACCGACCUGACCUUCUCGGUGAAGUCUUCAAGGGGCUCUAGUGAUCCACAGGGAGUGACAUGCG GGGCCGCCACACUGAGCGCUGAACGGGUGAGGGGCGAUAACAAGGAGUAUGAAUACUCUGUCGAGUGUCA GGAGGAUUCAGCUUGUCCCGCAGCUGAAGAGUCACUCCCCAUAGAGGUUAUGGUCGAUGCUGUGCAUAAA CUGAAGUACGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUAGAGAUAUUAUAAAACCUGACCCCCCCAAGAACC UGCAACUUAAACCCCUGAAAAACUCUCGGCAGGUCGAAGUUAGCUGGGAGUACCCUGAUACUUGGUCCAC CCCCCACUCGUACUUCUCACUGACUUUCUGUGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAGAU CGUGUAUUCACAGAUAAGACCUCUGCCACCGUGAUCUGCAGAAAAACGCUUCCAUCAGUGUCAGAGCCC AAGACCGGUACUAUAGUAGUAGCUGGAGCGAGUGGGCAAGUGUCCCCUGCUCUGGCGGCGGAGGGGGCGG CUCUCGAAACCUCCCCGUCGCUACCCCUGAUCCAGGAAUGUUCCCUUGCCUGCAUCACUCACAGAAUCUGC UGAGAGCGGUCAGCAACAUGCUGCAGAAAGCUAGGCAAACACUGGAGUUUUAUCCUUGUACCUCAGAGGA GAUCGACCACGAGGAUAUUACCAAAGAUAAGACCAGCACGGUGGAGGCCUGCUUGCCCCUGGAACUGACA AAGAAUGAAUCCUGCCUUAAUAGCCGUGAGACCUCUUUUAUAACAAACGGAUCCUGCCUGGCCAGCAGGA AGACCUCCUUCAUGAUGGCCCUCUGCCUGUCCUCAAUCUACGAAGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAAUU UAAAACUAUGAACGCCAAGCUGUUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUUCUGGAUCAAAAUAUGCUGGCU GUGAUCGACGAACUGAUGCAGGCCCUCAACUUUAACAGCGAGACCGUGCCACAAAAGAGCAGUCUUGAGG AGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUCCUUCAUGCCUUCAGGAUAAGAGCUGUCAC CAUCGACAGAGUCAUGAGUUACCUGAAUGCAUCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_013 (SEQ ID NO: 107)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUC AUCUCCUGGUUCAGUCUUGUCUUCCUGGCCUCGCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUUU ACGUAGUAGAGUUGGAUUGGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUCCUCACCUGUGACACGCCAGA AGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGACCAGAGCAGUGAAGUUCUUGGAAGUGGAAAAACGCUGACCAUA CAAGUAAAAGAAUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACAGUU UAUUAUUACUUCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGUCCACAGAUAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAA AAAUAAAACAUUUCUUCGAUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCUCCACAGACCUCACCUUCAGUGUAAAAAGCAGCCGUGGUUCUUCUGACCCCCAAGGAGUCACCUGUG GGGCUGCCACGCUCUCUGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAGAAUAUGAGUACUCGGUGGAAUGUCA AGAAGAUUCGGCCUGCCCAGCUGCUGAGGAGAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAA UUAAAAUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAACCUGACCCGCCCAAGAACU UACAGCUGAAGCCGCUGAAAAACAGCCGGCAGGUAGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACCUGGUCCAC GCCGCACUCCUACUUCUCCCUCACCUUCUGUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAU CGUGUCUUCACAGAUAAAACAUCAGCCACGGUCAUCUGCAGGAAAAAUGCCAGCAUCUCGGUGCGGCCC AGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAUCUGUGCCCUGCAGUGGUGGUGGGGGUGGUGG CAGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACUCCAGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUUCACCACUCCCAAAAUUUAC UUCGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCGUGCACUUCUGAAGA AAUUGACCAUGAAGAUAUCACAAAAGAUAAAACCAGCACAGUGGAGGCCUGUCUUCCUUUAGAGCUGACC AAAAAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCUCCAGGA AAACCAGCUUCAUGAUGGCGCUCUGCCUCAGCUCCAUCUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAAGUAGAAUU UAAAACCAUGAAUGCCAAAUUAUUAAUGGACCCCAAGAGGCAGAUAUUUUUAGAUCAAAACAUGCUGGCA GUUAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAACUUCAACAGUGAGACGGUACCUCAAAAAAGCAGCCUUGAAG AGCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAACUCUGCAUUUUACUUCAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUCAC

	CAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCUCGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_014 (SEQ ID NO: 108)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUG AUUUCUUGGUUCUCUCUUGUGUUCCUUGCUUCUCCUCUUGUGGCUAUUUGGGAGUUAAAAAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUUGACUGGUACCCUGACGCACCUGGCGAGAUGGUGGUGCUUACUUGUGACACUCCUGA GGAGGACGGCAUUACUUGGACGCUUGACCAGUCUUCUGAGGUGCUUGGCUCUGGCAAAACACUUACUAUU CAGGUGAAGGAGUUCGGGGAUGCUGGCCAGUACACUUGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUUUCUCACUCUC UUCUUCUUCUUCACAAGAAGGAGGACGGCAUUUGGUCUACUGACAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAAACAUUCCUUCGUUGCGAGGCCAAGAACUACUCUGGCCGUUUCACUUGCUGGUGGCUUACUACU AUUUCUACUGACCUUACUUUCUCUGUGAAGUCUUCUCGUGGCUCUUCUGACCCUCAGGGCGUGACUUGUG GGGCUGCUACUCUUUCUGCUGAGCGUGUGCGUGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACUCUGUGGAGUGCCA GGAAGAUUCUGCUUGCCCUGCUGCUGAGGAGUCUCUUCCUAUUGAGGUGAUGGUGGAUGCUGUGCACAAG UUAAAAUACGAGAACUACACUUCUUCUUUCUUCAUUCGUGACAUUAUUAAGCCUGACCCUCCCAAGAACC UUCAGUUAAAACCUUUAAAAAACUCUCGUCAGGUGGAGGUGUCUUGGGAGUACCCUGACACUUGGUCUAC UCCUCACUCUUACUUCUCUCUUACUUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGUCUAAGCGUGAGAAGAAGGAC CGUGUGUUCACUGACAAAACAUCUGCUACUGUGAUUUGCAGGAAGAAUGCAUCUAUUUCUGUGCGUGCUC AGGACCGUUACUACUCUUCUUCUUGGUCUGAGUGGGCUUCUGUGCCUUGCUCUGGCGGCGGCGGCGGCGG CUCCAGAAAUCUUCCUGUGGCUACUCCUGACCCUGGCAUGUUCCCUUGCCUUCACCACUCUCAGAACCUUC UUCGUGCUGUGAGCAACAUGCUUCAGAAGGCUCGUCAAACUCUUGAGUUCUACCCUUGCACUUCUGAGGA GAUUGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACAUCUACUGUGGAGGCUUGCCUUCCUCUUGAGCUUACC AAGAAUGAAUCUUGCUUAAAUUCUCGUGAGACGUCUUUCAUCACCAACGGCUCUUGCCUUGCCUCGCGCA AAACAUCUUUCAUGAUGGCUCUUUGCCUUUCUUCUAUUUACGAAGAUUUAAAAAUGUACCAGGUGGAGUU CAAAACAAUGAAUGCAAAGCUUCUUAUGGACCCCAAGCGUCAGAUUUUCCUUGACCAGAACAUGCUUGCU GUGAUUGACGAGCUUAUGCAGGCUUUAAAUUUCAACUCUGAGACGGUGCCUCAGAAGUCUUCUCUUGAGG AGCCUGACUUCUACAAGACCAAGAUUAAGCUUUGCAUUCUUCUUCGUAUUCGUGCUGUGAC UAUUGACCGUGUGAUGUCUUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_015 (SEQ ID NO: 109)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUG AUCAGCUGGUUUAGCCUGGUGUUUCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAACUGAAGAAAGACGUGU ACGUGGUAGAACUGGAUUGGUAUCCGGACGCUCCCGGCGAAAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCCGA AGAAGACGGAAUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAAACCCUGACCAUC CAAGUGAAAGAGUUUGGCGAUGCCGGCCAGUACACCUGUCACAAAGGCGGCGAGGUGCUAAGCCAUUCGC UGCUGCUGCUGCACAAAAAGGAAGAUGGCAUCUGGAGCACCGAUAUCCUGAAGGACCAGAAAGAACCCAA AAAUAAGACCUUUCUAAGAUGCGAGGCCAAGAAUUAUAGCGGCCGUUUCACCUGCUGGUGGCUGACGACC AUCAGCACCGAUCUGACCUUCAGCGUGAAAAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAAGGCGUGACGUGCG GCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGCGACAACAAGGAGUAUGAGUACAGCGUGGAGUGCCA GGAAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGAUGCCGUGCACAAG CUGAAGUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAACCCGACCCCCCCAAGAACCU GCAGCUGAAGCCCCUGAAGAAUAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACC CCCCAUAGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAAAAGAAGAAGAUA GAGUGUUCACAGAUAAGACCAGCGCCACGGUGAUCUGCAGAAAAAUGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCCA AGAUAGAUACUAUAGCAGCAGCUGGAGCGAAUGGGCCAGCGUGCCCUGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGC AGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAAAACCUGCU GAGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAAUUUUACCCCUGCACCAGCGAAGAG AUCGAUCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCCCUGGAACUGACCA AGAAUGAGAGCUGCCUAAAUAGCAGAGAGACCAGCUUCAUAACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAAA GACCAGCUUUAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUC AAGACCAUGAAUGCCAAGCUGCUGAUGGAUCCCAAGCGGCAGAUCUUUCUGGAUCAAAACAUGCUGGCCG UGAUCGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAUUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAAAAAAGCAGCCUGGAAGA ACCGGAUUUUUAUAAAACCAAAAUCAAGCUGUGCAUACUGCUGCAUGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACC AUCGAUAGAGUGAUGAGCUAUCUGAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUG CCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_016 (SEQ ID NO: 110)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUC AUCAGCUGGUUCAGCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUAU ACGUAGUGGAGUUGGAUUGGUACCCAGACGCUCCUGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCAGA AGAGGACGGUAUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCUCAGAAGUGCUGGGCAGUGGGAAAACCCUGACCAUC CAGGUGAAGGAGUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACACAGGGUGGUGAAGUGCUGAGCCACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACAGAUAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUUCGCUGUGAAGCCAAGAACUACAGUGGCCGCUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACAGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCUCAGACCCCCAGGGUGUCACCUGUG GGGCGGCCACGCUGUCGGCGGAGAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAGUAUGAAUACUCGGUGGAGUGCCA GGAAGAUUCGGCGUGCCCGGCGGCAGAAGAGAGCCUGCCCAUAGAAGUGAUGGUGGAUGCUGUGCACAAG CUGAAGUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACC UGCAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAGGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCAC CCCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGUGUCCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAU AGAGUCUUCACAGAUAAGACCUCGGCCACGGUCAUCUGCAGAAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGCCC AAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGUCAGAAUGGGCCUCGGUGCCCUGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGG CAGCAGAAACCUGCCUGUUGCCACCCCAGACCCUGGGAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAACUUAU UACGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCUCAGAAGA GAUUGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACC AAGAAUGAAAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGAAGCUGCCUGGCCAGCAGAA AGACCAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUU CAAGACCAUGAAUGCAAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUUUUGGACCAGAACAUGCUGGCU GUCAUUGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUCAACUCAGAAACUGUACCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGG AGCCAGAUUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUUCAUGCUUUCAGAAUCAGAGCUGUCAC CAUUGACCGCGUGAUGAGCUACUUAAAUGCCUCGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU

	GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_017 (SEQ ID NO: 111)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUA AUCAGCUGGUUUUCCCUCGUCUUUCUGGCAUCACCCCUGGUGGCUAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGAUUGGUACCCUGACGCCCCGGGGGAAAUGGUGGUGUUAACCUGCGACACGCCUGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUUGGGUCUGGUAAAACUCUGACUAUU CAGGUGAAAGAGUUCGGGGAUGCCGGCCAAUAUACUUGCCACAAGGGUGGCGAGGUGCUUUCUCAUUCUC UGCUCCUGCUGCACAAGAAAGAAGAUGGCAUUUGGUCUACUGAUAUUCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUUCUGAGAUGCGAGGCUAAAAACUACAGCGGAAGAUUUACCUGCUGGUGGCUGACCACA AUCUCAACCGACCUGACAUUUUCAGUGAAGUCCAGCAGAGGGAGCUCCGACCCUCAGGGCGUGACCUGCG GAGCCGCCACUCUGUCCGCAGAAAGAGUGAGAGGUGAUAAUAAGGAGUACGAGUAUUCAGUCGAGUGCCA AGAAGAUUCUGCCUGCCCAGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCAAUCGAGGUGAUGGUAGAUGCGGUACACAAG CUGAAGUAUGAGAACUACACAUCCUCCUUCUUCAUAAGAGAUAUUAUCAAGCCUGACCCACCUAAAAAUC UGCAACUCAAGCCUUUGAAAAAUUCACGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCUGAUACUUGGAGCAC CCCCCAUAGCUACUUUUCGCUGACAUUCUGCGUCCAGGUGCAGGGCAAGUCAAAGAGAGAGAAGAAGGAU CGCGUGUUCACUGAUAAAACAAGCGCCACAGUGAUCUGCAGAAAAAACGCUAGCAUUAGCGUCAGAGCAC AGGACCGGUAUUACUCCAGCUCCUGGAGCGAAUGGGCAUCUGUGCCCUGCAGCGGUGGGGGGCGGAGGCGG AUCCAGAAACCUCCCCGUUGCCACACCUGAUCCUGGAAUGUUCCCCUGUCUGCACCACAGCCAGAACCUGC UGAGAGCAGUGUCUAACAUGCUCCAGAAGGCCAGGCAGACCCUGGAGUUUUACCCCUGCACCAGCGAGGA AAUCGAUCACGAAGAUAUCACCAAGAUAAAACCUCCCACCGUGGAGGCCUGCCUGGCCCCUGGAACUGACC AAAAACGAGAGCUGCCUGAAUAGCAGGGAGACCUCCUUCAUCACCAACGGCUCAUGCCUUGCCAGCCGGA AAACUAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGUCUUCGAUCUAUGAGGACCUGAAAAUGUACCAGGUCGAAUU UAAGACGAUGAACGCAAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUUCUGGACCAGAACAUGCUGGCA GUCAUAGAUGAGUUGAUGCAGGCAUUAAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCUCAGAAGUCCAGCCUCGAGG AGCCAGAUUUUUAUAAGACCAAGAUCAAACUAUGCAUCCUGCUGCAUGCUUUCAGGAUUAGAGCCGUCAC CAUCGAUCGAGUCAUGUCUUACCUGAAUGCUAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_018 (SEQ ID NO: 112)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAACAGUUAGUA AUCUCCUGGUUUUCUCUGGUGUUUCUGGCCAGCCCCCUCGUGGCCAUCUGGGAGCUUAAAAAGGACGUUU ACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUAUCCCGACGCUCCAGGCGAAAUGGUCGUGCUGACCUGCGAUACCCCUGA AGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGACCAGUCUUCCGAGGUGCUUGGAUCUGGCAAAACACUGACAAUA CAAGUUAAGGAGUUCGGGGACGCAGGGCAGUACACCUGCCACAAAGGCGGCGAGGUCCUGAGUCACUCCC UGUUACUGCUCCACAAGAAAGAGGACGGCAUUUGGUCCACCGACAUUCUGAAGGACCAGAAGGAGCCUAA GAAUAAAACUUUCCUGAGAUGCGAGGCAAAAAACUAUAGCGGCCGCUUUACUUGCUGGUGGCUUACAACA AUCUCUACCGAUUUAACUUUCUCCGUGAAGUCUAGCAGAGGAUCCUCUGACCCGCAAGGAGUGACUUGCG GAGCCGCCACCUUGAGCGCCGAAAGAGUCCGUGGCGAUAACAAAGAAUACGAGUACUCCGUGGAGUGCCA GGAAGAUUCCGCCUGCCCAGCUGCCGAGGAGUCCCUGCCCAUUGAAGUGAUGGUGGAUGCCGUCCACAAG CUGAAGUACGAAAACUAUACCAGCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUUAAGCCCGACCCUCCUAAAAACC UGCAACUUAAGCCCCUAAAGAAUAGUCGGCAGGUUGAGGUCAGCUGGGAAUAUCCUGACACAUGGAGCAC CCCCCACUCUUAUUUCUCCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGUAAACGGGAGAAAAAAGAU AGGGUCUUUACCGAUAAAACCAGCGCUACGGUUAUCUGUCGGAAGAACGCUUCCAUCUCCGUCCCGCGCUC AGGAUCGUUACUACUCGUCCUCAUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGCAGCGGCGGCGGUGGAGGCGG AUCCAGAAAUCUGCCUGUUGCCACACCAGACCCUGGCAUGUUCCCCUGUCUGCAUCAUAGCCAGAACCUGC UCAGAGCCGUGAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCAGGCAAACUUUGGAGUUCUACCCGUGUACAUCUGAGGA AAUCGAUCACGAAGAUAUAACCAAAGAUAAAACCUCUACAGUAGAGGCUUGUUUGCCCCUGGAGUUGACC AAAAACGAGAGUUGCCUGAACAGUCGCGAGACGAGCUUCAUUACUAACGGCAGCUGUCUCGCCUCCAGAA AAACAUCCUUCAUGAUGGCCCUGUGUCUUUCCAGCAUAUACGAAGACCUGAAAAUGUACCAGGUCGAGUU CAAAACAAUGAACGCCAAGCUGCUUAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUCGACCAAAACAUGCUCGCU GUGAUCGAUGAGCUGAUGCAGGCUCUCAACUUCAAUUCCGAAACAGUGCCACAGAAGUCCAGUCUGGAAG AACCCGACUUCUACAAGACCAAGAUUAAGCUGUGUAUUUUGCUGCAUGCGUUUAGAAUCAGAGCCGUGAC CAUUGAUCGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCUCGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_019 (SEQ ID NO: 113)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUC AUCUCCUGGUUUUCUCUUGUCUUCCUGGCCUCGCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUUU ACGUAGUAGAGUUGGAUUGGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACUCCUGA AGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGACCAAAGCUCAGAAGUUCUUGGCAGUGGAAAAACGCUGACCAUA CAAGUAAAAGAAUUUGGGGAUGCUGGCCAGUACACGUGCCACAAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACGAGUU UACUUCUUCUUCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGUCCACAGAUAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAAACCUUCCUCCGCUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUGCUGGUGGCUCACCACC AUCUCCACUGACCUCACCUUCUCUGUAAAAAGCAGCCGUGGUUCUUCUGACCCCCAAGGAGUCACCUGUGG GGCUGCCACGCUCUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAAUAUGAAUAUUCUGUGGAAUGUCAA GAAGAUUCUGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAU UAAAAUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUCGUGACAUCAUCAAACCAGACCCGCCCAAGAACCU UCAGUUAAAACCUUUAAAAAACAGCCGGCAGGUAGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGUCCACG CCGCACUCCUACUUCAGUUUAACCUUCUGUGUACAAGUACAAGGAAAAUCAAAAAGAGAGAAGAAAGAUC GUGUCUUCACUGACAAAACAUCUGCCACGGUCAUCUGCAGGAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGCCCA GGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAUCUGUUCCCUGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGC AGCCGCAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUUCACCACUCCCAAAAUCUUCU UCGUGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAGGCGCGCCAAACUUUAGAAUUCUACCCGUGCACUUCUGAAGAA AUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACGGUGGAGGCCUGCCUUCCUUUAGAGCUGACCA AGAAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCUCGCGCAA GACCAGCUUCAUGAUGGCGCUGUGCCUUUCUUCCAUCUAUGAAGAUUUAAAGAUGUACCAAGUAGAAUUU AAAACCAUGAAUGCCAAAUUAUUAAUGGACCCCAAACGGCAGAUAUUUUUGGAUCAAAACAUGCUGGCUG UCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAACUUCAACUCAGAAACUGUUCCCCAGAAGUCAUCUUUAGAAGA GCCAGAUUUCUACAAAACAAAAAUAAAACUCUGCAUUCUUCUUCAUGCCUUCCGCAUCCGUGCUGUCACC AUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUG CCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC

	AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAA

	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_023 (SEQ ID NO: 117)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUG AUCUCCUGGUUCAGCCUGGUGUUUCUGGCCUCGCCCCUGGUCGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGU ACGUCGUCGAACUGGACUGGUACCCCGACGCCCCCGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACGCCGGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGAUCAAAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUC CAAGUGAAGGAAUUCGGCGAUGCCGGCCAGUACACCUGUCACAAAGGGGGCGAGGUGCUCAGCCACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGAUAUCCUGAAGGACCAGAAAGAGCCCAA GAACAAGACGUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGUAGGUUCACGUGUUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACCGACCUGACGUUCAGCGUGAAGAGCUCCAGGGGCAGCUCCGACCCACAGGGGGUGACGUGCG GGGCCGCAACCCUCAGCGCCGAAAGGGUGCGGGGGGACAACAAGGAGUACGAAUACUCCGUGGAGUGCCA GGAAGAUUCGGCCUGCCCCGCCGCGGAGGAGAGCCUCCCCAUCGAGGUAAUGGUGGACGCCGUGCAUAAG CUGAAGUACGAGAACUACACCAGCUCGUUCUUCAUCCGAGACAUCAUCAAACCCGACCCGCCCAAAAAUCU GCAGCUCAAGCCCCUGAAGAACUCCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACCC CGCACAGCUACUUCUCCCUGACAUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAG GGUGUUCACCGACAAGACGAGCGCCACCGUGAUCUGCCGAAAGAACGCCAGCAUCUCGGUGCGCGCCCAGG AUAGGUACUAUUCCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCUCGGUACCCUGCAGCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAG UAGGAAUCUGCCCGUGGCUACCCCGGACCCGGGCAUGUUCCCCUGCCUCCACCACAGCCAGAACCUGCUGA GGGCCGUGAGCAACACUGCUGCAGAAGGCCAGACAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACGAGCGAGGAGAU CGACCACGAGGACAUCACCAAGGAUAAAACUUCCACCGUCGAGGCCUGCCUGCCCUUGGAGCUGACCAAGA AUGAAUCCUGUCUGAACAGCAGGGAGACCUCGUUUAUCACCAAUGGCAGCUGCCUCGCCUCCAGGAAGAC CAGCUUCAUGAUGGCCCUCUGUCUGAGCUCCAUCUAUGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAG ACCAUGAACGCGAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGAUCAGAAUAUGCUGGCGGUGA UCGACGAGCUCAUGCAGGCCCUCAAUUUCAAUAGCGAGACAGUGCCCCAGAAGUCCUCCCUGGAGGAGCCC GACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGUAUCCUGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGGGCCGUCACCAUCGA CCGGGUCAUGAGCUACCUCAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGG UCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_024 (SEQ ID NO: 118)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUG AUCUCCUGGUUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCUCGCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUCGUGGAGCUCGACUGGUACCCCGACGCCCCUGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCAGAG GAGGAUGGCAUCACCUGGACCCUGGAUCAGUCCUCCGAGGUGCUGGGCUCCGGCAAGACGCUGACCAUCC AAGUGAAGGAGUUCGGUGACGCCGGACAGUAUACCUGCCAUAAGGGCGGCGAGGUCCUGUCCCACAGCCU CCUCCUCCUGCAUAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAG AACAAGACCUUUCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCCGAUUCACCUGCUGGUGGCUCACCACCA UAUCCACCGACCUGACUUUCUCCGUCAAGUCCUCCCGGGGGUCCAGCGACCCCCAGGGAGUGACCUGCGGC GCCGCCACCCUCAGCGCCGAGCGGGUGCGGGGGGACAACAAGGAGUACGAAUACUCCGUCGAGUGCCAGG AGGACUCCGCCUGCCCGGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUCGACGCGGUGCACAAGCUG AAGUACGAGAACUACACCAGCAGUUUCUUCAUCAGGGAUAUCAUCAAGCCAGAUCCCCCGAAGAAUCUGC AACUGAAGCCGCUGAAAAACUCACGACAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACGUGGAGCACCCC ACAUUCCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGG GUGUUCACGGAUAAGACCAGUGCCACCGUGAUCUGCAGGAAGAACGCCUCUAUUAGCGUGAGGGCCCAGG AUCGGUAUUACUCCUCGAGCUGGAGCGAAUGGGCCUCCGUGCCCUGCAGUGGGGGGGGUGGAGGCGGGAG CAGGAACCUGCCCGUAGCAACCCCCGACCCCGGGAUGUUCCCCUGUCUGCACCACUCGCAGAACCUGCUGC GCGCGGUGAGCAACAUGCUCCAAAAAGCCCGUCAGACCUUAGAGUUCUACCCCUGCACCAGCGAAGAAAU CGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAAACCAGCACCGUGGAGGCGUGCCUGCCGCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGCCUCAACUCCAGGGAGACCAGCUUUAUCACCAACGGCUCGUGCCUAGCCAGCCGGAAAAC CAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCUCCAUUUACGAGGACCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAGUUCAAG ACCAUGAAUGCCAAACUCCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCGGUGA UCGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUUAAUAGCGAGACCGUGCCCCAGAAAAGCAGCCUGGAGGAGCC GGACUUCUACAAGACCAAAAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUCCACGCCUUCCGCAUCCGGGCCGUGACCAUCG ACAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC UUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUG GUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_025 (SEQ ID NO: 119)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUG AUUUCCUGGUUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUCGUGGCGAUCUGGGAGCUAAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUACCCGGACGCACCCGGCGAGAUGGUCGUUCUGACCUGCGAUACGCCAGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUCGAUCAGAGCAGCGAGGUCCUGGGGAGCGGAAAGACCCUGACCAUC CAGGUCAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAAGGUGGCGAGGUCCUGAGCCACUCGC UGCUGCUCCUGCAUAAGAAGGAGGACGGAAUCUGGAGCACAGACAUCCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGGCGCUUCACGUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACGGACCUCACCUUCUCCGUGAAGAGCAGCCGGGGAUCCAGCGAUCCCCAAGGCGUCACCUGCGG CGCGGCCACCCUGAGCGCGGAGAGGGUCAGGGGCGAUAAUAAGGAGUAUGAGUACAGCGUGGAGUGCCAG GAGGACAGCGCCUGCCCGGCCGCCGAGGAGUCCCUGCCAAUCGAAGUGAUGGUCGACGCCGUGCACAAGCU GAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUCAAGCCCGAUCCCCCGAAGAACCUGC AGCUGAAGCCCCUCAAGAACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGUUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCAACGCC CCACAGCUACUUCUCCCUGACCUUCUGUGUGCAGGUGCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGACCGG GUCUUCACCGACAAGACCAGCGCCACGGUGAUCUGCAGGAAGAACGCAAGCAUCUCCGUGAGGGCCCAGG ACAGGUACUACAGCUCCAGCUGGUCCGAAUGGGCCAGCGUGCCCUGUAGCGGCGGCGGGGGCGGUGGCAG CCGCAACCUCCCAGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAAUCUGCUGA GGGCCGUGAGUAACAUGCUGCAGAAGGCAAGGCAAACCCUCGAAUUCUAUCCCUGCACCUCCGAGGAGAU CGACCACGAGGAUAUCACCAAGGACAAGACCAGCACCGUCGAGGCCUGUCUCCCCCUGGAGCUGACCAAGA AUGAGAGCUGCCUGAACAGCCGGGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGGAGCUGCCUGGCCUCCAGGAAGAC CUCGUUCAUGAUGGCGCUGUGCCUCUCAAGCAUAUACGAGGAUCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUUAAG ACGAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCGAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGA UAGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAACUUCAACUCCGAGACCGUGCCGCAGAAGUCAUCCCUCGAGGAGCCC GACUUCUAUAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUCCACGCCUUCCGGAUAAGGGCCGUGACGAUCG ACAGGGUGAUGAGCUACCUUAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC UUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUG GUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG

hIL12AB_026 (SEQ ID NO: 120)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUG AUCAGCUGGUUCUCCCUGGUGUUUCUCGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUACCCUGACGCCCCGGGGGAGAUGGUCGUGCUGACCUGCGACACCCCCGA AGAGGACGGUAUCACCUGGACCCUGGACCAGUCCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACUAUU CAAGUCAAGGAGUUCGGAGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGUGGAGAGGUGUUAUCACACAGCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAAGACGGGAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAA AAACAAGACCUUCCUGCGGUGCGAGGCCAAGAACUAUUCGGGCCGCUUUACGUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACUGAUCUCACCUUCAGCGUGAAGUCCUCCCGGGGGUCGUCCGACCCCCAGGGGGUGACCUGCGG GGCCGCCACCCUGUCCGCCGAGAGAGUGAGGGGCGAUAAUAAGGAGUACGAGUACAGCGUUGAGUGCCAG GAAGAUAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGC UGAAGUAUGAGAACUACACCUCAAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCCGAUCCGCCCAAGAAUCU GCAGCUGAAGCCCCUGAAAAAUAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACC CCCCAUAGCUAUUUCUCCCUGACGUUCUGCGUGCAGGUGCAAGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACC GGGUGUUCACCGACAAGACCUCCGCCACCGUGAUCUGUAGGAAGAACGCGUCGAUCUCGGUCAGGGCCCA GGACAGGUAUUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCGAGCGUGCCCUGCUCGGGCGGCGGCGGCGGCGGG AGCAGAAAUCUGCCCGUGGCCACCCCAGACCCCGGAAUGUUCCCCUGCCUGCACCAUUCGCAGAACCUCCU GAGGGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGCCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACGAGCGAGGAG AUCGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAAACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAA AAACGAAUCCUGCCUCAACAGCCGGGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCCGAAAGA CCUCCUUCAUGAUGGCCCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAGGAUCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAGUUCAA GACCAUGAAUGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUAUUCCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUG AUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUCCCCCAGAAGUCCAGCCUGGAGGAGCC GGACUUUUACAAAACGAAGAUCAAGCUGUGCAUACUGCUGCACGCCUUCAGGAUCCGGGCCGUGACAAUC GACAGGGUGAUGUCCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAACACCAUUGUCACACUCCAGU GGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_027 (SEQ ID NO: 121)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUG AUCAGCUGGUUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUCAAGAAGGACGUCU ACGUCGUGGAGCUGGAUUGGUACCCCGACGCUCCCGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUGGACCAGAGCUCAGAGGUGCUGGGAAGCGGAAAGACACUGACCAUC CAGGUGAAGGAGUUCGGGGAUGCCGGGCAGUAUACCUGCCACAAGGGCGGCGAAGUGCUGAGCCAUUCCC UGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUAUGGUCCACCGACAUCCUGAAGGAUCAGAAGGAGCCGAA GAAUAAACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAAUUACAGCGGCCGAUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACCGACCUGACCUUCAGUGUGAAGUCCUCACGGGGCAGCUCAGAUCCCCAGGGCGUGACCUGCGG GGCCGCGACACUCAGCGCCGAGCGGGUGAGGGGUGAUAACAAGGAGUACGAGUAUUCUGUGGAGUGCCAG GAAGACUCCGCCUGUCCCGCCGCGAGGAGUCCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCAUAAACU GAAGUACGAGAACUACACCUCCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUAAUCAAGCCCGACCCUCCGAAAAACCUGC AGCUGAAGCCCCUUAAAAACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCC CCAUAGCUAUUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGGAAGUCCAAGCGCGAGAAAAAGGACCGG GUGUUCACCGACAAGACGAGCGCCACCGUGAUCUGCCGGAAGAACGCCAGUAUAAGCGUAAGGGCCCAGG AUAGGUACUACAGCUCCAGCUGGUCGGAGUGGGCCUCCGUGCCCUGUUCCGGCGGCGGGGGUGGCAG CAGGAACCUCCCCGUGGCCACGCCGGACCCCGGCAUGUUCCCGUGCCUGCACCACUCCCAAAACCUCCUGC GGGCCGUCAGCAACAUGCUGCAAAAGGCGCGGCAGACCCUGGAGUUUUACCCCUGUACCUCCGAAGAGAU CGACCACGAGGAUAUCACCAAGGAUAAGACCUCCACCGUGGAGGCCUGUCUCCCCCUGGAGCUGACCAAGA ACGAGAGCUGUCUUAACAGCAGAGAGACCUCGUUCAUAACGAACGGCUCCUGCCUCGCUUCCAGGAAGAC GUCGUUCAUGAUGGCGCUGUGCCUGUCCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUAUCAGGUCGAGUUCAAA ACCAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCCGUGA UCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAAACCGUGCCCCAGAAGUCAAGCCUGGAGGAGCC GGACUUCUAUAAGACCAAGAUCAAGCUGUGUAUCCUGCUACACGCUUUUCGUAUCCGGGCCGUGACCAUC GACAGGGUUAUGUCGUACUUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAACACCAUUGUCACACUCCAGU GGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_028 (SEQ ID NO: 122)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUCGUG AUCAGCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUCCUGACCUGCGACACGCCGGA AGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGAUCAGUCCAGCGAGGUGCUGGGCUCCGGCAAGACCCUGACCAUU CAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGUCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCC UACUGCUCCUGCACAAAAAGGAGGAUGGAAUCUGGUCCACCGACAUCCUCAAGGACCAGAAGGAGCCGAA GAACAAGACGUUCCUCCGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCAGGUUUACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACCGACCUGACAUUUUCCGUGAAGAGCAGCCGCGGCAGCAGCGAUCCCCAGGGCGUGACCUGCGG GGCGGCCACCCUGUCCGCCGAGCGUGUGAGGGGCGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAAUGCCAG GAGGACAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCAAUCGAGGUCAUGGUGGACGCCGUGCACAAGC UGAAGUACGAGAACUACACGAGCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCGGACCCGCCCAAGAACCU GCAGCUGAAACCCUUGAAAACAGCAGGCAGGUGGAAGUGUCUUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACC CCCCACAGCUACUUUAGCCUGACCUUCUGUGUGCAGGUCCAGGGCAAGUCCAAGAGGGAGAAGAAGGACA GGGUGUUCACCGACAAAACCAGCGCCACCGUGAUCUGCAGGAAGAACGCCUCCAUCAGCGUGCGGGCCCAG GACAGGUAUUACAGCUCGUCGUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGCUCCGGGGGAGGCGGCGGCGGAA GCCGGAAUCUGCCCGUGGCCACCCCCGAUCCCGGCAUGUUCCCGUGUCUGCACCACAGCCAGAACCUGCUG CGGGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGCCAAACCCUGGAGUUCUACCCCUGUACAAGCGAGGAGA UCGACCAUGAGGACAUUACCAAGGACAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUCGAGCUCACAAAG AACGAAUCCUGCCUGAAUAGCCGCGAGACCAGCUUUAUCACGAACGGGUCCUGCCUCGCCAGCCGGAAGAC AAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAAAUGUACCAAGUGGAGUUCAAA ACGAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGCCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUCA UCGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCC GACUUCUACAAGACGAAGAUCAAGCUCUGCAUCCUGCUGCACGCUUUCCGCAUCCGCGCGGUGACCAUCGA CCGGGUGAUGAGCUACCUCAACGCCAGUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGG UCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG

hIL12AB_029 (SEQ ID NO: 123)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUGGUG AUCAGCUGGUUUCAGCCUGGUGUUUCUGGCCUCCCCUCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUACCCUGACGCCCCCGGCGAAAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACCCCCGA GGAGGAUGGCAUCACCUGGACCCUGGACCAAAGCAGCGAGGUCCUCGGAAGCGGCAAGACCCUCACUAUC CAAGUGAAGGAGUUCGGGGAUGCGGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGUCUCAUAGCC UGCUGCUCCUGCAUAAGAAGGAAGACGGCAUCUGGAGCACCGACAUACUGAAGGAUCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACUCCGGGCGCUUCACCUGUUGGUGGCUGACCACC AUCUCCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCCCAGGGGGUGACCUGCG GAGCCGCGACCUUGUCGGCCGAGCGGGUGAGGGGCGACAAUAAGGAGUACGAGUACUCGGUCGAAUGCCA GGAGGACUCCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGUCCCUCCCCAUCGAAGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGC UGAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUACGGGAUAUCAUCAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCU GCAGCUGAAACCCUUGAAGAACUCCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACC CCGCACUCAUACUUCAGCCUGACCUUCUGUGUACAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAAAAGAAGGAUA GGGUGUUCACCGACAAGACCUCCGCCACGGUGAUCUGUCGGAAAAACGCCAGCAUCUCCGUGCGGGCCCAG GACAGGUACUAUUCCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCUCCGUCCCCUGCUCCGGCGGCGGUGGCGGGGGCA GCAGGAACCUCCCCGUGGCCACCCCCGAUCCCGGGAUGUUCCCAUGCCUGCACCACAGCCAAAACCUGCUG AGGGCCGUCUCCAAUAUGCUGCAGAAGGCGAGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGUACCUCCGAGGAGA UCGACCACGAGGAUAUCACCAAGGACAAGACCUCCACGGUCGAGGCGUGCCUGCCCCUGGAGCUCACGAAG AACGAGAGCUGCCUUAACUCCAGGGAAACCUCGUUUAUCACGAACGGCAGCUGCCUGGCGUCACGGAAGA CCUCCUUUAUGAUGGCCCUAUGUCUGUCCUCGAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAA GACCAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGAUCCCAAGAGGCAGAUUUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUG AUUGACGAGCUGAUGCAGGCGCUGAACUUCAACAGCGAGACAGUGCCGCAGAAGAGCUCCCUGGAGGAGC CGGACUUUUACAAGACCAAGAUAAAGCUGUGCAUCCUGCUCCACGCCUUCAGAAUACGGGCCGUCACCAU CGAUAGGGUGAUGUCUUACCUGAACGCCUCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAG UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_030 (SEQ ID NO: 124)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUG AUUAGCUGGUUUAGCCUGGUGUUCCUGGCAAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAACUGAAAAAGGACGUGU ACGUGGUCGAGCUGGAUUGGUACCCCGACGCCCCCGGCGAAAUGGUGGUGCUGACGUGUGAUACCCCCGA GGAGGACGGGAUCACCUGGACCCUGGAUCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGGAGCGGGAAGACCCUGACGAUC CAGGUCAAGGAGUUCGGCGACGCUGGGCAGUACACCUGUCACAAGGGCGGGGAGGUGCUGUCCCACUCCC UGCUGCUCCUGCAUAAGAAAGAGGACGGCAUCUGGUCCACCGACAUCCUCAAGGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUGCGGUGUGAGGCGAAGAACUACAGCGGCCGUUUCACCUGCUGGUGGCUGACGACA AUCAGCACCGACUUGACGUUCUCCGUGAAGUCCUCCAGAGGCAGCUCCGACCCCCAAGGGGUGACGUGCGG CGCGGCCACCCUGAGCGCCGAGCGGGUGCGGGGGGACAACAAGGAGUACGAGUACUCCGUGGAGUGCCAG GAGGACAGCGCCUGUCCCGCAGCCGAGGAGUCCCUGCCCAUCGAAGUCAUGGUGGACGCCGUCCACAAGCU GAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCCGCGAUAUCAUCAAGCCCGAUCCCCCCAAAAACCUGC AACUGAAGCCGCUGAAGAAUAGCAGGCAGGUGGAGGUGUCCUGGGAGUACCCGGACACCUGGAGCACGCC CCACAGCUAUUUCAGCCUGACCUUUUGCGUGCAGGUCCAGGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGC GUGUUUACGGACAAAACCAGCGCCACCGUGAUCUGCAGGAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGGGCCCAGG ACAGGUACUACAGCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCUCCGUGCCCUGUUCCGGAGGCGGCGGGGGCGGUUC CCGGAACCUCCCGGUGGCCACCCCCGACCCGGGCAUGUUCCCGUGCCUGCACCACUCACAGAAUCUGCUGA GGGCCGUGAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCAAGGCAGACCCUGGAGUUUUAUCCCUGCACCAGCGAGGAGAU CGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAGACCAGCACAGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAACUGACCAAGA ACGAGUCCUGUCUGAACUCCCGGGAAACCAGCUUCAUAACCAACGGCUCCUGUCUCGCCAGCAGGAAGACC AGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUCAGCUCCAUCUACGAGGACCUCAAGAUGUACCAGGUUGAGUUCAAGA CCAUGAACGCCAAGCUCCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGAU CGAUGAGUUAAUGCAGGCGCUGAACUUCAACAGCGAGACGGUGCCCCAAAAGUCCUCGCUGGAGGAGCCC GACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUCCUGCACGCCUUCCGAAUCCGGGCCGUAACCAUCGA CAGGGUGAUGAGCUAUCUCAACGCCUCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGG UCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_031 (SEQ ID NO: 125)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUG AUCAGCUGGUUCUCGCUUGUGUUCCUGGCCUCCCCCCCUCGUCGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUAUCCCGACGCCCCGGGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCGGA AGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUCGACCAGUCGUCCGAAGUGCUGGGGUCGGGCAAGACCCUCACCAUCC AGGUGAAGGAGUUCGGAGACGCCGGCCAGUACACCUGUCAUAAGGGGGGGGAGGUGCUGAGCCACAGCCU CCUGCUCCUGCACAAAAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGAUAUCCUCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAG AACAAGACGUUCCUGAGGUGUGAGGCCAAGAACUACAGCGGGCGGUUCACGUGUUGGUGGCUCACCACCA UCUCCACCGACCUCACCUUCUCCGUGAAGUCAAGCAGGGGCAGCUCCGACCCCCAAGGCGUCACCUGCGGC GCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGGGUCAGGGGGGAUAACAAGGAAUACGAGUACAGUGUGGAGUGCCAAG AGGAUAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAAGAGAGCCUGCCCAUCGAAGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCU GAAGUACGAGAACUACACCUCCAGCUUCUUCAUCAGGGAUAUCAUCAAGCCCGAUCCCCCCAAGAACCUGC AGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUAUCCCGACACGUGGAGCACCCC GCACAGCUACUUCUCGCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAAGGGAAGUCCAAGAGGGAGAAGAAGGAUAGG GUGUUCACCGACAAAACGAGCGCCACCGUGAUCUGCCGGAAGAAUGCCAGCAUCUCUGUGAGGGCCCAGG ACAGGUACUAUUCCAGCUCCUGGUCGGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGUAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGCAG CAGGAACCUCCCGGUUGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUUCCGUGCCUGCACCACUCGCAAAACCUGCUGC GCGCGGUCUCCAACAUGCUGCAAAAAGCGCGCCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACCGAGGAGAUC GAUCAUGAAGAUAUCACCAAGACAAGACCUCGACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCAAGA ACGAAAGCUGCCUGAACAGCAGGGAGACAAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCUCCCGGAAGACC AGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGUCCAGCAUCUACGAGGAUCUGAAGAUGUACCAAGUGGAGUUUAAGA CCAUGAACGCCAAGCUGUUAAUGGACCCCAAAAGGCAGAUCUUCCUGGAUCAGAACAUGCUGGCCGUCAU CGACGAGCUGAUGCAAGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUCGAGGAGCCC GACUUCUAUAAGACCAAGAUAAAGCUGUGCAUUCUGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGGGCCGUGACCAUCG AUAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC UUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUG GUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG

hIL12AB_032 (SEQ ID NO: 126)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUG AUUUCCUGGUUCAGUCUGGUGUUUCUUGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUAU ACGUCGUGGAGCUGGACUGGUAUCCCGACGCUCCCGGCGAGAUGGUGGUCCUCACCUGCGACACCCCAGAG GAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCUCCGAGGUCCUGGGCAGCGGUAAGACCCUCACCAUCCA GGUGAAGGAGUUUGGUGAUGCCGGGCAGUAUACCUGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGUCCCACAGCCUC CUGUUACUGCAUAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUCAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGA ACAAGACCUUUCUGCGGUGCGAGGCGAAAAAUUACUCCGGCCGGUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACCAU CAGCACGGACCUGACGUUCUCCGUGAAGUCGAGCAGGGGGAGCUCCGAUCCCCAGGGCGUGACCUGCGGC GCGGCCACCCUGAGCGCCGAGCGCGUCCGCGGGGACAAUAAGGAAUACGAAUAUAGCGUGGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGCCCCGCGGCCGAGGAGAGCCUCCCGAUCGAGGUGAUGGUGGAUGCCGUCCACAAGCUC AAAUACGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUAGGGACAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAAAACCUGCA GCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGCCAGGUCGAGGUGUCAUGGGAGUACCCAGACACCUGGAGCACCCCCC ACUCCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUCCAGGUGCAGGGAAAGUCCAAACGGGAGAAGAAGGAUAGGGU CUUUACCGAUAAGACGUCGGCCACCGUCAUCUGCAGGAAGAACGCCAGCAUAAGCGUGCGGGCGCAGGAU CGGUACUACAGCUCGAGCUGGUCCGAAUGGGCCUCCGUGCCCUGUAGCGGAGGGGGUGGCGGGGGCAGCA GGAACCUGCCCGUGGCCACCCCGGACCCGGGCAUGUUUCCCUGCCUGCAUCACAGUCAGAACCUGCUGAGG GCCGUGAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCCGCCAGACCCUGGAGUUUUACCCCUGCACCAGCGAAGAGAUCGA UCACGAAGACAUCACCAAAGACAAGACCUCCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCCCUGGAGCUGACCAAGAACG AGAGCUGUCUGAACAGCAGGGAGACCUCCUUCAUCACCAACGGCUCCUGCCUGGCAUCCCGGAAGACCAGC UUCAUGAUGGCCCUGUGUCUGAGCUCUAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUCGAGUUCAAGACCA UGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGACAGAUAUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCCGUGAUCGA UGAACUGAUGCAAGCCCUGAACUUCAAUAGCGAGACCGUGCCCCAGAAAAGCAGCCUGGAGGAGCCCGAC UUCUACAAGACCAAGAUCAAACUGUGCAUACUGCUGCACGCGUUCAGGAUCCGGGCCGUCACCAUCGACC GGGUGAUGUCCUAUCUGAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUG GGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGGUC UUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_033 (SEQ ID NO: 127)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUG AUUAGCUGGUUUUCGCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCUCUCGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAAAAAGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUACCCGGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACCCCGGA AGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGACCAGUCAUCCGAGGUCCUGGGCAGCGGCAAGACGCUCACCAUCC AGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACAUGCCAUAAGGGCGGGGAGGUGCUGAGCCACAGCCU GCUCCUCCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGUCUACAGACAUCCUGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAG AACAAGACCUUCCUCCGGUGCGAGGCCAAGAACUACUCCGGGCGGUUUACUUGUUGGUGGCUGACCACCA UCAGCACCGACCUCACCUUCAGCGUGAAGAGCUCCCGAGGGAGCUCCGACCCCCAGGGGGUCACCUGCGGC GCCGCCACCCUGAGCGCCGAGCGGGUGAGGGGCGACAACAAGGAGUAUGAAUACAGCGUGGAAUGCCAAG AGGACAGCGCCUGUCCCGCGGCCGAGGAAAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAACUC AAGUACGAGAACUACACCAGCAGUUUCUUCAUUCGCGACAUCAUCAAGCCGGACCCCCCCAAAAACCUGCA GCUCAAACCCCUGAAGAACAGCAGGCAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCGGACACCUGGAGCACCCCCC AUAGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAACGCGAGAAGAAGGACCGGGU GUUUACCGACAAGACCAGCGCCACGGUGAUCUGCCGAAAGAAUGCAAGCAUCUCCGUGAGGGCGCAGGAC CGCUACUACUCUAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGCAGCGGUGGCGGCGGAGGCGGCAGCC GUAACCUCCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCGUGUCUGCACCACUCCCAGAACCUGCUGAGG GCCGUCAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACCUCCGAGGAGAUCG ACCAUGAGGACAUUACCAAGGACAAGACGAGCACUGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCAAAAA CGAGAGCUGCCUGAAUAGCAGGGAGACGUCCUUCAUCACCAACGGCAGCUGUCUGGCCAGCAGGAAGACC AGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUCUCCUCCAUAUAUGAGGAUCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGA CCAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGAUCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGAU UGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUUAAUAGCGAGACCGUCCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCC GACUUCUAUAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUACUGCUGCACGCGUUUAGGAUAAGGGCCGUCACCAUCG ACAGGGUGAUGAGCUACCUGAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC UUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUG GUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_034 (SEQ ID NO: 128)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUGGUG AUCUCCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUCGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUAUCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUCGUGCUGACCUGCGACACCCCGGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGAUCAGUCCUCCGAGGUGCUGGGCAGCGGGAAGACCCUGACCAUC CAGGUGAAAGAGUUCGGAGAUGCCGGCCAGUAUACCUGUCACAAGGGGGGUGAGGUGCUGAGCCAUAGCC UCUUGCUUCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGUCCACCGACAUCCUCAAGGACCAAAAGGAGCCGAA GAAUAAAACGUUCCUGAGGUGCGAAGCCAAGAACUAUUCCGGACGGUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACCGACCUCACCUUCUCCGUAAAGUCAAGCAGGGGCAGCUCCGACCCCCAGGGCGUGACCUGCGG AGCCGCCACCCUGAGCGCAGAGAGGGUGAGGGGCGACAACAAGGAGUACGAAUACUCCGUCGAGUGCCAG GAGGACAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAAAGUCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGC UCAAAUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUCAAGCCCGACCCUCCAAAGAAUCU GCAGCUGAAACCCCUUAAGAACAGCAGGCAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACG CCCCACUCCUACUUUAGCCUGACCUUUUGCGUGCAGGUGCAGGGGAAAAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACA GGGUGUUCACCGAUAAGACCUCCGCUACCGUGAUCUGCAGGAAGAACGCCUCAAUCAGCGUGAGGGCCCA GGAUCGGUACUACUCCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGCUCUGGCGGUGGCGGCGGGGGC AGCCGGAACCUGCCGGUGGCCACUCCCGACCCGGGCAUGUUCCCGUGCCUCCACCAUUCCCAGAACCUGCU GCGGGCCGUGUCCAAUAUGCUCCAGAAGGCAAGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAGCGAGGAG AUCGAUCACGAGGACAUCACCAAAGACAAAACCAGCACGGUCGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAACUCACCAA GAACGAAAGCUGUCUCAACAGCCGCGAGACCAGCUUCAUAACCAACGGUUCCUGUCUGGCCUCCCGCAAGA CCAGCUUUAUGAUGGCCCUCUGUCUGAGCUCCAUCUAUGAAGACCUGAAAAUGUACCAGGUGGAGUUCAA AACCAUGAACGCCAAGCUUCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGAUCAGAACAUGCUGGCCGUG AUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUUAACUCCGAGACCGUGCCCCAGAAAAGCAGCCUGGAAGAGC CCGAUUUCUACAAAACGAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGUGCGGUGACCAU CGAUAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAG UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG

hIL12AB_035 (SEQ ID NO: 129)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUGGUA AUCAGCUGGUUUCAGCCUGGUUUUCCUCGCGUCGCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGUUAAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGAUUGGUACCCCGACGCCCCGGGCGAGAUGGUCGUGCUCACCUGCGAUACCCCCGA GGAGGACGGGAUCACCUGGACCCUGGACCAAUCCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUA CAGGUGAAGGAAUUUGGGGACGCCGGGCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGGGAAGUGCUGUCCCACUCCC UCCUGCUGCUGCAUAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGACCAAAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAAAACUAUUCCGGCCGCUUUACCUGUUGGUGGCUGACCACC AUCUCCACCGAUCUGACCUUCAGCGUGAAGUCGUCUAGGGGCUCCUCCGACCCCCAGGGCGUAACCUGCGG CGCCGCGACCCUGAGCGCCGAGAGGGUGCGGGGCGAUAACAAAGAGUACGAGUACUCGGUGGAGUGCCAG GAGGACAGCGCCUGUCCGGCGGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGC UGAAGUACGAGAACUACACCAGUUCGUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAGCCGGACCCCCCCAAGAACCUC CAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCAGGCAGGUGGAAGUGUCCUGGGAGUAUCCCGACACCUGGAGCACCC CCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUUUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAAAGCAAGAGGGAAAAGAAGGACCG GGUGUUCACCGAUAAGACGAGCGCCACCGUUAUCUGCAGGAAGAACGCCUCCAUAAGCGUGAGGGCGCAG GACCGUUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAAGCGUGCCCUGUAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGGU CCCGCAACCUCCCCGUCGCCACCCCCGACCCAGGCAUGUUUCCGUGCCUGCACCACAGCCAGAACCUGCUG CGGGCCGUUAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACCCUCGAGUUCUAUCCCUGCACAUCUGAGGAGA UCGACCACGAAGACAUCACUAAGGAUAAGACCUCCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCCCUCGAGCUGACCAAG AAUGAAUCCUGCCUGAACAGCCGAGAGACCAGCUUUAUCACCAACGGCUCCUGCCUGGCCAGCAGGAAGA CCUCCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUCUCCAGCAUCUACGAGGAUCUGAAGAUGUACCAGGUAGAGUUCAA GACGAUGAACGCCAAGCUCCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUAUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCGGUG AUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAUUUCAACAGCGAGACGGUGCCACAGAAGUCCAGCCUGGAGGAGC CAGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAACUGUGCAUCCUCCUGCACGCGUUCAGGAUCCGCGCCGUCACCAUA GACAGGGUGAUGAGUUAUCGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAACACCAUUGUCACACUCCAGU GGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_036 (SEQ ID NO: 130	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUA AUCAGCUGGUUUAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCACUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAACUGGACUGGUACCCCGACGCCCCUGGCGAGAUGGUGGUACUGACCUGUGACACCCCGGA GGAAGACGGUAUCACCUGGACCCUGGAUCAGAGCUCCGAGGUGCUGGGCUCCGGCAAGACACUGACCAUC CAAGUUAAGGAAUUUGGGGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGGGGCGAGGUGCUGUCCCACUCCC UGCUGCUUCUGCAUAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGUCCACCGACAUACUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAA GAAUAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCAAGAACUACUCGGGAAGGUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACCGACCUGACCUUCUCCGUGAAGAGCUCCCGGGGCAGCUCCGACCCCCAGGGCGUAACCUGUGG GGCCGCUACCCUGUCCGCCGAGAGGGUCCGGGGCGACAACAAGGAAUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCAG GAGGACUCCGCCUGCCCCGCCGAGGAGUCGCUGCCCAUAGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCU CAAGUACGAGAAUUACACCAGCAGCUUCUUUAUCAGGGACAUAAUUAAGCCGGACCCCCCAAAGAAUCUG CAGCUGAAGCCCCUGAAGAAUAGCCGGCAGGUGGAAGUGUCCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCC CCCACUCCUAUUUCUCACUGACAUUCUGCGUGCAGGUGCAAGGGAAAAGCAAGAGGGAGAAGAAGGAUAG GGUGUUCACCGACAAGACAAGCGCCACCGUGAUCUGCCGAAAAAAUGCCAGCAUCAGCGUGAGGGCCCAG GAUCGGUAUUACAGCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGUUCCGGCGGGGAGGGGGCGGCU CCCGGAACCUGCCGGUGGCCACCCCCGACCCUGGCAUGUUCCCCUGCCUGCAUCACAGCCAGAACCUGCUC CGGGCCGUGUCGAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUCGAGUUUUACCCCUGCACCAGCGAAGAGA UCGACCACGAAGACAUAACCAAGGACAAGACCAGCACGGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUUACCAA AAACGAGUCCUGCCUGAACAGCCGGGAAACCAGCUUCAUAACGAACGGGAGCUGCCUGGCCUCCAGGAAG ACCAGCUUCAUGAUGGCGCUGUGUCUGUCCAGCAUAUACGAGGAUCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAAUUCA AAACUAUGAAUGCCAAGCUCCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUAGCCGU GAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUCAACUUCAACUCGGAGACGGUGCCCCAGAAGUCCAGCCUCGAGGAG CCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUACUGCUGCAUGCCUUCAGGAUAGGGCGGUGACUA UCGACAGGGUCAUGUCCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGC CCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCA GUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_037 (SEQ ID NO: 131)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAACUGGUG AUCAGCUGGUUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUCAAAAAAGACGUGU ACGUGGUGGAGCUCGAUUGGUACCCAGACGCGCCGGGGGAAAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCAGA GGAGGAUGGCAUCACGUGGACGCUGGAUCAGUCCAGCGAGGUGCUGGGGAGCGGCAAGACGCUCACCAUC CAGGUGAAGGAAUUUGGCGACGCGGGCCAGUAUACCUGUCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACUCCC UGCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGGAUCUGGUCAACCGAUAUCCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUCCUGCGCUGCGAGGCCAAGAACUAUAGCGGCAGGUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACC AUCAGCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAAUCCUCCAGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUGACCUGCGG UGCCGCCACGCUCUCCGCCGAGCGAGUGAGGGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAAUGUCAG GAGGACAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGUCGCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUCGACGCGGUGCACAAGC UCAAAUACGAGAAUUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCUG CAGCUGAAGCCCUUGAAGAACAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCGGACACCUGGAGCACCC CCCACUCCUACUUCAGCCUGACGUUCUGUGUGCAGGUGCAGGGGAAGUCCAAGAGGGAGAAGAAGGACCG GGUGUUCACCGACAAGACCAGCGCCACCGUGAUAUGCCGCAAGAACGCGUCCAUCAGCGUUCGCGCCCAGG ACCGCUACUACAGCAGCUCCUGGUCCGAAUGGGCCAGCGUGCCCUGCAGCGGUGGAGGGGGCGGGGGCUC CAGGAAUCUGCCGGUGGCCACCCCCGACCCCGGGAUGUUCCCGUGUCUGCAUCACUCCCAGAACCUGCUGC GGGCCGUGAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACGCUCGAGUUCUACCCCUGCACCUCCGAAGAGAU CGACCAUGAGGACAUCACCAAGGACAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUCCCCCCUGGAGCUGACCAAAA ACGAGAGCUGCCUGAACUCCAGGGAGACCAGCUUUAUAACCAACGGCAGCUGCCUCGCCUCCAGGAAGACC UCGUUUAUGAUGGCCCUCUGCCUGUCCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGA CCAUGAACGCGAAGUUGCUCAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCGGUGAU CGACGAGCUGAUGCAAGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAAGAGCCC GACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGGGCCGUGACCAUCGA CAGGGUGAUGAGCUACCUCAACGCCUCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGG UCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG

hIL12AB_038 (SEQ ID NO: 132)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUG AUCAGCUGGUUUCUCCCUCGUCUUCCUGGCCUCCCCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUAUCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACCCCGA AGAGGACGGGAUCACAUGGACCCUGGAUCAGUCGUCCGAGGUGCUGGGGAGCGGCAAGACCCUCACCAUC CAAGUGAAGGAGUUCGGGGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGGGAGGUGCUCUCCCAUAGCC UGCUCCUCCUGCACAAAAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACAUUUCUCAGGUGUGAGGCCAAGAACUAUUCGGGCAGGUUUACCUGUUGGUGGCUCACCACC AUCUCUACCGACCUGACGUUCUCCGUCAAGUCAAGCAGGGGGAGCUCGGACCCCCAGGGGGUGACAUGUG GGGCCGCCACCCUGAGCGCGGAGCGUGUCCGCGGCGACAACAAGGAGUACGAGUAUUCCGUGGAGUGCCA GGAGGACAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGUCCCUGCCCAUAGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGU UGAAGUACGAAAAUUAUACCUCCUCGUUCUUCAUUAGGGACAUCAUCAAGCCUGACCCCCCGAAGAACCU ACAACUCAAGCCCCUCAAGAACUCCCGCCAGGUGGAGGUGUCCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACCC CGCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUCCAGGGGAAGAGCAAGCGUGAAAAGAAAGACAG GGUGUUCACCGACAAGACGAGCGCCACCGUGAUCUGCAGGAAAAACGCCUCCAUCUCCGUGCGCGCCCAGG ACAGGUACUACAGUAGCUCCUGGAGCGAAUGGGCCAGCGUGCCGUGCAGCGGCGGGGGAGGAGGCGGCAG UCGCAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCAUGCCUGCACCACAGCCAGAACCUGCUGA GGGCAGUCAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACCCUGGAGUUUUAUCCCUGCACCAGCGAGGAGAU CGACCACGAGGACAUCACCAAGGACAAGACCUCCACCGUCGAGGCCUGCCUGCCACUGGAGCUGACCAAAA ACGAGAGCUGCCUGAACUCCAGGGAGACCUCCUUCAUCACCAACGGGAGCUGCCUGGCCAGCCGGAAGACC AGCUUCAUGAUGGCGCUGUGCCUCAGCAGCAUCUACGAGGAUCUCAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGA CCAUGAACGCGAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAU UGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAACUUCAAUAGCGAGACCGUCCCCCAAAAGAGCAGCCUGGAGGAACCC GACUUCUACAAAACGAAGAUCAAGCUCUGCAUCCUGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGGGCCGUGACCAUCGA UCGUGUGAUGAGCUACCUGAACGCCUCGUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGG UCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_039 (SEQ ID NO: 133)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUC AUCUCCUGGUUUAGCCUGGUGUUUCUGGCCUCCCCCCCUGGUCGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUACCCGGACGCUCCCGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGA GGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCUCCGAGGUGCUGGGGAGCGGCAAGACCCUGACCAUU CAGGUGAAAGAGUUCGGCGACGCCGGCCAAUAUACCUGCCACAAGGGGGGGGAGGUCCUGUCGCAUUCCC UGCUGCUGCUUCACAAAAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGACCAGAAAGAACCCAA GAACAAGACGUUCCUGCGCUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCCGGUUCACCUGUUGGUGGCUGACCACC AUCUCCACCGACCUGACUUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGCGGGAGCAGCGACCCCCAGGGAGUGACCUGCGG CGCCGCCACCCUGAGCGCCGAAAGGGUGAGGGGCGACAAUAAAGAGUACGAGUAUUCCGUGGAGUGCCAG GAGGACAGCGCCUGUCCCGCCGAGGAGUCCCUGCCUAUCGAGGUGAUGGUCGACGCGGUGCACAAGC UCAAGUACGAAAACUACACCAGCAGCUUUUUCAUCAGGGAUAUCAUCAAACCAGACCCCCCCAAGAACCU GCAGCUGAAGCCCCUGAAAAACAGCAGGCAGGUGGAAGUGAGCUGGGAAUACCCCGAUACCUGGUCCACC CCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGGAAGUCCAAGCGGGAGAAGAAAGAUC GGGUGUUCACGGACAAGACCAGCGCCACCGUGAUUUGCAGGAAAAACGCCAGCAUCUCCGUGAGGGCUCA GGACAGGUACUACAGCUCCAGCUGGAGCGAGUGGGCCUCCGUGCCUUGCAGCGGGGGAGGAGGCGGCGGC AGCAGGAAUCUGCCCGUCGCAACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAAUCUGCU GCGAGCCGUGAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCCGGCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACCUCCGAGGAGA UCGACCACGAGGACAUCACCAAGGAUAAGACGAGCACCGUCGAGGCCUGUCUCCCCCUGGAGCUCACCAAG AACGAGUCCUGCCUGAAUAGCAGGGAGACGUCCUUCAUAACCAACGGCAGCUGUCUGGCGUCCAGGAAGA CCAGCUUCAUGAUGGCCCUCUGCCUGAGCUCCAUCUACGAGGACCUCAAGAUGUACCAGGUCGAGUUCAA GACCAUGAACGCAAAACUGCUCAUGGAUCCAAAGAGGCAGAUCUUUCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUG AUCGAUGAACUCAUGCAGGCCCUGAAUUUCAAUUCCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCUCCCUGGAGGAAC CCGACUUCUACAAAACAAGAUCAAGCUGUGUAUCCUCCUGCACGCCUUCCGGAUCAGGGCCGUCACCAUU GACCGGGUGAUGUCCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGU GGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_040 (SEQ ID NO: 134)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUG AUCAGCUGGUUCAGCCUCGUGUUCCUCGCCAGCCCCCUCGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAAAAGGACGUGU ACGUGGUGGAGCUGGACUGGUAUCCCGACGCCCCGGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGA GGAGGACGGCAUUACCUGGACACUGGACCAGAGCAGCGAGGUCCUGGGCAGCGGGAAGACCCUGACAAUU CAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGACAGUACACGUGCCACAAGGGGGGGGAGGUGCUGUCCCACAGCC UCCUCCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGAUCAGAAGGAGCCCAA GAACAAGACCUUUCUGAGAUGCGAGGCCAAGAAUUACAGCGGCCGUUUCACCUGCUGGUGGCUCACCACC AUCAGCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAAUCCUCCAGGGGCUCCUCCGACCCGCAGGGAGUGACCUGCGG CGCCGCCACACUGAGCGCCGAGCGGGUCAGAGGGGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUUGAGUGCCAG GAGGACAGCGCCUGUCCCGCGGCCGAGGAAUCCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCAGUGCACAAGC UGAAGUACGAGAACUAUACCUCGAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUUAAGCCCGAUCCCCCGAAGAACCU GCAGCUCAAACCCCUGAAGAACAGCAGGCAGGUGGAGGUCUCCUGGGAGUACCCCGACACAUGGUCCACCC CCCAUUCCUAUUUCUCCCUGACCUUUUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAAAAGGACAG GGUGUUCACCGACAAGACCUCCGCCACCGUGAUCUGCCGUAAGAACGCUAGCAUCAGCGUCAGGGCCCAGG ACAGGUACUAUAGCAGCUCCUGGUCCGAGUGGGCCAGCGUCCCGUGCAGCGGCGGGGGCGGUGGAGGCUC CCGGAACCUCCCCGUGGCCACCCCGGACCCCGGGAUGUUUCCCUGCCUGCAUCACAGCCAGAACCUGCUGA GGGCCGUGUCCAACAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACACUCGAGUUUUACCCCUGCACCAGCGAGGAGAU CGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAGACCUCCACCGUGGAGGCAUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAAA ACGAAAGCUGUCUGAACUCCAGGGAGACCUCCUUUAUCACGAACGGCUCAUGCCUGGCCUCCAGAAAGAC CAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCUCCAUCUACGAGGACUUGAAAAUGUACCAGGUCGAGUUCAAG ACCAUGAACGCCAAGCUGCUCAUGGACCCCAAAAGGCAGAUCUUUCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGA UCGACGAGCUCAUGCAAGCCCUGAAUUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGUCCUCCCUGGAGGAGCCC GACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUACUCCUGCACGCGUUUAGGAUCAGGGCGGUGACCAUCG AUAGGGUGAUGAGCUACCUGAAUGCCUCCUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCC UUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUG GUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG

Таблица 4D. Последовательность мРНК ORF
> hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 237) AUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAA GAAGGACGUGUACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCG AGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUCCAGGUGAAG GAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAA GGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCA AGAACUACAGCGGCAGAUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGA GGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUGACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGCGACAACAAGGAGUA CGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGGAAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACG CCGUGCACAAGCUGAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAGAAC CUGCAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCACAG CUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUAGAGUGUUCACCGACAAG ACCAGCGCCACCGUGAUCUGCAGAAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCCAAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGAG CGAGUGGGCCAGCGUGCCCUGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAU GUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAACCUGCUGAGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGU UCUACCCCUGCACCAGCGAGGAGAUCGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCC CUGGAGCUGACCAAGAACGAGAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAG AAAGACCAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCA UGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAUCGACGAGCUGAUG CAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAA GCUGUGCAUCCUGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACCAUCGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGC

[0271] Оптимизированные нуклеотидные последовательности, раскрытые в настоящем документе, отличаются от соответствующих нуклеотидных последовательностей дикого типа и от других известных оптимизированных нуклеотидных последовательностей, например, эти оптимизированные последовательности нуклеиновых кислот обладают уникальными композиционными характеристиками.

[0272] В некоторых вариантах осуществления процент урациловых или тиминовых нуклеиновых оснований в оптимизированной нуклеотидной последовательности (например, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A, его функциональный фрагмент или вариант) изменен (например, уменьшен) по сравнению с процентом урациловых или тиминовых нуклеиновых оснований в референсной нуклеотидной последовательности дикого типа. Такая последовательность указана как урацил-модифицированная или тимин-модифицированная последовательность. Процентное содержание урацила или тимина в нуклеотидной последовательности может быть определено путем деления количества урацилов или тиминов в последовательности на общее количество нуклеотидов и умножения на 100. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная нуклеотидная последовательность имеет более низкое содержание урацила или тимина, чем содержание урацила или тимина в референсной последовательности дикого типа. В некоторых вариантах осуществления содержание урацила или тимина в оптимизированной нуклеотидной последовательности согласно описанию выше, чем содержание урацила или тимина в референсной последовательности дикого типа, и при этом сохранены благоприятные эффекты, например, повышенная экспрессия и/или уменьшенный ответ толл-подобных рецепторов (TLR) по сравнению с референсной последовательностью дикого типа.

[0273] В некоторых вариантах осуществления оптимизированные последовательности согласно настоящему описанию содержат уникальные диапазоны урацилов или тимина (в случае ДНК) в последовательности. Содержание урацила или тимина в оптимизированных последовательностях может быть отражено разными способами, например, содержание урацила или тимина в оптимизированных последовательностях относительно теоретического минимума ($\%U_{TM}$ или $\%T_{TM}$), относительно дикого типа ($\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$) и относительно полного содержания нуклеотидов ($\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$). В случае ДНК известно, что тимин присутствует вместо урацила, и можно использовать Т вместо U. Таким образом, все сведения, связанные, например, с $\%U_{TM}$, $\%U_{WT}$ или $\%U_{TL}$, в случае РНК одинаково применимы к $\%T_{TM}$, $\%T_{WT}$ или $\%T_{TL}$ для ДНК.

[0274] Содержание урацила или тимина относительно теоретического минимума

урацила или тимина относится к параметру, получаемому при делении количества урацилов или тиминов в оптимизированной нуклеотидной последовательности на общее количество урацилов или тиминов в гипотетической нуклеотидной последовательности, в которой все кодоны заменены синонимичными кодонами, имеющими наименьшее содержание урацила или Тимина, и умножении на 100. Этот параметр сокращенно указан в настоящем документе как $\%U_{TM}$ или $\%T_{TM}$

[0275] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, ниже 196%, ниже 195%, ниже 190%, ниже 185%, ниже 180%, ниже 175%, ниже 170%, ниже 165%, ниже 160%, ниже 155%, ниже 150%, ниже 145%, ниже 140%, ниже 139%, ниже 138%, ниже 137%, ниже 136%, ниже 135%, ниже 134%, ниже 133%, ниже 132%, ниже 131%, ниже 130%, ниже 129%, ниже 128%, ниже 127%, ниже 126%, ниже 125%, ниже 124%, ниже 123%, ниже 122%, ниже 121%, ниже 120%, ниже 119%, ниже 118%, ниже 117%, ниже 116% или ниже 115%.

[0276] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, ниже 196% и выше 100%, выше 101%, выше 102%, выше 103%, выше 104%, выше 105%, выше 106%, выше 107%, выше 108%, выше 109%, выше 110%, выше 111%, выше 112%, выше 113%, выше 114%, выше 115%, выше 116%, выше 117%, выше 118%, выше 119%, выше 120%, выше 121%, выше 122%, выше 123%, выше 124%, выше 125%, выше 126%, выше 127%, выше 128%, выше 129%, или выше 130%, выше 135%, выше 130%, выше 131% или выше 132%.

[0277] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, составляет от 132% до 150%, от 133% до 150%, от 134% до 150%, от 135% до 150%, от 136% до 150%, от 137% до 150%, от 138% до 150%, от 139% до 150%, от 140% до 150%, от 132% до 151%, от 132% до 152%, от 132% до 153%, от 132% до 154%, от 132% до 155%, от 132% до 156%, от 132% до 157%, от 132% до 158%, от 132% до 159%, от 132% до 160%, от 133% до 151%, от 134% до 152%, от 135% до 153%, от 136% до 154%, от 137% до 155%, от 138% до 156%, от 138% до 157%, от 139% до 158%, от 140% до 159% или от 141% до 160%.

[0278] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, составляет от приблизительно 133 до приблизительно 152%, например, от 132,32% до 150,51%.

[0279] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, ниже 198%, ниже 195%, ниже 190%, ниже 185%, ниже 180%, ниже 175%, ниже 170%, ниже 165%, ниже 160%, ниже 155%, ниже 150%, ниже 145%, ниже 140%, ниже 139%, ниже 138%, ниже 137%, ниже 136%, ниже 135%, ниже 134%, ниже 133%, ниже 132%, ниже 131%, ниже 130%, ниже 129%, ниже 128%, ниже 127%, ниже 126%, ниже 125%, ниже 124%, ниже 123%, ниже 122%, ниже 121%, ниже 120%, ниже 119%, ниже 118%, ниже 117%, ниже 116% или ниже 115%.

[0280] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, ниже 198% и выше 100%, выше 101%, выше 102%, выше 103%, выше 104%, выше 105%, выше 106%, выше 107%, выше 108%, выше 109%, выше 110%, выше 111%, выше 112%, выше 113%, выше 114%, выше 115%, выше 116%, выше 117%, выше 118%, выше 119%, выше 120%,

выше 121%, выше 122%, выше 123%, выше 124% или выше 125%.

[0281] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, составляет от 125% до 143%, от 126% до 143%, от 127% до 143%, от 128% до 143%, от 129% до 143%, от 130% до 143%, от 131% до 132%, от 133% до 134%, от 135% до 143%, от 125% до 144%, от 125% до 145%, от 125% до 146%, от 125% до 147%, от 125% до 148%, от 125% до 149%, от 125% до 150%, от 125% до 151%, от 125% до 152%, от 125% до 153%, от 125% до 154%, от 125% до 155%, от 126% до 144%, от 127% до 145%, от 128% до 146%, от 129% до 147%, от 130% до 148%, от 131% до 149%, от 132% до 150% или от 133% до 151%.

[0282] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, составляет от приблизительно 124% до приблизительно 145%, например, от 125% до 144,42%.

[0283] Урацил- или тимин-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A согласно описанию, также может быть описано согласно своему содержанию урацила или тимина относительно содержания урацила или тимина в соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа ($\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$).

[0284] Фразы "содержание урацила или тимина относительно содержания урацила или тимина в последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа" относится к параметру, определяемому при делении количества урацилов или тиминов в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты на общее количество урацилов или тиминов в соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа и умножении на 100. Этот параметр сокращенно указан в настоящем документе как $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$.

[0285] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, выше 50%, выше 55%, выше 60%, выше 65%, выше 70%, выше 75%, выше 80%, выше 85%, выше 90% или выше 95%.

[0286] В некоторых вариантах осуществления, $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, составляет от 55% до 88%, от 56% до 87%, от 57% до 86%, от 58% до 85%, от 59% до 84%, от 60% до 83%, от 61% до 82%, от 62% до 81%, от 63% до 80%, от 64% до 79%, от 65% до 78% или от 65% до 77%.

[0287] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, составляет от 66% до 78%, от 66% до 77%, от 67% до 77%, от 67% до 76% или от 65% до 77%.

[0288] В конкретном варианте осуществления $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, составляет от приблизительно 66% до приблизительно 77%, например, от 67% до 76%.

[0289] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, выше 50%, выше 55%, выше 60%, выше 65%, выше 70%, выше 75%, выше 80%, выше 85%, выше 90% или выше 95%.

[0290] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, составляет от 50% до 85%, от 51% до 84%, от 52% до 83%, от 53% до 82%, от 54% до 81%, от 55% до 80%, от 56% до 79%, от 57% до 78%, от 58% до 77%, от 59% до 76%, от 60% до 75%, от 61% до 74% или от 62% до 73%.

[0291] В некоторых вариантах осуществления $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, составляет от 61% до 74%, от 61% до 73%, от 61% до 72%, от 61% до 73%, от 62% до 73%, от 62% до 72%, от 62% до 74% или от 63% до 72%.

[0292] В конкретном варианте осуществления $\%U_{WT}$ или $\%T_{WT}$ в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, составляет от приблизительно 62% до приблизительно 73%, например, от 63% до 72%.

[0293] Содержание урацила или тимина в IL12B дикого типа относительно полного содержания нуклеотидов (%)составляет приблизительно 21%. В некоторых вариантах осуществления содержание урацила или тимина в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B, относительно полного содержания нуклеотидов (%) ($\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$) составляет меньше 21%. В некоторых вариантах осуществления, $\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$ составляет меньше 20%, меньше 19%, меньше 18%, меньше 17%, меньше 16%, меньше 15%, меньше 14%, меньше 13%, меньше 12%, меньше 11% или меньше 10%. В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$ не меньше 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%.

[0294] В некоторых вариантах осуществления содержание урацила или тимина в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, относительно полного содержания нуклеотидов ($\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$) составляет от 10% до 20%, от 11% до 20%, от 11,5% до 19,5%, от 12% до 19%, от 12% до 18%, от 13% до 18%, от 13% до 17%, от 13% до 16%, от 13% до 16%, от 14% до 16%, от 14% до 17% или от 13% до 17%.

[0295] В конкретном варианте осуществления содержание урацила или тимина ($\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$) в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B согласно описанию, составляет от приблизительно 13% до приблизительно 17%, например, от 14% до 16%

[0296] Содержание урацила или тимина в IL12A дикого типа относительно полного содержания нуклеотидов (%) составляет приблизительно 26%. В некоторых вариантах осуществления содержание урацила или Тимина в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A, относительно полного содержания нуклеотидов (%) ($\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$) составляет меньше 25%. В некоторых вариантах осуществления, $\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$ составляет меньше 25%, меньше 24%, меньше 23%, меньше 22%, меньше 21%, меньше 20%, меньше 19%, меньше это 18%, меньше 17%, меньше 16%, меньше 15%, меньше 14%, меньше 13%, меньше 12%, меньше 11% или меньше 10%. В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$ не меньше 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%.

[0297] В некоторых вариантах осуществления содержание урацила или тимина в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, относительно полного содержания нуклеотидов ($\%U_{TL}$ или

$\%T_{TL}$) составляет от 10% до 25%, от 11% до 25%, от 12% до 25%, от 13% до 25%, от 14% до 25%, от 15% до 25%, от 16% до 25%, от 10% до 24%, от 10% до 23%, от 11% до 22%, от 11% до 21%, от 11% до 20%, от 11% до 19%, от 11% до 18%, от 12% до 24%, от 12% до 23%, от 13% до 22%, от 14% до 21%, от 13% до 20%, от 15% до 19%, от 15% до 20%, от 16% до 19%, от 16% до 18% или от 13% до 17%.

[0298] В конкретном варианте, содержание урацила или тимина ($\%U_{TL}$ или $\%T_{TL}$) в урацил- или тимин-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A согласно описанию, составляет от приблизительно 15% до приблизительно 19%, например, от 16% до 18%. В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, содержит уменьшенное количество последовательных урацилов относительно соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа. Например, два последовательных лейцина могут кодироваться последовательностью CUUUUG, которая включает кластер из четырех урацилов. Такую субпоследовательность можно заменить, например, на CUGCUC, которая не содержит кластера урацилов.

[0299] Фенилаланин может кодироваться UUC или UUU. Таким образом, даже если фенилаланины, кодируемые UUU, заменить на UUC, синонимичный кодон все же будет содержать пару урацилов (UU). Таким образом, количество фенилаланинов в последовательности устанавливает минимальное число урациловых пар (UU), которые нельзя удалить, не изменив количество фенилаланинов в кодируемом полипептиде.

[0300] В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B и/или IL12A согласно описанию, содержит уменьшенное количество урациловых триплетов (UUU) относительно последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа. В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B и/или IL12A согласно описанию, содержит 4, 3, 2, 1 или не содержит урациловых триплетов (UUU).

[0301] В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B и/или IL12A, содержит уменьшенное количество урациловых пар (UU) относительно количества урациловых пар (UU) в последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа. В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B и/или IL12A согласно описанию, сожержит количество урациловых пар (UU), соответствующее минимальному возможному количеству урациловых пар (UU) в последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа.

[0302] В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B согласно описанию, содержит по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 урациловых пары (UU) меньше, чем количество урациловых пар (UU) в последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа. В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B согласно описанию, содержит от 7 до 13, от 8 до 14, от 9 до 15, от 10 до 16, от 11 до 7, от 12 до 18 урациловых пар (UU).

[0303] В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B согласно описанию, содержит по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 урациловых пар (UU) меньше, чем количество урациловых пар (UU) в последовательности

нуклеиновой кислоты дикого типа. В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12A согласно описанию, содержит от 7 до 13, от 8 до 14, от 9 до 15, от 10 до 16, от 11 до 7, от 12 до 18 урациловых пар (UU).

[0304] Фраза "урациловых пары (UU) относительно урациловых пар (UU) в последовательности нуклеиновой кислоты дикого типа" относится к параметру, определяемому при делении количества урациловых пар (UU) в оптимизированной нуклеотидной последовательности на общее количество урациловых пар (UU) в соответствующей нуклеотидной последовательности дикого типа и умножении на 100. Этот параметр сокращенно указан в настоящем документе как $\%UU_{wt}$.

[0305] В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12A или IL12B согласно описанию, имеет $\%UU_{wt}$ меньше 90%, меньше 85%, меньше 80%, меньше 75%, меньше 70%, меньше 65%, меньше 60%, меньше 65%, меньше 60%, меньше 55%, меньше 50%, меньше 40%, меньше 30% или меньше 20%.

[0306] В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B, имеет $\%UU_{wt}$ от 24% до 59%. В конкретном варианте урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, имеет $\%UU_{wt}$ от 29% до 55%.

[0307] В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12A, имеет $\%UU_{wt}$ от 14% до 57%. В конкретном варианте урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12B, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, имеет $\%UU_{wt}$ от 19% до 52%.

[0308] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает урацил-модифицированную последовательность, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, раскрытые в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, включает по меньшей мере одно химически модифицированное нуклеиновое основание, например, 5-метоксиурацил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95% нуклеиновых оснований (например, урацилов) в урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, являются модифицированными нуклеиновыми основаниями. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95% урацилов в урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, являются 5-метоксиурацилом. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, включающий урацил-модифицированную последовательность, дополнительно включает участок связывания мкРНК, например, участок связывания мкРНК, который связывается с miR-122. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, включающий урацил-модифицированную последовательность, включен в лекарственную форму со средством доставки, например, соединением, имеющим **Формулу (I)**, например, любым из Соединений 1-147 или любым из Соединений 1-232.

[0309] В некоторых вариантах осуществления "содержание гуанина в

оптимизированной по последовательности ORF, кодирующей IL12B и/или IL12A, относительно теоретического максимального содержания гуанина в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A", сокращенно обозначенное как $\%G_{TMX}$, составляет по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления $\%G_{TMX}$ составляет от приблизительно 70% до приблизительно 80%, от приблизительно 71% до приблизительно 79%, от приблизительно 71% до приблизительно 78% или от приблизительно 71% до приблизительно 77%.

[0310] В некоторых вариантах осуществления "содержание цитозина в ORF относительно теоретического максимального содержания цитозина в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A", сокращенно обозначенное как $\%C_{TMX}$, составляет по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100%. В некоторых вариантах осуществления $\%C_{TMX}$ составляет от приблизительно 60% до приблизительно 80%, от приблизительно 62% до приблизительно 80%, от приблизительно 63% до приблизительно 79% или от приблизительно 68% до приблизительно 76%.

[0311] В некоторых вариантах осуществления "содержание гуанина и цитозина (G/C) в ORF относительно теоретического максимального содержания G/C в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид IL12B и/или IL12A", сокращенно обозначенное как $\%G/C_{TMX}$, составляет по меньшей мере приблизительно 81%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100%. $\%G/C_{TMX}$ составляет от приблизительно 80% до приблизительно 100%, от приблизительно 85% до приблизительно 99%, от приблизительно 90% до приблизительно 97% или от приблизительно 91% до приблизительно 96%.

[0312] В некоторых вариантах осуществления "содержание G/C в ORF относительно содержания G/C в соответствующей ORF дикого типа", сокращенно обозначенное как $\%G/C_{WT}$, составляет по меньшей мере 102%, по меньшей мере 103%, по меньшей мере 104%, по меньшей мере 105%, по меньшей мере 106%, по меньшей мере 107%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115% или по меньшей мере 120%.

[0313] В некоторых вариантах осуществления среднее содержание G/C в 3-ем положении кодона в ORF по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 21%, по меньшей мере на 22%, по меньшей мере на 23%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 26%, по меньшей мере на 27%, по меньшей мере на 28%, по меньшей мере на 29% или по меньшей мере на 30% выше, чем среднее содержание G/C в 3-ем положении кодона в соответствующей ORF дикого типа.

[0314] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид IL12B и/или IL12A, где ORF была оптимизирована по последовательности, и где каждый из $\%U_{TL}$, $\%U_{WT}$, $\%U_{TM}$, %GTL, %GWT, $\%G_{TMX}$, %CTL, %CWT, $\%C_{TMX}$, %G/CTL, $\%G/C_{WT}$ или $\%G/C_{TMX}$, отдельно или в комбинации, находится в пределах между: (i) максимумом,

соответствующим максимальному значению параметра (MAX) плюс приблизительно 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 стандартных отклонений (SD), и (ii) минимумом, соответствующим минимальному значению параметра (MIN) меньше 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 стандартных отклонений (SD).

9. Способы оптимизации последовательности

[0315] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, например ORF, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант)) является оптимизированным по последовательности. Оптимизированная нуклеотидная последовательность (в настоящем документе нуклеотидная последовательность также указана как "нуклеиновая кислота") включает по меньшей мере одну модификацию кодона по сравнению с референсной последовательностью (например, последовательностью дикого типа, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B). Таким образом, в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты по меньшей мере один кодон отличается от соответствующего кодона в референсной последовательности (например, последовательности дикого типа).

[0316] Обычно оптимизированные последовательности нуклеиновых кислот получают, по меньшей мере, в этапе, включающем замену кодонов в референсной последовательности синонимичными кодонами (т.е. кодонами, которые кодируют такую же аминокислоту). Такие замены могут быть выполнены, например, путем применения схемы замены кодонов (т.е. таблицы, в которой представлены кодоны, которые кодируют каждую аминокислоту в кодон-оптимизированной последовательности) или применения набора правил (например, если глицин присутствует рядом с нейтральной аминокислотой, глицин будет кодироваться определенным кодоном, но если он присутствует рядом с полярной аминокислотой, его будет кодировать другой кодон). В дополнение к заменам кодонов (т.е. "оптимизации кодонов") способы оптимизации последовательности, раскрытые в настоящем документе, включают дополнительные этапы оптимизации, которые не направлены строго на оптимизацию кодонов, такие как удаление нежелательных мотивов (замена дестабилизирующих мотивов). Композиции и лекарственные формы, включающие такие оптимизированные последовательности нуклеиновых кислот (например, РНК, например мРНК), могут быть введены нуждающемуся в этом субъекту для обеспечения *in vivo* экспрессии функционально активного IL12.

[0317] Рекомбинантная экспрессия крупных молекул в культурах клеток может представлять сложную задачу с различными ограничениями (например, низкие уровни экспрессии белка, остановка трансляции, приводящая к получению усеченных продуктов экспрессии, неправильное сворачивание белка и т.д.). Такие ограничения можно снизить или устранить при введении полинуклеотидов (например, РНК, например мРНК), которые кодируют функционально активный IL12, или включающих его композиций или лекарственных форм, пациенту, страдающему раком, в результате чего синтез и доставка полипептида IL12 для лечения рака проходят эндогенно.

[0318] Переход от системы экспрессии *in vitro* (например, культуры клеток) к экспрессии *in vivo* требует изменения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей терапевтическое средство. Изменение природной последовательности гена путем подбора других кодонов без обязательного изменения кодируемой

аминокислотной последовательности часто может приводить к существенному повышению уровней экспрессии белков (Gustafsson et al., 2004, Journal/Trends Biotechnol 22, 346-53). Такие переменные, как индекс адаптации кодонов (CAI), вторичные структуры мРНК, цис-регулирующие последовательности, GC состав и многие другие подобные переменные, как было показано, в некоторой степени коррелировали с уровнями экспрессии белков (Villalobos et al., 2006, "Journal/BMC Bioinformatics 7, 285). Однако, вследствие вырожденности генетического кода, существуют различные многочисленные последовательности нуклеиновых кислот, которые могут кодировать одно и то же терапевтическое средство. Каждую аминокислоту кодируют до шести синонимичных кодонов; и выбор между этими кодонами влияет на экспрессию гена. Кроме того, обычное использование кодонов (т.е. частота, с которой различные организмы используют кодоны для экспрессии полипептидной последовательности) в разных организмах отличается (например, рекомбинантную продукцию человеческих или гуманизированных терапевтических антител часто проводят в культурах клеток хомяка).

[0319] В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть оптимизирована по последовательности при применении карты кодонов. Специалисту будет очевидно, что основания T в картах кодонов, раскрытых ниже, присутствуют в ДНК, при этом основания T будут заменены основаниями U в соответствующих РНК. Например, в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты, раскрытой в настоящем документе в форме ДНК, например векторе или матрице *in vitro* трансляции (IVT), основания T транскрибируются в виде оснований U в соответствующей транскрибируемой мРНК. В этом отношении как оптимизированные последовательности ДНК (включающие T), так и их соответствующие последовательности РНК (включающие U), считаются оптимизированными последовательностями нуклеиновых кислот согласно настоящему описанию. Специалисту также будет очевидно, что эквивалентные карты кодонов могут быть получены при замене одного или более оснований неприродными основаниями. Таким образом, например, кодон TTC (на схеме ДНК) будет соответствовать кодону UUC (на схеме РНК), который в свою очередь может соответствовать кодону ΨΨC (на схеме РНК, в которой U был заменен псевдоуридином).

[0320] В одном варианте осуществления референсная последовательность, кодирующая IL12A, IL12B или и IL12A, и IL12B, может быть оптимизирована путем замены всех кодонов, кодирующие определенную аминокислоту, только одним из альтернативных кодонов, представленных в карте кодонов. Например, все валины в оптимизированной последовательности будут кодироваться GTG или GTC, или GTT.

[0321] Оптимизированные по последовательности полинуклеотиды согласно описанию могут быть получены при использовании одного или более методов оптимизации кодонов или их комбинации. Методы оптимизации последовательности, которые могут использоваться для оптимизации последовательностей нуклеиновых кислот, подробно описаны в настоящем документе. Этот список методов не является исчерпывающим или ограничивающим.

[0322] Следует понимать, что принципы и правила дизайна, описанные для каждого из способов оптимизации последовательности, обсуждаемых ниже, можно комбинировать со многими различными способами, например, оптимизация последовательности с высоким содержанием G/C для некоторых областей или оптимизация последовательности на содержание уридина для других областей референсной последовательности нуклеиновой кислоты, а также направленные мутации

нуклеотидов для минимизации вторичной структуры во всей последовательности или устранение нежелательных мотивов.

[0323] Выбор потенциальных комбинаций способов оптимизации последовательности может, например, зависеть от определенной химии, используемой для получения синтетического полинуклеотида. Такой выбор также может зависеть от свойств белка, кодируемого оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты, например, полноразмерной последовательности, ее функционального фрагмента или слитого белка, включающего IL12, и т.д. В некоторых вариантах осуществления такой выбор может зависеть от определенной ткани или клетки, являющейся мишенью оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты (например, терапевтической синтетической мРНК).

[0324] Механизмы комбинирования способов оптимизации последовательности или правил дизайна, полученные в результате применения и анализа способов оптимизации, могут быть простыми или сложными. Например, комбинация может быть:

(i) *Последовательной*: Каждый способ оптимизации последовательности или набор правил дизайна применяются к разным субпоследовательностям в полной последовательности, например, уменьшение количества уридинов в положениях кодонов 1-30, а затем выбор часто встречающихся кодонов для остальной части последовательности;

(ii) *Иерархической*: Несколько способов оптимизации последовательности или наборов правил дизайна объединяют иерархическим, детерминированным способом. Например, используют наиболее GC-богатые кодоны, решая вопрос (что обычно) путем выбора наиболее частого из таких кодонов.

(iii) *Многофакторный/многопараметрический*: Машинное обучение или другие приемы моделирования используются для создания одной последовательности, которая наилучшим образом удовлетворяет множественные совпадающие и, возможно, противоречащие требования. Данный подход требует использования компьютера с применением набора математических методов, например, генетических алгоритмов.

[0325] В конечном счете, каждый из этих подходов может давать определенный набор правил, который во многих случаях может быть сведен в одну таблицу кодонов, т.е. сортированный список кодонов для каждой аминокислоты в целевом белке (т.е. полипептиде IL12A, полипептиде IL12B и/или слитых полипептидах IL12A и IL12B), с определенным правилом или набором правил, указывающим, каким образом следует выбирать определенный кодон для каждого аминокислотного положения.

а. Оптимизация содержания уридина

[0326] Присутствие локальных высоких концентраций уридина в последовательности нуклеиновой кислоты может оказывать неблагоприятное воздействие на трансляцию, например, приводить к медленной или преждевременно завершаемой трансляции, в особенности при использовании модифицированных аналогов уридина при получении синтетических мРНК. Кроме того, высокое содержание уридина также может уменьшать период полувыведения *in vivo* синтетических мРНК вследствие активации TLR.

[0327] Таким образом, последовательность нуклеиновой кислоты может быть оптимизирована при использовании способа, включающего по меньшей мере один этап оптимизации содержания уридина. Такой этап включает, например, замену по меньшей мере одного кодона в референсной нуклеиновой кислоте альтернативным кодоном с получением уридин-модифицированной последовательности, где уридин-модифицированная последовательность обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

(i) увеличенное или уменьшенное общее содержание уридина;

(ii) увеличенное или уменьшенное локальное содержание уридина (т.е. изменения в содержании уридина ограничены определенными субпоследовательностями);

(iii) изменения в распределении уридина без изменения общего содержания уридина;

(iv) изменения в образовании кластеров уридина (например, количество кластеров, локализация кластеров или расстояние между кластерами); или

(v) комбинации этого.

[0328] В некоторых вариантах осуществления процесс оптимизации последовательности включает оптимизацию общего содержания уридина, т.е. оптимизацию процентного содержания уридиновых нуклеиновых оснований в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты относительно процентного содержания уридиновых нуклеиновых оснований в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. Например, в референсной последовательности 30% нуклеиновых оснований могут быть уридинами, а в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты уридинами могут быть 10% нуклеиновых оснований.

[0329] В других вариантах осуществления процесс оптимизации последовательности включает уменьшение локального содержания уридина в определенных областях референсной последовательности нуклеиновой кислоты, т.е. уменьшение процентного содержания уридиновых нуклеиновых оснований в субпоследовательности оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты относительно процентного содержания уридиновых нуклеиновых оснований в соответствующей субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты. Например, референсная последовательность нуклеиновой кислоты может иметь 5'-концевую область (например, 30 кодонов) с локальным содержанием уридина 30%, а в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты содержание уридин в этой области может быть уменьшено до 10%.

[0330] В определенных вариантах осуществления кодоны в референсной последовательности нуклеиновой кислоты могут быть заменены для уменьшения или изменения, например, количества, размера, местоположения или распределения уридиновых кластеров, которые могут оказывать нежелательное влияние на трансляцию белка. Хотя обычно содержание уридина в референсной последовательности нуклеиновой кислоты желательно уменьшить, в некоторых вариантах осуществления содержание уридина, и в особенности локальное содержание уридина, в некоторых субпоследовательностях референсной последовательности нуклеиновой кислоты может быть увеличено.

[0331] Уменьшение содержания уридина для устранения неблагоприятного влияния на трансляцию может быть выполнено в комбинации с другими способами оптимизации, раскрытыми в настоящем документе, для достижения других целей конструирования. Например, оптимизация содержания уридина может быть объединена с линейным дизайном, поскольку использование наиболее редких кодонов для большинства аминокислот, за малым исключением, приведет к уменьшению содержания U.

[0332] В некоторых вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность сконструирована для индукции более низкого ответа толл-подобных рецепторов (TLR) по сравнению с референсной последовательностью нуклеиновой кислоты. Некоторые TLR-рецепторы распознают и отвечают на нуклеиновые кислоты. Двухцепочечная (дц)РНК, частый компонент вирусов, как было показано, активировала TLR3. См. Alexopoulou et al. (2001) Nature, 413:732-738 и Wang et al. (2004) Nat. Med., 10: 1366-1373. Одноцепочечная (оц)РНК активирует TLR7. См. Diebold et al. (2004) Science

303:1529-1531. РНК олигонуклеотиды, например РНК с фосфотиоатными межнуклеотидными связями, являются лигандами TLR8 человека. См. Heil et al. (2004) Science 303:1526-1529. ДНК, содержащая неметилированные CpG мотивы, характерные для бактериальной и вирусной ДНК, активирует TLR9. См. Hemmi et al. (2000) Nature, 408:740-745.

[0333] При использовании в настоящем документе термин "ответ TLR" определен как распознавание одноцепочечной РНК рецептором TLR7 и, в некоторых вариантах осуществления, охватывает деградацию РНК и/или физиологические реакции, вызванные распознаванием одноцепочечной РНК рецептором. Способы определения и количественного анализа связывания РНК с TLR7 известны в уровне техники. Аналогичным образом, способы определения, вызывала ли РНК TLR7-опосредованную физиологическую реакцию (например, секрецию цитокинов), известны в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления ответ TLR может быть опосредован TLR3, TLR8 или TLR9 вместо TLR7.

[0334] Супрессия TLR7-опосредованного ответа может быть достигнута путем модификации нуклеозидов. РНК подвергается более чем сотне различных модификаций нуклеозидов в природе (см. Базу данных модификаций РНК, доступную на mods.rna.albany.edu). Человеческая рРНК, например, содержит в десять раз больше псевдоуридина (Ψ) и в 25 раз больше 2'-O-метилированных нуклеозидов, чем бактериальная рРНК. Бактериальная мРНК не содержит модификаций нуклеозидов, тогда как мРНК млекопитающих содержит модифицированные нуклеозиды, такие как 5-метилцитидин (m5C), N6-метиладенозин (m6A), инозин и многие 2'-O-метилированные нуклеозиды в дополнение к N7-метилгуанозину (m7G).

[0335] Урацил и рибоза, два отличительных признака РНК, необходимы и достаточны для стимуляции TLR7, при этом короткая одноцепочечная РНК (оцРНК) действует в качестве агонистов TLR7 независимо от последовательности, при условии, что они содержат несколько уридинов в непосредственной близости. См. публикацию Diebold et al. (2006) Eur. J. Immunol. 36:3256-3267, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки. Таким образом, один или более способов оптимизации, раскрытых в настоящем документе, включают уменьшение содержания уридина (локально и/или локально) и/или уменьшение или изменение образования кластеров уридина для уменьшения или подавления TLR7-опосредованного ответа.

[0336] В некоторых вариантах осуществления ответ TLR (например, ответ, опосредованный TLR7), вызываемый уридин-модифицированной последовательностью, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100% ниже, чем ответ TLR, вызываемый референсной последовательностью нуклеиновой кислоты.

[0337] В некоторых вариантах осуществления ответ TLR, вызываемый референсной последовательностью нуклеиновой кислоты, по меньшей мере приблизительно в 1 раз, по меньшей мере приблизительно в 1,1 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,2

раза, по меньшей мере приблизительно в 1,3 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,4 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,5 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,6 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,7 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,8 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,9 раза, по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 3 раза, по меньшей мере приблизительно в 4 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 6 раз, по меньшей мере приблизительно в 7 раз, по меньшей мере приблизительно в 8 раз, по меньшей мере приблизительно в 9 раз или по меньшей мере приблизительно в 10 раз выше, чем ответ TLR, вызываемый уридин-модифицированной последовательностью.

[0338] В некоторых вариантах осуществления содержание уридина (среднее общее содержание уридина) (абсолютное или относительное) в уридин-модифицированной последовательности выше, чем содержание уридина (абсолютное или относительное) в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность содержит по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100% больше уридина, чем референсная последовательность нуклеиновой кислоты.

[0339] В других вариантах осуществления содержание уридина (среднее общее содержание уридина) (абсолютное или относительное) в уридин-модифицированной последовательности ниже, чем содержание уридина (абсолютное или относительное) в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность содержит по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100% меньше уридина, чем референсная последовательность нуклеиновой кислоты.

[0340] В некоторых вариантах осуществления содержание уридина (среднее общее содержание уридина) (абсолютное или относительное) в уридин-модифицированной последовательности составляет меньше чем 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от общего количества нуклеиновых оснований в

уридин-модифицированной последовательности. В некоторых вариантах осуществления содержание уридина в уридин-модифицированной последовательности составляет от приблизительно 10% до приблизительно 20%. В некоторых конкретных вариантах содержание уридина в уридин-модифицированной последовательности составляет от приблизительно 12% до приблизительно 16%.

[0341] В некоторых вариантах осуществления содержание уридина в референсной последовательности нуклеиновой кислоты может быть измерено при использовании скользящего окна. В некоторых вариантах осуществления протяженность скользящего окна составляет 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления скользящее окно имеет протяженность более 40 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления скользящее окно имеет протяженность 20 нуклеиновых оснований. На основе содержания уридина, измеренного с помощью скользящего окна, можно получить гистограмму, на которой представлено содержание уридина по всей длине референсной последовательности нуклеиновой кислоты и оптимизированные последовательности нуклеиновых кислот.

[0342] В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть модифицирована для уменьшения или устранения пиков на гистограмме, которые выше или ниже определенного процентного значения. В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть модифицирована для устранения пиков в представлении скользящего окна, которые содержат выше 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35% или 30% уридина. В другом варианте осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть модифицирована так, что ни один пик не содержит больше 30% уридина в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты, при измерении с использованием скользящего окна протяженностью 20 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть модифицирована таким образом, чтобы не больше или не меньше чем заданное количество пиков в последовательности, оптимизированной по последовательности нуклеиновой последовательности, измеренное при использовании скользящего окна протяженностью 20 нуклеотидов, было выше или ниже определенного порогового значения. Например, в некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть модифицирована так, чтобы ни один пик или не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пиков в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты содержали выше 10%, 15%, 20%, 25% или 30% уридина. В другом варианте осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты содержит от 0 пиков до 2 пиков с содержанием уридина 30% или выше.

[0343] В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть оптимизирована по последовательности, чтобы уменьшить частоту последовательных уридинов. Например, два последовательных лейцина могут кодироваться последовательностью CUUUUG, которая будет включать кластер из четырех уридинов. Такую субпоследовательность можно заменить на CUGCUC, что эффективно удалит уридиновый кластер. Таким образом, референсная нуклеиновая последовательность может быть оптимизирована по последовательности путем уменьшения или устранения уридиновых пар (UU), уридиновых триплетов (UUU) или уридиновых квадруплетов (UUUU). Комбинации более высокого порядка U не считаются комбинациями комбинаций более низкого порядка. Таким образом, например,

UUUU строго считается квадруплетом, а не двумя последовательными парами U; или UUUUUU считают секступлетом, а не тремя последовательными парами U или двумя последовательными триплетами U, и т.д.

[0344] В некоторых вариантах осуществления все уридиновые пары (UU) и/или уридиновые триплеты (UUU), и/или уридиновые квадруплеты (UUUU) могут быть удалены из референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В других вариантах осуществления уридиновые пары (UU) и/или уридиновые триплеты (UUU), и/или уридиновые квадруплеты (UUUU) могут быть уменьшены ниже определенного порога, например, не больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 появлений в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты. В конкретном варианте оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты содержит меньше 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 уридиновой пары. В другом конкретном варианте оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты не содержит уридиновых пар и/или триплетов.

[0345] Кодоны фенилаланина, т.е. UUC или UUU, включают уридиновую пару или триплет, и поэтому оптимизация последовательности для уменьшения содержания уридина может, самое большее, уменьшить фенилаланиновый триплет U до фенилаланиновой пары U. В некоторых вариантах осуществления присутствие уридиновых пар (UU) и/или уридиновых триплетов (UUU) относится только к нефенилаланиновым парам или триплетам U. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нефенилаланиновые уридиновые пары (UU) и/или уридиновые триплеты (UUU) могут быть уменьшены ниже определенного порога, например, не больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 появлений в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты. В конкретном варианте оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты содержит меньше 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нефенилаланиновой уридиновой пары и/или триплета. В другом конкретном варианте оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты не содержит нефенилаланиновых уридиновых пар и/или триплетов.

[0346] В некоторых вариантах осуществления уменьшение уридиновых комбинаций (например, пар, триплетов, квадруплетов) в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты может быть выражено как процентное уменьшение относительно уридиновых комбинаций, присутствующих в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0347] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты может содержать приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% от общего количества уридиновых пар, присутствующих в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты может содержать приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% от общего количества уридиновых триплетов, присутствующих в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты может содержать приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% от общего количества уридиновых квадруплетов, присутствующих в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0348] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты может содержать приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% от общего количества нефенилаланиновых уридиновых пар, присутствующих в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты может содержать приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65% от общего количества нефенилаланиновых уридиновых триплетов, присутствующих в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0349] В некоторых вариантах осуществления содержание уридина в оптимизированной последовательности может быть выражено относительно теоретического минимального содержания уридина в последовательности. Термин "теоретическое минимальное содержание уридина" определяется как содержание уридина в последовательности нуклеиновой кислоты в процентах от длины последовательности после замены всех кодонов в последовательности синонимичным кодоном с наиболее низким содержанием уридина. В некоторых вариантах осуществления содержание уридина в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты идентично теоретическому минимальному содержанию уридина в референсной последовательности (например, последовательности дикого типа). В некоторых аспектах содержание уридина в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты составляет приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 100%, приблизительно 105%, приблизительно 110%, приблизительно 115%, приблизительно 120%, приблизительно 125%, приблизительно 130%, приблизительно 135%, приблизительно 140%, приблизительно 145%, приблизительно 150%, приблизительно 155%, приблизительно 160%, приблизительно 165%, приблизительно 170%, приблизительно 175%, приблизительно 180%, приблизительно 185%, приблизительно 190%, приблизительно 195% или приблизительно 200% от теоретического минимального содержания уридина в референсной последовательности (например, последовательности дикого типа).

[0350] В некоторых вариантах осуществления содержание уридина в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты идентично теоретическому минимальному содержанию уридина в референсной последовательности (например, последовательности дикого типа).

[0351] Референсная последовательность нуклеиновой кислоты (например, последовательность дикого типа) может включать уридиновые кластеры, которые из-за своего количества, размера, местоположения, распределения или их комбинаций оказывают негативное влияние на трансляцию. При использовании в настоящем документе термин "уридиновый кластер" относится к субпоследовательности в референсной последовательности нуклеиновой кислоты или оптимизированной по последовательности нуклеиновой последовательности, которая имеет содержание уридина (обычно описываемое в процентах), которое превышает определенный порог. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, если субпоследовательность включает содержание уридина больше чем приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% или 65%, то такую субпоследовательность считают уридиновым кластером.

[0352] Отрицательным влиянием уридинового кластера может быть, например, индукция ответа TLR7. Таким образом, в некоторых вариантах реализации способов

оптимизации последовательности нуклеиновой кислоты, раскрытых в настоящем документе, желательно уменьшить количество кластеров, размер кластеров, местоположение кластеров (например, вблизи от 5' и/или 3'-конца последовательности нуклеиновой кислоты), расстояние между кластерами или распределение уридиновых кластеров (например, определенная структура кластера на протяжении последовательности нуклеиновой кислоты, распределение кластеров относительно вторичных элементов структуры в экспрессируемом продукте или распределение кластеров относительно вторичной структуры мРНК).

[0353] В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты включает по меньшей мере один уридиновый кластер, где указанный уридиновый кластер является субпоследовательностью референсной последовательности нуклеиновой кислоты, где процент общего количества уридиновых нуклеиновых оснований в указанной субпоследовательности превышает установленный порог. В некоторых вариантах осуществления длина субпоследовательности составляет по меньшей мере приблизительно 10, по меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 20, по меньшей мере приблизительно 25, по меньшей мере приблизительно 30, по меньшей мере приблизительно 35, по меньшей мере приблизительно 40, по меньшей мере приблизительно 45, по меньшей мере приблизительно 50, по меньшей мере приблизительно 55, по меньшей мере приблизительно 60, по меньшей мере приблизительно 65, по меньшей мере приблизительно 70, по меньшей мере приблизительно 75, по меньшей мере приблизительно 80, по меньшей мере приблизительно 85, по меньшей мере приблизительно 90, по меньшей мере приблизительно 95 или по меньшей мере приблизительно 100 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления субпоследовательность имеет длину больше 100 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления порогом является содержание уридина 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25%. В некоторых вариантах осуществления порог выше 25%.

[0354] Например, аминокислотная последовательность, включающая A, D, G, S и R, может кодироваться последовательностью нуклеиновой кислоты GCU, GAU, GGU, AGU, CGU. Хотя такая последовательность не содержит уридиновых пар, триплетов или квадруплетов, одна треть нуклеиновых оснований будет уридинами. Такой уридиновый кластер можно удалить при использовании альтернативных кодонов, например, при использовании GCC, GAC, GGC, AGC и CGC, которые не будут содержать уридинов.

[0355] В других вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты включает по меньшей мере один уридиновый кластер, где указанный уридиновый кластер является субпоследовательностью в референсной последовательности нуклеиновой кислоты, где процент уридиновых нуклеиновых оснований в указанной субпоследовательности, измереный при использовании скользящего окна, превышает установленный порог. В некоторых вариантах осуществления протяженность скользящего окна составляет 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления скользящее окно имеет протяженность более 40 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления порогом является содержание уридина 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25%. В некоторых вариантах осуществления порог выше 25%.

[0356] В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты включает по меньшей мере два уридиновых кластера. В некоторых вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность содержит меньше богатых уридином кластеров, чем референсная последовательность нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность содержит больше богатых уридином кластеров, чем референсная последовательность нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность содержит богатые уридином кластеры, которые имеют меньшую длину, чем соответствующие богатые уридином кластеры в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В других вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность содержит богатые уридином кластеры, которые имеют большую длину, чем соответствующий богатый уридином кластер в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0357] См. публикации Kariko et al. (2005) Immunity 23:165-175; Kormann et al. (2010) Nature Biotechnology 29:154-157; или Sahin et al. (2014) Nature Reviews Drug Discovery, AOP, опубликовано в сети Интернет 19 сентября 2014 года, doi:10.1038/nrd4278; которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

b. Содержание гуанина/цитозина (G/C)

[0358] Референсная последовательность нуклеиновой кислоты может быть оптимизирована по последовательности при использовании способов, включающих изменение содержания гуанина/цитозина (G/C) (абсолютного или относительного) в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. Такая оптимизация может включать изменение (например, увеличение или уменьшение) общего содержания G/C (абсолютного или относительного) в референсной последовательности нуклеиновой кислоты; введение локальных изменений содержания G/C в референсной последовательности нуклеиновой кислоты (например, увеличение или уменьшение G/C в выбранных областях или субпоследовательностях в референсной последовательности нуклеиновой кислоты); изменение частоты, размера и распределения кластеров G/C в референсной последовательности нуклеиновой кислоты или их комбинации.

[0359] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, включает общее увеличение содержания G/C (абсолютного или относительного) относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления общее увеличение содержания G/C (абсолютного или относительного) составляет по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0360] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность

нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, включает общее уменьшение содержания G/C (абсолютного или относительного) относительно содержания G/C в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления общее уменьшение содержания G/C (абсолютного или относительного) составляет по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0361] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, включает локальное увеличение содержания гуанина/цитозина (G/C) (абсолютного или относительного) в субпоследовательности (т.е. G/C-модифицированной субпоследовательности) относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в соответствующей субпоследовательности в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления локальное увеличение содержания G/C (абсолютного или относительного) составляет по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в соответствующей субпоследовательности в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0362] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, включает локальное уменьшение содержания гуанина/цитозина (G/C) (абсолютного или относительного) в субпоследовательности (т.е. G/C-модифицированной субпоследовательности) относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в соответствующей субпоследовательности в референсной последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления локальное уменьшение содержания G/C (абсолютного или относительного) составляет по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере

приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в соответствующей субпоследовательности в референсной последовательности нуклеиновой кислоты.

[0363] В некоторых вариантах осуществления содержание G/C (абсолютное или относительное) увеличено или уменьшено в субпоследовательности, которая имеет длину по меньшей мере приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 нуклеиновых оснований.

[0364] В некоторых вариантах осуществления содержание G/C (абсолютное или относительное) увеличено или уменьшено в субпоследовательности, которая имеет длину по меньшей мере приблизительно 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 или 1000 нуклеиновых оснований.

[0365] В некоторых вариантах осуществления содержание G/C (абсолютное или относительное) увеличено или уменьшено в субпоследовательности, которая имеет длину по меньшей мере приблизительно 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900 или 10000 нуклеиновых оснований.

[0366] Увеличения или уменьшения содержания G и C (абсолютного или относительного), описанные в настоящем документе, могут быть выполнены путем замены синонимичных кодонов с низким содержанием G/C синонимичными кодонами, имеющими более высокое содержание G/C, или наоборот. Например, L имеет 6 синонимичных кодонов: два из них содержат 2 G/C (CUC, CUG), 3 содержат одно G/C (UUG, CUU, CUA) и один не содержит G/C (UUA). Таким образом, если референсная нуклеиновая кислота содержит кодон CUC в определенном положении, содержание G/C в таком положении может быть уменьшено при замене CUC любым из кодонов, имеющих одно G/C, или кодоном без G/C.

[0367] См. патентные публикации США US20140228558, US20050032730 A1; Gustafsson et al. (2012) Protein Expression and Purification 83: 37-46; которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

c. Частота кодонов - преобладание использования кодонов

[0368] Многочисленные способы оптимизации кодонов, известные в уровне техники, основаны на замене кодонов в референсной последовательности нуклеиновой кислоты кодонами, имеющими более высокую частоту использования. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A

и IL12B, раскрытые в настоящем документе, может быть оптимизирована по последовательности при использовании способов, включающих применение модификаций частоты использования одного или более кодонов по отношению к другим синонимичным кодонам в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты относительно частоты использования в неоптимизированной по кодонам последовательности.

[0369] При использовании в настоящем документе термин "частота использования кодонов" относится к предпочтительному использованию кодонов, т.е. различия в частоте встречаемости синонимичных кодонов в кодирующей ДНК/РНК. Обычно считается, что предпочтения в кодонах отражают баланс между мутационными изменениями и естественным отбором для оптимизации трансляции. Оптимальные кодоны помогают достигать более высокой скорости трансляции и высокой точности. В результате этого трансляционный отбор, как ожидают, будет более сильным в генах, экспрессируемых на высоком уровне. В области биоинформатики и вычислительной биологии были предложены и использовались различные статистические методы для анализа преобладания использования кодонов. См., например, Comeron & Aguade (1998) J. Mol. Evol. 47: 268-74. Такие методы, как 'частота оптимальных кодонов' (Fop) (Ikemura (1981) J. Mol. Biol. 151 (3): 389-409), the Relative Codon Adaptation (RCA) (Fox & Eril (2010) DNA Res. 17 (3): 185-96) or the 'Codon Adaptation Index' (CAI) (Sharp & Li (1987) Nucleic Acids Res. 15 (3): 1281-95), используются для предсказания уровней экспрессии генов, тогда как такие методы, как 'эффективное количество кодонов' (Nc) и энтропия Шеннона из информационной теории используются для измерения равномерности использования кодонов. Многофакторные статистические методы, такие как анализ соответствий и анализ основных компонентов, широко используются для анализа изменений в использовании кодонов в различных генах (Suzuki et al. (2008) DNA Res. 15 (6): 357-65; Sandhu et al., In Silico Biol. 2008;8(2):187-92).

[0370] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, раскрытые в настоящем документе (например, последовательность нуклеиновой кислоты дикого типа, мутантная последовательность нуклеиновой кислоты, химерная нуклеиновая последовательность и т.д., которая может быть, например, мРНК), может быть оптимизирована по кодонам при использовании способов, включающих замену по меньшей мере одного кодона в референсной последовательности нуклеиновой кислоты альтернативным кодоном, имеющим более высокую или более низкую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов; где полученная в результате оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты обладает по меньшей мере одним оптимизированным свойством по сравнению с референсной последовательностью нуклеиновой кислоты.

[0371] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% или 100% кодонов в референсной последовательности нуклеиновой

кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, заменены альтернативными кодонами, при этом каждый альтернативный кодон имеет более высокую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов.

[0372] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один кодон в референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, заменен альтернативным кодоном, имеющим более высокую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов, и по меньшей мере один кодон в референсной последовательности нуклеиновой кислоты заменен альтернативным кодоном, имеющим более низкую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов.

[0373] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 75% кодонов в референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей IL12, заменены альтернативными кодонами, при этом каждый альтернативный кодон имеет более высокую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов.

[0374] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один альтернативный кодон, имеющий более высокую частоту кодона, имеет наиболее высокую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов. В других вариантах осуществления все альтернативные кодоны, имеющие более высокую частоту кодона, имеют наиболее высокую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов.

[0375] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один альтернативный кодон, имеющий более низкую частоту кодона, имеет наиболее низкую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов. В некоторых вариантах осуществления все альтернативные кодоны, имеющие более высокую частоту кодона, имеют наиболее высокую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов.

[0376] В некоторых определенных вариантах осуществления по меньшей мере один альтернативный кодон имеет вторую по величине, третью по величине, четвертую по величине, пятую по величине или шестую по величине частоту в наборе синонимичных кодонов. В некоторых определенных вариантах осуществления по меньшей мере один альтернативный кодон имеет вторую самую низкую, третью самую низкую, четвертую самую низкую, пятую самую низкую или шестую самую низкую частоту в наборе синонимичных кодонов.

[0377] Оптимизация на основе частоты кодона может применяться глобально, как описано выше, или локально к референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B. В некоторых вариантах осуществления, в случае локального применения, области референсной последовательности нуклеиновой кислоты могут быть изменены на основе частоты кодона, с заменой всех или некоторого процента кодонов в определенной субпоследовательности кодонами, которые имеют более высокую или более низкую частоту в их соответствующих наборах синонимичных кодонов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 5%,

по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% или 100% кодонов в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты заменены альтернативными кодонами, где каждый альтернативный кодон имеет более высокую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов.

[0378] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один кодон в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, заменяют альтернативным кодоном, имеющим более высокую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов, и по меньшей мере один кодон в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты заменяют альтернативным кодоном, имеющим более низкую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов.

[0379] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 75% кодонов в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, заменяют альтернативными кодонами, где каждый альтернативный кодон имеет более высокую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов.

[0380] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один альтернативный кодон, заменяемый в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, и имеющий более высокую частоту кодона, имеет наиболее высокую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов. В других вариантах осуществления все альтернативные кодонов, заменяемые в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты и имеющие более низкую частоту кодона, имеют наиболее низкую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов.

[0381] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один альтернативный кодон, заменяемый в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, и имеющий более низкую частоту кодона, имеет наиболее низкую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов. В некоторых вариантах

осуществления все альтернативные кодоны, заменяемые в субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты и имеющие более высокую частоту кодона, имеют наиболее высокую частоту кодона в наборе синонимичных кодонов.

[0382] В определенных вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, может включать субпоследовательность, имеющую общую частоту кодона выше или ниже, чем общая частота кодона в соответствующей субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты в определенном местоположении, например, на 5'-конце или 3'-конце оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты, или на установленном расстоянии от указанных областей (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 кодонов от 5'-конца или 3'-конца оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты).

[0383] В некоторых вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, может включать больше одной субпоследовательности, имеющей общую частоту кодона выше или ниже, чем общая частота кодона в соответствующей субпоследовательности референсной последовательности нуклеиновой кислоты. Специалисту будет очевидно, что субпоследовательности с общими более высокими или низкими частотами кодонов могут быть организованы в неисчислимых структурах, в зависимости от того, является ли общая частота кодона более высокой или более низкой, от длины субпоследовательности, расстояния между субпоследовательностями, местоположения субпоследовательностей и т.д.

[0384] См. патенты США US5082767, US8126653, US7561973, US8401798; патентные публикации США US 20080046192, US 20080076161; международные публикации WO2000018778; Welch et al. (2009) PLoS ONE 4(9): e7002; Gustafsson et al. (2012) Protein Expression and Purification 83: 37-46; Chung et al. (2012) BMC Systems Biology 6:134; которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

d. Замена дестабилизирующих мотивов

[0385] Существует множество мотивов, которые могут влиять на оптимизацию последовательности, которые попадают в различные неисключительные категории, например:

(i) *Мотивы на основе первичной последовательности*: Мотивы, определяемые простым расположением нуклеотидов.

(ii) *Структурные мотивы*: Мотивы, кодируемые расположением нуклеотидов, которые могут формировать некоторую вторичную структуру.

(iii) *Локальные мотивы*: Мотивы, кодируемые в одной смежной субпоследовательности.

(iv) *Распределенные мотивы*: Мотивы, кодируемые в двух или более отдельных субпоследовательностях.

(v) *Выгодные мотивы*: Мотивы, которые улучшают структуру или функцию нуклеотидов.

(vi) *Нежелательные мотивы*: Мотивы с нежелательным воздействием на структуру или функцию нуклеотидов.

[0386] Существует много мотивов, которые попадают в категорию неблагоприятных мотивов. Некоторые примеры включают, например, мотивы рестриктаз, которые обычно являются относительно короткими, определенными последовательностями,

такими как мотивы сайта рестрикции для *Xba*1 (TCTAGA (SEQ ID NO: 224)), *Eco*RI (GAATTC (SEQ ID NO: 225)), *Eco*RII (CCWGG (SEQ ID NO: 226), где W означает A или T согласно двузначным кодам IUPAC), или *Hind*III (AAGCTT (SEQ ID NO: 227)); сайты ферментов, которые обычно являются более длинными и основаны на консенсусной, неточной последовательности, такиме как в РНК-полимеразе T7 (GnnnnWnCRnCTCnCnnWnD (SEQ ID NO: 228), где n означает любой нуклеотид, R означает A или G, W означает A или T, D означает A или G, или T, но не C); структурные мотивы, такие как повторы GGGG (SEQ ID NO: 229) (Kim et al. (1991) Nature 351(6324): 331-2); или другие мотивы, такие как повторы CUG-триплета (Querido et al. (2014) J. Cell Sci. 124:1703-1714).

[0387] Таким образом, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, раскрытые в настоящем документе, может быть оптимизирована по последовательности с применением способов, включающих замену по меньшей мере одного дестабилизирующего мотива в референсной последовательности нуклеиновой кислоты и удаление такого нежелательного мотива или его замещение желательным мотивом.

[0388] В некоторых вариантах осуществления процесс оптимизации включает определение желательных и/или нежелательных мотивов в референсной нуклеиновой последовательности, где такие мотивы, например, определенные субпоследовательности, которые могут вызывать потерю стабильности в референсной последовательности нуклеиновой кислоты до или во время процесса оптимизации. Например, замена определенных оснований во время оптимизации может давать субпоследовательность (мотив), распознаваемый рестриктазой. Таким образом, во время процесса оптимизации возникновение нежелательных мотивов можно контролировать путем сравнения оптимизированной последовательности с библиотекой мотивов, которые, как известно, являются нежелательными. Затем идентификация нежелательных мотивов может использоваться в качестве апостериорного фильтра, т.е. для определения, нужно ли действительно включить или нет определенную модификацию, которая потенциально может быть введена в референсную последовательность нуклеиновой кислоты.

[0389] В некоторых вариантах осуществления идентификация нежелательных мотивов может использоваться до применения способов оптимизации последовательности, раскрытых в настоящем документе, т.е. идентификация мотивов в референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, и их замена альтернативными последовательностями нуклеиновых кислот может использоваться в качестве этапа предварительной обработки, например, перед уменьшением уридина.

[0390] В других вариантах осуществления идентификация нежелательных мотивов и их удаление используются в качестве дополнительного метода оптимизации последовательности, интегрированного в мультипараметрический метод оптимизации нуклеиновой кислоты, включающий два или более способов оптимизации последовательности, раскрытых в настоящем документе. В случае такого применения нежелательный мотив, определенный во время процесса оптимизации, будет удален, например, при замене наиболее низким количеством нуклеиновых оснований для наиболее точного сохранения исходного принципа(ов) дизайна (например, низкое содержание U, высокая частота и т.д.).

[0391] См., например, патентные публикации США US20140228558, US20050032730 или US20140228558, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

е. Оптимизация с ограниченным набором кодонов

[0392] В некоторых конкретных вариантах осуществления оптимизация референсной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, может быть выполнена при использовании ограниченного набора кодонов, например, набора кодонов, где меньшее, чем нативное, количество кодонов используется для кодирования 20 природных аминокислот, подгруппы 20 природных аминокислот или расширенного набора аминокислот, включающего, например, неприродные аминокислоты.

[0393] Генетический код у всех организмов очень схож и может быть представлен в простой таблице с 64 элементами, которые будут кодировать 20 стандартных аминокислот, участвующих в трансляции белков плюс инициаторный и терминирующий кодоны. Генетический код вырожденный, т.е. обычно больше чем один кодон определяет каждую аминокислоту. Например, аминокислоту лейцин определяют кодоны UUA, UUG, CUU, CUC, CUA или CUG, тогда как аминокислоту серин определяют кодоны UCA, UCG, UCC, UCU, AGU или AGC (различие в первом, втором или третьем положении). Врожденные генетические коды включают 62 кодона, кодирующих природные аминокислоты. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящем документе, оптимизированные наборы кодонов (генетические коды), включающие меньше 62 кодонов для кодирования 20 аминокислот, могут включать 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 или 20 кодонов.

[0394] В некоторых вариантах осуществления ограниченный набор кодонов включает меньше 20 кодонов. Например, если белок содержит меньше 20 типов аминокислот, такой белок может кодироваться набором кодонов из меньше чем 20 кодонов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления оптимизированный набор кодонов включает столько кодонов, сколько разных типов аминокислот присутствует в белке, кодируемом референсной последовательностью нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления оптимизированный набор кодонов включает 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или даже 1 кодон.

[0395] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна аминокислота, выбранная из группы, состоящей из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr и Val, т.е. аминокислот, которые в природе кодируются больше чем одним кодоном, кодируется меньшим количеством кодонов, чем природное количество синонимичных кодонов. Например, в некоторых вариантах осуществления Ala может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 3, 2 или 1 кодоном; Cys может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном; Asp может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном; Glu может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном; Phe может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном; Gly может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 3 кодонами, 2 кодонами или 1 кодоном; His может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном; Ile может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 2 кодонами или 1 кодоном; Lys может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном; Leu может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 5 кодонами, 4 кодонами, 3 кодонами, 2 кодонами или 1 кодоном; Asn может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты

1 кодоном; Pro может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 3 кодонами, 2 кодонами или 1 кодоном; Gln может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном; Arg может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 5 кодонами, 4 кодонами, 3 кодонами, 2 кодонами или 1 кодоном; Ser может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 5 кодонами, 4 кодонами, 3 кодонами, 2 кодонами или 1 кодоном; Thr может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 3 кодонами, 2 кодонами или 1 кодоном; Val может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 3 кодонами, 2 кодонами или 1 кодоном; и Tyr может кодироваться в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты 1 кодоном.

[0396] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна аминокислота, выбранная из группы, состоящей из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr и Val, т.е. аминокислот, которые в природе кодируются больше чем одним кодоном, кодируется одним кодоном в ограниченном наборе кодонов.

[0397] В некоторых определенных вариантах осуществления оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты является ДНК, и ограниченный набор кодонов состоит из 20 кодонов, где каждый кодон кодирует одну из 20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты является ДНК, и ограниченный набор кодонов включает по меньшей мере один кодон, выбранный из группы, состоящей из GCT, GCC, GCA и GCG; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из CGT, CGC, CGA, CGG, AGA и AGG; по меньшей мере, кодон, выбранный из AAT или ACC; по меньшей мере, кодон, выбранный из GAT или GAC; по меньшей мере, кодон, выбранный из TGT или ТГК; по меньшей мере, кодон, выбранный из CAA или CAG; по меньшей мере, кодон, выбранный из GAA или GAG; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из GGT, GGC, GGA и GGG; по меньшей мере, кодон, выбранный из CAT или CAC; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из ATT, ATC и ATA; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из TTA, TTG, CTT, CTC, CTA и CTG; по меньшей мере, кодон, выбранный из AAA или AAG; кодон ATG; по меньшей мере, кодон, выбранный из TTT или TTC; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из CCT, CCC, CCA и CCG; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из TCT, TCC, TCA, TCG, AGT и AGC; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из ACT, ACC, ACA и ACG; кодон TGG; по меньшей мере, кодон, выбранный из TAT или TAC; и, по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из GTT, GTC, GTA и GTG.

[0398] В других вариантах осуществления оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты является РНК (например, мРНК), и ограниченный набор кодонов состоит из 20 кодонов, где каждый кодон кодирует одну из 20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты является РНК, и ограниченный набор кодонов включает по меньшей мере один кодон, выбранный из группы, состоящей из GCU, GCC, GCA и GCG; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из CGU, CGC, CGA, CGG, AGA и AGG; по меньшей мере, кодон, выбранный из AAU или ACC; по меньшей мере, кодон, выбранный из GAU или GAC; по меньшей мере, кодон, выбранный из UGU или UGC; по меньшей мере, кодон, выбранный из CAA или CAG; по меньшей мере, кодон, выбранный из GAA или GAG; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из GGU, GGC, GGA и GGG; по меньшей мере, кодон, выбранный из CAU или CAC; по

меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из AUU, AUC и AUA; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из UUA, UUG, CUU, CUC, CUA и CUG; по меньшей мере, кодон, выбранный из AAA или AAG; кодон AUG; по меньшей мере, кодон, выбранный из UUU или UUC; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из CCU, CCC, CCA и CCG; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из UCU, UCC, UCA, UCG, AGU и AGC; по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из ACU, ACC, ACA и ACG; кодон UGG; по меньшей мере, кодон, выбранный из UAU или UAC; и, по меньшей мере, кодон, выбранный из группы, состоящей из GUU, GUC, GUA и GUG.

[0399] В некоторых определенных вариантах осуществления ограниченный набор кодонов был оптимизирован для экспрессии оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты (например, синтетической мРНК) *in vivo* после введения в определенную ткань или клетку.

[0400] В некоторых вариантах осуществления оптимизированный набор кодонов (например, набор из 20 кодонов, кодирующих 20 аминокислот) соответствует, по меньшей мере, одному из следующих свойств:

(i) оптимизированный набор кодонов имеет более высокое среднее содержание G/C, чем исходный или нативный набор кодонов; или,

(ii) оптимизированный набор кодонов имеет более низкое среднее содержание U, чем исходный или нативный набор кодонов; или,

(iii) оптимизированный набор кодонов состоит из кодонов с наиболее высокой частотой; или

(iv) оптимизированный набор кодонов состоит из кодонов с наиболее низкой частотой; или

(v) их комбинации.

[0401] В некоторых определенных вариантах осуществления по меньшей мере один кодон в оптимизированном наборе кодонов имеет вторую по величине, третью по величине, четвертую по величине, пятую по величине или шестую по величине частоту в наборе синонимичных кодонов. В некоторых определенных вариантах осуществления по меньшей мере один кодон в оптимизированном кодоне имеет вторую самую низкую, третью самую низкую, четвертую самую низкую, пятую самую низкую или шестую самую низкую частоту в наборе синонимичных кодонов.

[0402] При использовании в настоящем документе термин "нативный набор кодонов" относится к набору кодонов, используемому от рождения исходным организмом для кодирования референсной последовательности нуклеиновой кислоты. При использовании в настоящем документе термин "исходный набор кодонов" относится к набору кодонов, используемому для кодирования референсной последовательности нуклеиновой кислоты до начала оптимизации последовательности, или к набору кодонов, используемому для кодирования оптимизированного варианта референсной последовательности нуклеиновой кислоты в начале нового цикла оптимизации, когда оптимизацию последовательности применяют многократно или повторно.

[0403] В некоторых вариантах осуществления 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% кодонов в наборе кодонов являются кодонами с наиболее высокой частотой. В других вариантах осуществления 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% кодонов в наборе кодонов являются кодонами с наиболее низкой частотой.

[0404] В некоторых вариантах осуществления 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%,

40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% кодонов в наборе кодонов являются кодонами с наиболее высоким содержанием уридина. В некоторых вариантах осуществления 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% кодонов в наборе кодонов являются кодонами с наиболее низким содержанием уридина.

[0405] В некоторых вариантах осуществления среднее содержание G/C (абсолютное или относительное) в наборе кодонов на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% выше, чем среднее содержание G/C (абсолютное или относительное) в исходном наборе кодонов. В некоторых вариантах осуществления среднее содержание G/C (абсолютное или относительное) в наборе кодонов на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% ниже, чем среднее содержание G/C (абсолютное или относительное) в исходном наборе кодонов.

[0406] В некоторых вариантах осуществления содержание урацила (абсолютное или относительное) в наборе кодонов на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% выше, чем среднее содержание урацила (абсолютное или относительное) в исходном наборе кодонов. В некоторых вариантах осуществления содержание урацила (абсолютное или относительное) в наборе кодонов на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% ниже, чем среднее содержание урацила (абсолютное или относительное) в исходном наборе кодонов.

[0407] См. также патентную публикацию США 2011/0082055 и международную публикацию WO2000018778, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

10. Анализ оптимизированных последовательностей нуклеиновых кислот

[0408] В некоторых вариантах осуществления описания полинуклеотид (например, РНК, например мРНК), включающий оптимизированную последовательность нуклеиновой кислоты (например, ORF), раскрытую в настоящем документе, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, может быть исследован для определения, было ли по меньшей мере одно свойство последовательности нуклеиновой кислоты (например, стабильность при воздействии нуклеаз) или показатель экспрессии улучшены по сравнению с неоптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты.

[0409] При использовании в настоящем документе "показатель экспрессии" относится к свойству последовательности нуклеиновой кислоты *in vivo* (например, к эффективности трансляции синтетической мРНК после введения нуждающемуся в этом субъекту) или *in vitro* (например, к эффективности трансляции синтетической мРНК, тестируемой в модельной системе *in vitro*). Показатели экспрессии включают, без ограничения перечисленными, количество белка, продуцируемого с мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, после введения и количество продуцируемого растворимого или иным образом функционального белка. В некоторых вариантах осуществления оптимизированные последовательности нуклеиновых кислот, раскрытые в настоящем документе, могут оценивать по жизнеспособности клеток, экспрессирующих белок, кодируемый оптимизированной по последовательности последовательностью нуклеиновой кислоты (например, РНК, например мРНК), кодирующей полипептид IL12A, полипептида IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, раскрытые в настоящем документе.

[0410] В конкретном варианте множество оптимизированных последовательностей

нуклеиновых кислот, раскрытых в настоящем документе (например, РНК, например мРНК), содержащих замены кодонов по сравнению с неоптимизированной референсной последовательностью нуклеиновой кислоты, могут быть охарактеризованы функционально, с измерением представляющего интерес показателя, например показателя экспрессии в модельной системе *in vitro*, или в целевой ткани или клетке *in vivo*.

a. Оптимизация внутренних свойств последовательности нуклеиновой кислоты

[0411] В некоторых вариантах осуществления настоящего описания желаемым свойством полинуклеотида является внутреннее свойство, присущее последовательности нуклеиновой кислоты. Например, нуклеотидная последовательность (например, РНК, например мРНК) может быть оптимизирована по последовательности для стабильности *in vivo* или *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность может быть оптимизирована по последовательности для экспрессии в конкретной целевой ткани или клетке. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты оптимизирована по последовательности для увеличения ее периода полувыведения из плазмы посредством предотвращения ее деградации эндо и экзонуклеазами.

[0412] В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты оптимизирована по последовательности для увеличения ее устойчивости к гидролизу в растворе, например, для увеличения времени, в течение которого оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты или фармацевтическая композиция, включающая оптимизированную последовательность нуклеиновой кислоты может храниться в водных условиях с минимальной деградацией.

[0413] В других вариантах осуществления оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты может быть оптимизирована для увеличения ее устойчивости к гидролизу в сухих условиях хранения, например, для увеличения времени, в течение которого оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты может храниться после лиофилизации с минимальной деградацией.

b. Нуклеиновые кислоты, оптимизированные по последовательности для экспрессии белка

[0414] В некоторых вариантах осуществления настоящего описания желаемым свойством полинуклеотида является уровень экспрессии полипептида IL12A, полипептида IL12B и/или слитых полипептидов IL12A и IL12B, кодируемых оптимизированной последовательностью, раскрытой в настоящем документе. Уровни экспрессии белка могут быть измерены при использовании одной или более систем экспрессии. В некоторых вариантах осуществления экспрессия может быть измерена в системах культур клеток, например, клеток CHO или клеток HEK293. В некоторых вариантах осуществления экспрессия может быть измерена при использовании систем экспрессии *in vitro*, полученных из экстрактов живых клеток, например, лизатов ретикулоцитов кролика, или систем экспрессии *in vitro*, полученных при сборке отдельных очищенных компонентов. В других вариантах осуществления экспрессию белка измеряют в системе *in vivo*, например, у мыши, кролика, обезьяны и т.д.

[0415] В некоторых вариантах осуществления может быть желательной экспрессия белка в растворенной форме. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления референсная последовательность может быть оптимизирована по последовательности с целью получения оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты, имеющей оптимизированные уровни экспрессированных белков в растворимой форме. Уровни экспрессии белков и другие свойства, такие как растворимость, уровни агрегации

и присутствие усеченных продуктов (т.е. фрагментов, образовавшихся в результате протеолиза, гидролиза или дефектной трансляции), могут быть измерены согласно способам, известным в уровне техники, например, при использовании электрофореза (например, нативного или ДСН-ПААГЭ) или хроматографических методов (например, ВЭЖХ, эксклюзионной хроматографии и т.д.).

c. Оптимизация жизнеспособности целевой ткани или целевой клетки

[0416] В некоторых вариантах осуществления экспрессия гетерологичных терапевтических белков, кодируемых последовательностью нуклеиновой кислоты, может оказывать негативное воздействие на целевую ткань или клетку, уменьшая выход белка или уменьшая качество экспрессированного продукта (например, из-за присутствия белковых фрагментов или преципитации экспрессированного белка в тельцах включения), или оказывая токсическое действие.

[0417] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего описания оптимизация последовательности нуклеиновой кислоты, раскрытой в настоящем документе, например, последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, может использоваться для повышения жизнеспособности клеток-мишеней, экспрессирующих белок, кодируемый оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты.

[0418] Гетерологичная экспрессия белков также может оказывать негативное воздействие на клетки, трансфицированные последовательностью нуклеиновой кислоты, для аутологичной или гетерологичной трансплантации. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления согласно настоящему описанию оптимизация последовательности нуклеиновой кислоты, раскрытой в настоящем документе, может использоваться для повышения жизнеспособности клеток-мишеней, экспрессирующих белок, кодируемый оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты. Изменения жизнеспособности клетки или ткани, токсичности и другой физиологической реакции могут быть измерены согласно способам, известным в уровне техники.

d. Уменьшение иммунного и/или воспалительного ответа

[0419] В некоторых случаях введение оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, или их функциональный фрагмент, может инициировать иммунный ответ, который может быть вызван: (i) терапевтическим средством (например, мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B), или (ii) продуктом экспрессии такого терапевтического средства (например, полипептидом IL12A, полипептидом IL12B и/или слитыми полипептидами IL12A и IL12B, кодируемыми мРНК), или (iv) их комбинацией. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления согласно настоящему описанию оптимизация последовательности нуклеиновой кислоты (например, мРНК), раскрытой в настоящем документе, может применяться для уменьшения иммунного или воспалительного ответа, вызванного введением нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, или продуктом экспрессии IL12A, IL12B и/или слитых IL12A и IL12B, кодируемых такой нуклеиновой кислотой.

[0420] В некоторых аспектах воспалительный ответ может быть измерен путем обнаружения повышенных уровней одного или более воспалительных цитокинов при использовании способов, известных в уровне техники, например, ELISA. Термин "воспалительный цитокин" относится к цитокинам, которые повышены при воспалительном ответе. Примеры воспалительных цитокинов включают интерлейкин-6 (IL-6), CXCL1 (хемокин (C-X-C мотив)-лиганд 1; также известный как GROα,

интерферон-γ (IFNγ), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерферон γ-индуцируемый белок 10 (IP-10) или гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Термин воспалительные цитокины включает также другие цитокины, связанные с воспалительными реакциями, известные в уровне техники, например, интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-13 (IL-13), интерферон-α (IFN-α) и т.д.

11. Модифицированные нуклеотидные последовательности, кодирующие полипептиды IL12

[0421] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК, например мРНК) согласно описанию включает химически модифицированное нуклеиновое основание, например, 5-метоксиурацил. В некоторых вариантах осуществления мРНК является урацил-модифицированной последовательностью, включающей ORF, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, где мРНК включает химически модифицированное нуклеиновое основание, например, 5-метоксиурацил.

[0422] В некоторых аспектах описания, когда 5-метоксиурациловое основание связано с сахаром рибозой, как в случае полинуклеотидов, полученный в результате модифицированный нуклеозид или нуклеотид называется 5-метоксиуридином. В некоторых вариантах осуществления урацил в полинуклеотиде является по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или приблизительно на 100% 5-метоксиурацилом. В одном варианте осуществления урацил в полинуклеотиде является по меньшей мере на 95% 5-метоксиурацилом. В другом варианте осуществления урацил в полинуклеотиде является на 100% 5-метоксиурацилом.

[0423] В вариантах осуществления, где урацил в полинуклеотиде является по меньшей мере на 95% 5-метоксиурацилом, общее содержание урацила может быть скорректировано таким образом, что мРНК обеспечивает подходящие уровни экспрессии белка, вызывая слабый или не вызывая никакого иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления содержание урацила в ORF ($\%U_{TM}$) составляет от приблизительно 105% до приблизительно 145%, от приблизительно 105% до приблизительно 140%, от приблизительно 110% до приблизительно 140%, от приблизительно 110% до приблизительно 145%, от приблизительно 115% до приблизительно 135%, от приблизительно 105% до приблизительно 135%, от приблизительно 110% до приблизительно 135%, от приблизительно 115% до приблизительно 145% или от приблизительно 115% до приблизительно 140%. В других вариантах осуществления содержание урацила в ORF составляет от приблизительно 117% до приблизительно 134% или от 118% до 132% $\%U_{TM}$. В некоторых вариантах осуществления $\%U_{TM}$ составляет приблизительно 115%, приблизительно 120%, приблизительно 125%, приблизительно 130%, приблизительно 135%, приблизительно 140%, приблизительно 145% или приблизительно 150%. В данном контексте термин "урацил" может относиться к 5-метоксиурацилу и/или природному урацилу.

[0424] В некоторых вариантах осуществления содержание урацила в ORF мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, составляет меньше чем приблизительно 50%, приблизительно 40%, приблизительно 30% или приблизительно 20% от общего

количества нуклеиновых оснований, содержащихся в ORF. В некоторых вариантах осуществления содержание урацила в ORF составляет от приблизительно 15% до приблизительно 25% от общего количества нуклеиновых оснований, содержащихся в ORF. В других вариантах осуществления содержание урацила в ORF составляет от приблизительно 20% до приблизительно 30% от общего количества нуклеиновых оснований, содержащихся в ORF. В одном варианте осуществления содержание урацила в ORF мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, составляет меньше чем приблизительно 20% от общего количества нуклеиновых оснований, содержащихся в открытой рамке считывания. В данном контексте термин "урацил" может относиться к 5-метоксиурацилу и/или природному урацилу.

[0425] В других вариантах осуществления в ORF мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, содержащей 5-метоксиурацил и имеющей скорректированное содержание урацила, увеличено содержание цитозина (C), гуанина (G) или гуанина/цитозина (G/C) (абсолютное или относительное). В некоторых вариантах осуществления общее увеличение содержания C, G или G/C (абсолютного или относительного) в ORF составляет по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% относительно содержания G/C (абсолютного или относительного) в ORF дикого типа. В некоторых вариантах осуществления содержание G, C или G/C в ORF составляет меньше чем приблизительно 100%, меньше чем приблизительно 90%, меньше чем приблизительно 85% или меньше чем приблизительно 80% от теоретического максимального содержания G, C или G/C соответствующей нуклеотидной последовательности дикого типа, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B (%G_{TMX}; %C_{TMX} или %G/C_{TMX}). В других вариантах осуществления содержание G, C или G/C в ORF составляет от приблизительно 70% до приблизительно 80%, от приблизительно 71% до приблизительно 79%, от приблизительно 71% до приблизительно 78% или от приблизительно 71% до приблизительно 77% %G_{TMX}, %C_{TMX} или %G/C_{TMX}. В некоторых вариантах осуществления увеличение содержания G и/или C (абсолютного или относительного), описанное в настоящем документе, может быть выполнено путем замены синонимичных кодонов с низким содержанием G, C или G/C синонимичными кодонами, имеющими более высокое содержание G, C или G/C. В других вариантах осуществления увеличение содержания G и/или C (абсолютного или относительного) проводят путем замены кодона, оканчивающегося U, синонимичным кодоном, оканчивающимся G или C.

[0426] В других вариантах осуществления ORF мРНК, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, содержит 5-метоксиурацил и имеет скорректированное содержание урацила, включая меньше урациловых пар (UU) и/или урациловых триплетов (UUU), и/или урациловых квадруплетов (UUUU), чем соответствующая нуклеотидная последовательность дикого типа, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды

IL12A и IL12B. В некоторых вариантах осуществления ORF мРНК, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, не содержит урациловых пар и/или урациловых триплетов, и/или урациловых квадруплетов. В некоторых вариантах осуществления урациловые пары и/или урациловых триплеты, и/или урациловые квадруплеты уменьшены до уровня ниже определенного порога, например, не больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 появлений в ORF мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B. В конкретном варианте осуществления ORF мРНК, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, содержит меньше 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нефенилаланиновой урациловой пары и/или триплета. В другом варианте осуществления ORF мРНК, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, не содержит нефенилаланиновых урациловых пар и/или триплетов.

[0427] В других вариантах осуществления ORF мРНК, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, содержит 5-метоксиурацил и имеет скорректированное содержание урацила, включая меньше богатых урацилом кластеров, чем соответствующая нуклеотидная последовательность дикого типа, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B. В некоторых вариантах осуществления ORF мРНК, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B согласно описанию, содержит богатые урацилом кластеры, которые имеют меньшую длину, чем соответствующие богатые урацилом кластеры в соответствующей нуклеотидной последовательности дикого типа, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B.

[0428] В других вариантах осуществления используются альтернативные кодоны с более низкой частотой использования. По меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% или 100% кодонов в кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B ORF в содержащей 5-метоксиурацил мРНК, заменены альтернативными кодонами, при этом каждый альтернативный кодон имеет более низкую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов. Также в ORF скорректировано содержание урацила, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один кодон в ORF мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, заменен альтернативным кодоном, имеющим более низкую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов.

[0429] В некоторых вариантах осуществления имеющая скорректированное содержание урацила кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B ORF в содержащей 5-метоксиурацил мРНК демонстрирует

более высокие уровни экспрессии IL12 при введении в клетку млекопитающего, чем уровни экспрессии IL12 с соответствующей мРНК дикого типа. В других вариантах осуществления уровни экспрессии IL12 при введении в клетку млекопитающего повышены относительно соответствующей мРНК, содержащей по меньшей мере 95% 5-метоксиурацила и имеющей содержание урацила приблизительно 160%, приблизительно 170%, приблизительно 180%, приблизительно 190% или приблизительно 200% от теоретического минимума. В других вариантах осуществления уровни экспрессии IL12 при введении в клетку млекопитающего повышены относительно соответствующей мРНК, где по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или приблизительно 100% урацилов являются 1-метилпсевдоурацилом или псевдоурацилами. В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего является клеткой мыши, клеткой крысы или клеткой кролика. В других вариантах осуществления клетка млекопитающего является клеткой обезьяны или клеткой человека. В некоторых вариантах осуществления клетка человека является клеткой HeLa, клеткой фибробласта BJ или мононуклерной клеткой периферической крови (МКПК). В некоторых вариантах осуществления IL12 экспрессируется, когда мРНК вводят в клетку млекопитающего *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления мРНК вводят мышам, кроликам, крысам, обезьянам или людям. В одном варианте осуществления мыши являются нулевыми мышами. В некоторых вариантах осуществления мРНК вводят мышам в количестве приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг или приблизительно 0,15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления мРНК вводят внутривенно или внутримышечно. В других вариантах осуществления полипептид IL12 экспрессируется, когда мРНК вводят в клетку млекопитающего *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления экспрессия повышена по меньшей мере приблизительно в 2 раза, по меньшей мере приблизительно в 5 раз, по меньшей мере приблизительно в 10 раз, по меньшей мере приблизительно в 50 раз, по меньшей мере приблизительно в 500 раз, по меньшей мере приблизительно в 1500 раз или по меньшей мере приблизительно в 3000 раз. В других вариантах осуществления экспрессия повышена по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90% или приблизительно на 100%.

[0430] В некоторых вариантах осуществления ORF, имеющая скорректированное содержание урацила кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, в содержащей 5-метоксиурацил мРНК демонстрирует увеличенную стабильность. В некоторых вариантах осуществления мРНК демонстрирует увеличенную стабильность в клетке по сравнению со стабильностью соответствующей мРНК дикого типа при таких же условиях. В некоторых вариантах осуществления мРНК демонстрирует увеличенную стабильность, включающую устойчивость к нуклеазам, термическую стабильность и/или увеличенную стабилизацию вторичной структуры. В некоторых вариантах осуществления увеличенную стабильность, которую демонтрирует мРНК, измеряют путем определения периода полувыведения мРНК (например, в образце плазмы, клетки или ткани) и/или путем определения площади под кривой (AUC) белковой экспрессии мРНК в динамике (например, *in vitro* или *in vivo*). мРНК идентифицируют как имеющую повышенную стабильность, если период полувыведения и/или AUC превышают период полувыведения и/или AUC соответствующей мРНК дикого типа при таких же условиях.

[0431] В некоторых вариантах осуществления мРНК согласно настоящему описанию вызывает обнаружимо более низкий иммунный ответ (например, врожденный или приобретенный) по сравнению с иммунным ответом, вызываемым соответствующей мРНК дикого типа при таких же условиях. В других вариантах осуществления мРНК согласно настоящему описанию вызывает обнаружимо более низкий иммунный ответ (например, врожденный или приобретенный) по сравнению с иммунным ответом, вызываемым мРНК, которая кодирует полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, но не содержит 5-метоксиурацил, при таких же условиях, или по сравнению с иммунным ответом, вызываемым мРНК, которая кодирует полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B и которая содержит 5-метоксиурацил, но в которой не скорректировано содержание урацила, при таких же условиях. Врожденный иммунный ответ может проявляться в повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, активации внутриклеточных PRR (RIG-I, MDA5 и т.д.), гибели клеток и/или терминации или уменьшении трансляции белка. В некоторых вариантах осуществления снижение врожденного иммунного ответа может быть измерено по уровню экспрессии или активности интерферонов 1-го типа (например, IFN-α, IFN-β, IFN-κ, IFN-δ, IFN-ε, IFN-τ, IFN-ω и IFN-ζ) или экспрессии интерферон-регулируемых генов, таких как толл-подобные рецепторы (например, TLR7 и TLR8), и/или по уменьшению гибели клеток после одного или более введений мРНК согласно описанию в клетку.

[0432] В некоторых вариантах осуществления экспрессия интерферонов 1-го типа в клетке млекопитающего в ответ на мРНК согласно настоящему описанию уменьшается по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,9% или больше чем на 99,9% по сравнению с соответствующей мРНК дикого типа, с мРНК, которая кодирует полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, но не содержит 5-метоксиурацил, или с мРНК, которая кодирует полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, и которая содержит 5-метоксиурацил, но в которой не скорректировано содержание урацила. В некоторых вариантах осуществления интерферон является IFN-β. В некоторых вариантах осуществления частота гибели клеток, вызванной введением мРНК согласно настоящему описанию в клетку млекопитающего, на 10%, 25%, 50%, 75%, 85%, 90%, 95% или более чем на 95% меньше, чем частота гибели клеток, наблюдаемая с соответствующей мРНК дикого типа, мРНК, которая кодирует полипептид IL12A, полипептид IL12B, и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, но не содержит 5-метоксиурацил, или мРНК, которая кодирует полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, и которая содержит 5-метоксиурацил, но в которой не скорректировано содержание урацила. В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего является клеткой фибробласта BJ. В других вариантах осуществления клетка млекопитающего является спленоцитом. В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего является клеткой мыши или крысы. В других вариантах осуществления клетка млекопитающего является клеткой человека. В одном варианте осуществления мРНК согласно настоящему описанию по существу не вызывает врожденный иммунный ответ в клетке млекопитающего, в которую введена мРНК.

[0433] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является мРНК, которая включает ORF, которая кодирует полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, где урацил в мРНК по меньшей мере приблизительно на 95% является 5-метоксиурацилом, где содержание урацила в ORF составляет от

приблизительно 115% до приблизительно 135% от теоретического минимального содержания урацила в соответствующей ORF дикого типа, и где содержание урацила в ORF, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, составляет меньше чем приблизительно 30% от общего количества нуклеиновых оснований, содержащихся в ORF. В некоторых вариантах осуществления ORF, которая кодирует полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, дополнительно модифицирована с увеличением содержания G/C в ORF (абсолютного или относительного) по меньшей мере приблизительно на 40% по сравнению с соответствующей ORF дикого типа. В других вариантах осуществления ORF, кодирующая полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, содержит меньше 20 нефенилаланиновых урациловых пар и/или триплетов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один кодон в ORF мРНК, кодирующей полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, дополнительно заменен альтернативным кодоном, имеющим более низкую частоту кодона, чем заменяемый кодон, в наборе синонимичных кодонов. В некоторых вариантах осуществления экспрессия полипептида IL12A, полипептида IL12B, и/или слитых полипептидов IL12A и IL12B, кодируемых мРНК, включающей ORF, где урацил в мРНК по меньшей мере на приблизительно 95% является 5-метоксиурацилом, и где содержание урацила в ORF составляет от приблизительно 115% до приблизительно 135% от теоретического минимального содержания урацила в соответствующей ORF дикого типа, повышена по меньшей мере приблизительно в 10 раз по сравнению с экспрессией полипептида IL12A, полипептида IL12B и/или слитых полипептидов IL12A и IL12B с соответствующей мРНК дикого типа. В некоторых вариантах осуществления мРНК включает открытую ORF, где урацил в мРНК по меньшей мере на приблизительно 95% является 5-метоксиурацилом, и где содержание урацила в ORF составляет от приблизительно 115% до приблизительно 135% от теоретического минимального содержания урацила в соответствующей ORF дикого типа, и где мРНК по существу не вызывает врожденный иммунный ответ в клетке млекопитающего, в которую введена мРНК.

12. Способы модификации полинуклеотидов

[0434] Описание включает модифицированные полинуклеотиды, включающие полинуклеотид, описанный в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B). Модифицированные полинуклеотиды могут быть химически модифицированы и/или структурно модифицированы. Когда полинуклеотиды согласно настоящему описанию химически и/или структурно модифицированы, полинуклеотиды могут быть указаны как "модифицированные полинуклеотиды".

[0435] В настоящем описании предложены модифицированные нуклеозиды и нуклеотиды полинуклеотида (например, РНК полинуклеотидов, таких как мРНК полинуклеотиды), кодирующего полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B. "Нуклеозид" относится к соединению, содержащему молекулу сахара (например, пентозу или рибозу) или его производное в комбинации с органическим основанием (например, пурином или пиримидином) или его производным (также именуемым в настоящем документе как "нуклеиновое основание"). "Нуклеотид" относится к нуклеозиду, включающему фосфатную группу. Модифицированные нуклеотиды могут быть синтезированы любым полезным способом, таким как, например, химически, ферментативно или рекомбинантно, для включения одного или

более модифицированных или неприродных нуклеозидов. Полинуклеотиды могут включать область или области связанных нуклеозидов. Такие области могут содержать различные связи скелета. Связи могут быть стандартными фосфодиэфирными связями, в этом случае полинуклеотиды будут включать области нуклеотидов.

[0436] Модифицированные полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе, могут включать различные определенные модификации. В некоторых вариантах осуществления модифицированные полинуклеотиды содержат одну, две или более (необязательно разных) модификаций нуклеотидов или нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления модифицированный полинуклеотид, введенный в клетку, может демонстрировать одно или более желательных свойств, например, улучшенную экспрессию белка, сниженную иммуногенность или уменьшенную деградацию в клетке по сравнению с немодифицированным полинуклеотидом.

a. Структурные модификации

[0437] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B) структурно модифицирован. При использовании в настоящем документе "структурная" модификация является модификацией, при которой два или более связанных нуклеозидов вставлены, удалены, дублированы, инвертированы или рандомизированы в полинуклеотиде без значимой химической модификации самих нуклеотидов. Поскольку химические связи будут обязательно разорваны и преобразованы с протеканием структурной модификации, структурные модификации имеют химическую природу и, следовательно, являются химическими модификациями. Однако структурные модификации приведут к другой последовательности нуклеотидов. Например, полинуклеотид "ATCG (SEQ ID NO: 230)", может быть химически модифицирован в "AT-5meC-G". Такой же полинуклеотид может быть структурно модифицирован из "ATCG (SEQ ID NO: 230) в "ATCCCG" (SEQ ID NO: 231)". В данном случае был вставлен динуклеотид "CC", что привело к структурной модификации полинуклеотида.

b. Химические модификации

[0438] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B) химически модифицированы. При использовании в настоящем документе в отношении полинуклеотида, термины "химическая модификация" или, в соответствующем случае, "химически модифицированный" относятся к модификации в отношении рибо- или дезоксирибонуклеотидов аденозина (A), гуанозина (G), уридина (U), тимидина (T) или цитидина (C), в одном или более из их положения, паттерна, процента или совокупности, включающих, без ограничения перечисленными, их нуклеиновое основание, сахар, скелет или их любую комбинацию. Обычно в настоящем документе не предусмотрено, что данные термины должны относиться к модификациям рибонуклеотидов в природных 5'-концевых кэп-группах мРНК.

[0439] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B) могут иметь единообразную химическую модификацию во всех или любом из такого же типа нуклеозидов или совокупности модификаций, полученных при нисходящем титровании такой же исходной модификации всех или любого такого типа

нуклеозидов или измеренный процент химической модификации во всех или любом таком же типе нуклеозидов, но со случайным включением, например, когда все уридины заменены аналогом уридина, например, 5-метоксиуридином. В другом варианте осуществления полинуклеотиды могут иметь единообразную химическую модификацию двух, трех или четырех нуклеозидов такого же типа по всей протяженности полинуклеотида (например, все уридины и/или все цитидины и т.д. модифицированы таким же образом).

[0440] Спаривание модифицированных нуклеотидных оснований охватывает не только стандартные пары азотистых оснований тимин-аденозин, урацил-аденозин или гуанозин-цитозин, но также пары азотистых оснований, образующиеся между нуклеотидами и/или модифицированными нуклеотидами, включающими нестандартные или модифицированные основания, где расположение доноров водородными связей и акцепторов водородных связей позволяет образовываться водородным связям между нестандартным основанием и стандартным основанием или между двумя комплементарными структурами нестандартных оснований. Одним из примеров такого спаривания нестандартных оснований является спаривание оснований между модифицированным нуклеотидом инозином и аденином, цитозином или урацилом. Любая комбинация основания/сахара или линкера может быть включена в полинуклеотиды согласно настоящему описанию.

[0441] Специалисту будет очевидно, что за исключением случаев, в которых отмечено иное, полинуклеотидные последовательности, представленные в настоящей заявке, будут содержать "T" в репрезентативной последовательности ДНК, но в случаях, когда последовательность представляет собой РНК, "T" будут заменены "U".

[0442] Модификации полинуклеотидов (например, РНК полинуклеотидов, таких как мРНК полинуклеотиды), которые могут применяться в композиции согласно настоящему описанию, включают, без ограничения перечисленными, следующее: 2-метилтио-N6-(цис-гидроксиизопентенил)аденозин; 2-метилтио-N6-метиладенозин; 2-метилтио-N6-треонилкарбамоиладенозин; N6-глицинилкарбамоиладенозин; N6-изопентениладенозин; N6-метиладенозин; N6-треонилкарбамоиладенозин; 1,2'-O-диметиладенозин; 1-метиладенозин; 2'-O-метиладенозин; 2'-O-рибозиладенозин (фосфат); 2-метиладенозин; 2-метилтио-N6 изопентениладенозин; 2-метилтио-N6-гидроксинорвалил-карбамоиладенозин; 2'-O-метиладенозин; 2'-O-рибозиладенозин (фосфат); изопентениладенозин; N6-(цис-гидроксиизопентенил)-аденозин; N6,2'-O-диметиладенозин; N6,2'-O-диметиладенозин; N6,N6,2'-O-триметиладенозин; N6,N6-диметиладенозин; N6-ацетиладенозин; N6-гидроксинорвалилкарбамоиладенозин; N6-метил-N6-треонилкарбамоиладенозин; 2-метиладенозин; 2-метилтио-N6-изопентениладенозин; 7-деаза-аденозин; N1-метил-аденозин; N6,N6-(диметил)аденин; N6-цис-гидрокси-изопентенил-аденозин; α-тио-аденозин; 2-(амино)аденин; 2-(аминопропил)аденин; 2-(метилтио)-N6-(изопентенил)аденин; 2-(алкил)аденин; 2-(аминоалкил)аденин; 2-(аминопропил)аденин; 2-(галоген)аденин; 2-(галоген)аденин; 2-(пропил)аденин; 2'-амино-2'-дезокси-АТФ; 2'-азидо-2'-дезокси-АТФ; 2'-дезокси-2'-аминоаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-азидоаденозин ТФ; 6-(алкил)аденин; 6-(метил)аденин; 6-(алкил)аденин; 6-(метил)аденин; 7-(деаза)аденин; 8-(алкенил)аденин; 8-(алкинил) аденин; 8-(амино)аденин; 8-(тиоалкил)аденин; 8-(алкенил)аденин; 8-(алкил)аденин; 8-(алкинил)аденин; 8-(амино)аденин; 8-(галоген)аденин; 8-(гидроксил)аденин; 8-(тиоалкил) аденин; 8-(тиол)аденин; 8-азидо-аденозин; аза-аденин; деаза-аденин; N6-(метил)аденин; N6-(изопентил)аденин; 7-деаза-8-аза-аденозин; 7-метиладенин; 1-деазааденозин ТФ; 2'-фтор-N6-Bz-дезоксиаденозин ТФ; 2'-OMe-2-амино-АТФ; 2'O-метил-N6-Bz-

дезоксиаденозин ТФ; 2'-a-этиниладенозин ТФ; 2-аминоаденин; 2-аминоаденозин ТФ; 2-амино-АТФ; 2'-a-трифторметиладенозин ТФ; 2-азидоаденозин ТФ; 2'-b-этиниладенозин ТФ; 2-бромаденозин ТФ; 2'-b-трифторметиладенозин ТФ; 2-хлораденозин ТФ; 2'-дезокси-2',2'-дифтораденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-a-меркаптоаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-a-тиометоксиаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-аминоаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-азидоаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-бромаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-хлораденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-фтораденозин ТФ; 2'-Дезокси-2'-b-иодаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-меркаптоаденозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-тиометоксиаденозин ТФ; 2-фтораденозин ТФ; 2-иодаденозин ТФ; 2-меркаптоаденозин ТФ; 2-метокси-аденин; 2-метилтио-аденин; 2-трифторметиладенозин ТФ; 3-деаза-3-бромаденозин ТФ; 3-деаза-3-хлораденозин ТФ; 3-деаза-3-фтораденозин ТФ; 3-деаза-3-иодаденозин ТФ; 3-деазааденозин ТФ; 4'-азидоаденозин ТФ; 4'-карбоциклический аденозин ТФ; 4'-этиниладенозин ТФ; 5'-гомо-аденозин ТФ; 8-аза-АТФ; 8-бром-аденозин ТР; 8-трифторметиладенозин ТФ; 9-деазааденозин ТФ; 2-аминопурин; 7-деаза-2,6-диаминопурин; 7-деаза-8-аза-2,6-диаминопурин; 7-деаза-8-аза-2-аминопурин; 2,6-диаминопурин; 7-деаза-8-аза-аденин, 7-деаза-2-аминопурин; 2-тиоцитидин; 3-метилцитидин; 5-формилцитидин; 5-гидроксиметилцитидин; 5-метилцитидин; N4-ацетилцитидин; 2'-O-метилцитидин; 2'-O-метилцитидин; 5,2'-O-диметилцитидин; 5 формилов 2'-O-метилцитидин; лизидин; N4,2'-O-диметилцитидин; N4-ацетил-2'-O-метилцитидин; N4-метилцитидин; N4,N4-Диметил-2'-OMe-Цитидин ТФ; 4-метилцитидин; 5-аза-цитидин; псевдо-изо-цитидин; пирроло-цитидин; α-тио-цитидин; 2-(тио)-цитозин; 2'-амино-2'-дезокси-ЦТФ; 2'-азидо-2'-дезокси-ЦТФ; 2'-дезокси-2'-аминоцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-азидоцитидин ТФ; 3-(деаза)-5-(аза) цитозин; 3-(метил)цитозин; 3-(алкил)цитозин; 3-(деаза)-5-(аза)цитозин; 3-(метил)цитидин; 4,2'-O-диметилцитидин; 5-(галоген)цитозин; 5-(метил)цитозин; 5-(пропинил)цитозин; 5-(трифторметил)цитозин; 5-(алкил)цитозин; 5-(алкинил)цитозин; 5-(галоген)цитозин; 5-(пропинил)цитозин; 5-(трифторметил)цитозин; 5-бром-цитидин; 5-иод-цитидин; 5-пропинил-цитозин; 6-(азо)цитозин; 6-аза-цитидин; аза-цитозин; деаза-цитозин; N4-(ацетил)цитозин; 1-метил-1-деаза-псевдоизоцитидин; 1-метил-псевдоизоцитидин; 2-метокси-5-метил-цитидин; 2-метокси-цитидин; 2-тио-5-метил-цитидин; 4-метокси-1-метил-псевдоизоцитидин; 4-метокси-псевдоизоцитидин; 4-тио-1-метил-1-деаза-псевдоизоцитидин; 4-тио-1-метил-псевдоизоцитидин; 4-тио-псевдоизоцитидин; 5-аза-зебуларин; 5-метил-зебуларин; пирроло-псевдоизоцитидин; зебуларин; (E)-5-(2-бром-винил)цитидин ТФ; 2,2'-ангидро-цитидин ТР гидрохлорид; 2'-фтор-N4-Bz-цитидин ТФ; 2'-фтор-N4-ацетил-цитидин ТФ; 2'O-метил-N4-ацетил-цитидин ТФ; 2'O-метил-N4-Bz-цитидин ТФ; 2'-a-этинилцитидин ТФ; 2'-a-трифторметилцитидин ТФ; 2'-b-этинилцитидин ТФ; 2'-b-трифторметилцитидин ТФ; 2'-дезокси-2',2'-дифторцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-a-меркаптоцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-a-тиометоксицитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-аминоцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-азидоцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-бромцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-хлорцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-фторцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-иодцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-меркаптоцитидин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-тиометоксицитидин ТФ; 2'-O-метил-5-(1-пропинил)цитидин ТФ; 3'-этинилцитидин ТФ; 4'-азидоцитидин ТФ; 4'-карбоциклический цитидин ТФ; 4'-этинилцитидин ТФ; 5-(1-пропинил)ара-цитидин ТФ; 5-(2-Хлор-фенил)-2-тиоцитидин ТФ; 5-(4-амино-фенил)-2-тиоцитидин ТФ; 5-аминоаллил-ЦТФ; 5-цианоцитидин ТФ; 5-этинилара-цитидин ТФ; 5-этинилцитидин ТФ; 5'-гомо-цитидин ТФ; 5-метоксицитидин ТФ; 5-трифторметил-цитидин ТФ; N4-амино-цитидин ТФ; N4-бензоил-цитидин ТФ; псевдоизоцитидин; 7-метилгуанозин; N2,2'-O-диметилгуанозин; N2-метилгуанозин; виозин; 1,2'-O-диметилгуанозин; 1-метилгуанозин; 2'-O-метилгуанозин; 2'-O-рибозилгуанозин (фосфат); 2'-O-метилгуанозин;

2'-O-рибозилгуанозин (фосфат); 7-аминометил-7-деазагуанозин; 7-циано-7-деазагуанозин; археозин; метилвиозин; N2,7-диметилгуанозин; N2,N2,2'-O-триметилгуанозин; N2,N2,7-триметилгуанозин; N2,N2-диметилгуанозин; N2,7,2'-O-триметилгуанозин; 6-тио-гуанозин; 7-деаза-гуанозин; 8-оксо-гуанозин; N1-метил-гуанозин; α-тио-гуанозин; 2-(пропил) гуанин; 2-(алкил)гуанин; 2'-амино-2'-дезокси-ГТФ; 2'-азидо-2'-дезокси-ГТФ; 2'-дезокси-2'-аминогуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-азидогуанозин ТФ; 6-(метил)гуанин; 6-(алкил)гуанин; 6-(метил)гуанин; 6-метил-гуанозин; 7-(алкил)гуанин; 7-(деаза)гуанин; 7-(метил)-гуанин; 7-(алкил)-гуанин; 7-(деаза)гуанин; 7-(метил)гуанин; 8-(алкил)гуанин; 8-(алкинил)гуанин; 8-(галоген)гуанин; 8 (тиоалкил)гуанин; 8-(алкенил)гуанин; 8-(алкил)гуанин; 8-(алкинил) гуанин; 8-(амино)гуанин; 8-(галоген)гуанин; 8-(гидроксил)гуанин; 8-(тиоалкил)гуанин; 8-(тиол)гуанин; аза-гуанин; деаза-гуанин; N-(метил)гуанин; N-(метил)гуанин; 1-метил-6-тио-гуанозин; 6-метокси-гуанозин; 6-тио-7-деаза-8-аза-гуанозин; 6-тио-7-деаза-гуанозин; 6-тио-7-метил-гуанозин; 7-деаза-8-аза-гуанозин; 7-метил-8-оксо-гуанозин; N2,N2-диметил-6-тио-гуанозин; N2-метил-6-тио-гуанозин; 1-Ме-ГТФ; 2'-фтор-N2-изобутил-гуанозин ТФ; 2'O-метил-N2-изобутил-гуанозин ТФ; 2'-a-этинилгуанозин ТФ; 2'-a-трифторметилгуанозин ТФ; 2'-b-этинилгуанозин ТФ; 2'-b-трифторметилгуанозин ТФ; 2'-дезокси-2',2'-дифторгуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-a-меркаптогуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-a-тиометоксигуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-аминогуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-азидогуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-бромгуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-хлоргуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-фторгуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-иодгуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-меркаптогуанозин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-тиометоксигуанозин ТФ; 4'-азидогуанозин ТФ; 4'-карбоциклический гуанозин ТФ; 4'-этинилгуанозин ТФ; 5'-гомо-гуанозин ТФ; 8-бром-гуанозин ТФ; 9-деазагуанозин ТФ; N2-изобутил-гуанозин ТФ; 1-метилинозин; инозин; 1,2'-O-диметилинозин; 2'-O-метилинозин; 7-метилинозин; 2'-O-метилинозин; эпоксиквеуозин; галактозил-квеуозин; маннозилквеуозин; квеуозин; аллиламино-тимидин; аза-тимидин; деаза-тимидин; дезокси-тимидин; 2'-O-метилуридин; 2-тиоуридин; 3-метилуридин; 5-карбоксиметилуридин; 5-гидроксиуридин; 5-метилуридин; 5-тауринометил-2-тиоуридин; 5-тауринометилуридин; дигидроуридин; псевдоуридин; (3-(3-амино-3-карбоксипропил)уридин; 1-метил-3-(3-амино-5-карбоксипропил) псевдоуридин; 1-метилпсевдоуридин; 1-метил-псевдоуридин; 2'-O-метилуридин; 2'-O-метилпсевдоуридин; 2'-O-метилуридин; 2-тио-2'-O-метилуридин; 3-(3-амино-3-карбоксипропил)уридин; 3,2'-O-диметилуридин; 3-метил-псевдоуридин ТФ; 4-тиоуридин; 5-(карбоксигидроксиметил)уридин; 5-(карбоксигидроксиметил)уридин метиловый сложный эфир; 5,2'-O-диметилуридин; 5,6-дигидро-уридин; 5-аминометил-2-тиоуридин; 5-карбамоилметил-2'-O-метилуридин; 5-карбамоилметилуридин; 5-карбоксигидроксиметилуридин; 5-карбоксигидроксиметилуридин метиловый сложный эфир; 5-карбоксиметиламинометил-2'-O-метилуридин; 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин; 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин; 5-карбоксиметиламинометилуридин; 5-карбоксиметиламинометилуридин; 5-карбамоилметилуридин ТФ; 5-метоксикарбонилметил-2'-O-метилуридин; 5-метоксикарбонилметил-2-тиоуридин; 5-метоксикарбонилметилуридин; 5-метилуридин, 5-метоксиуридин; 5-метил-2-тиоуридин; 5-метиламинометил-2-селеноуридин; 5-метиламинометил-2-тиоуридин; 5-метиламинометилуридин; 5-метилдигидроуридин; 5-оксиуксусную кислоту-уридин ТФ; 5-оксиуксусную кислоту-метиловый сложный эфир-уридин ТФ; N1-метил-псевдоуридин; уридин-5-оксиуксусную кислоту; уридин-5-оксиуксусную кислоту-метиловый сложный эфир; 3-(3-амино-3-карбоксипропил)-уридин ТФ; 5-(изо-пентениламинометил)-2-тиоуридин ТФ; 5-(изо-пентениламинометил)-2'-O-метилуридин ТФ; 5-(изо-пентениламинометил)уридин ТФ; 5-пропинил-урацил; α-тио-

уридин; 1-(аминоалкиламино-карбонилэтиленил)-2-(тио)-псевдоурацил; 1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-2,4-(дитио)-псевдоурацил; 1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-4-(тио)-псевдоурацил; 1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-псевдоурацил; 1-(аминокарбонилэтиленил)-2-(тио)-псевдоурацил; 1-(аминокарбонилэтиленил)-2,4-(дитио)псевдоурацил; 1-(аминокарбонилэтиленил)-4-(тио)псевдоурацил; 1-(аминокарбонилэтиленил) псевдоурацил; 1-замещенный 2-(тио)-псевдоурацил; 1-замещенный 2,4-(дитио) псевдоурацил; 1-замещенный 4-(тио)псевдоурацил; 1-замещенный псевдоурацил; 1-(аминоалкиламино-карбонилэтиленил)-2-(тио)псевдоурацил; 1-метил-3-(3-амино-3-карбоксипропил)псевдоуридин ТФ; 1-метил-3-(3-амино-3-карбоксипропил)псевдо-УТФ; 1-метил-псевдо-УТФ; 2-(тио)-псевдоурацил; 2'-дезокси-уридин; 2'-фторуридин; 2-(тио)-урацил; 2,4-(дитио)-псевдоурацил; 2'-метил-2'-амино-2'-азидо-2'-фтор-гуанозин; 2'-амино-2'-дезокси-УТФ; 2'-азидо-2'-дезокси-УТФ; 2'-азидо-дезоксиуридин ТФ; 2'-О-метилпсевдоуридин; 2'-дезокси-уридин; 2'-фторуридин; 2'-дезокси-2'-аминоуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-азидоуридин ТФ; 2-метилпсевдоуридин; 3-(3-амино-3-карбоксипропил) урацил; 4-(тио)псевдоурацил; 4-(тио)псевдоурацил; 4-(тио)урацил; 4-тиоурацил; 5-(1,3-диазол-алкил-1)урацил; 5-(2-аминопропил)урацил; 5-(аминоалкил)урацил; 5-(диметиламиноалкил)-урацил; 5-(гуанидинийалкил)урацил; 5-(метоксикарбонилметил)-2-(тио)урацил; 5-(метоксикарбонил-метил)урацил; 5-(метил)-2-(тио)урацил; 5-(метил)-2,4-(дитио)урацил; 5-(метил)-4-(тио)урацил; 5-(метиламинометил)-2-(тио)урацил; 5-(метиламинометил)-2,4-(дитио)урацил; 5-(метиламинометил)-4-(тио)урацил; 5-(пропинил) урацил; 5-(трифторметил)урацил; 5-(2-аминопропил)урацил; 5-(алкил)-2-(тио) псевдоурацил; 5-(алкил)-2,4-(дитио)псевдоурацил; 5-(алкил)-4-(тио)псевдоурацил; 5-(алкил)псевдоурацил; 5-(алкил)урацил; 5-(алкинил)урацил; 5-(аллиламино)урацил; 5-(цианоалкил)урацил; 5-(диалкиламиноалкил)урацил; 5-(диметиламиноалкил)урацил; 5-(гуанидинийалкил)урацил; 5-(галоген)урацил; 5-(1,3-диазол-1-алкил)урацил; 5-(метокси) урацил; 5-(метоксикарбонилметил)-2-(тио)урацил; 5-(метоксикарбонил-метил)урацил; 5-(метил)-2-(тио)урацил; 5-(метил)-2,4-(дитио)урацил; 5-(метил)-4-(тио)урацил; 5-(метил)-2-(тио)псевдоурацил; 5-(метил)-2,4-(дитио)псевдоурацил; 5-(метил)-4-(тио)псевдоурацил; 5-(метил)-псевдоурацил; 5-(метиламинометил)-2-(тио)урацил; 5-(метиламинометил)-2,4-(дитио)урацил; 5-(метиламинометил)-4-(тио)урацил; 5-(пропинил)урацил; 5-(трифторметил)урацил; 5-аминоаллил-уридин; 5-бром-уридин; 5-иод-уридин; 5-урацил; 6-(азо)урацил; 6-(азо)урацил; 6-аза-уридин; аллиламино-урацил; аза-урацил; деаза-урацил; N3-(метил)урацил; псевдо-УТФ-1-2-этановая кислота; псевдоурацил; 4-тио-псевдо-УТФ; 1-карбоксиметил-псевдоуридин; 1-метил-1-деаза-псевдоуридин; 1-пропинил-уридин; 1-метил-тауринометил-1-уридин; 1-тауринометил-4-тио-уридин; 1-тауринометил-псевдоуридин; 2-метокси-4-тио-псевдоуридин; 2-тио-1-метил-1-деаза-псевдоуридин; 2-тио-1-метил-псевдоуридин; 2-тио-5-аза-уридин; 2-тио-дигидропсевдоуридин; 2-тио-дигидроуридин; 2-тио-псевдоуридин; 4-метокси-2-тио-псевдоуридин; 4-метокси-псевдоуридин; 4-тио-1-метил-псевдоуридин; 4-тио-псевдоуридин; 5-аза-уридин; Дигидропсевдоуридин; (±)1-(2-гидроксипропил) псевдоуридин ТФ; (2R)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин ТФ; (2S)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин ТФ; (E)-5-(2-бром-винил)ара-уридин ТФ; (E)-5-(2-бром-винил)уридин ТФ; (Z)-5-(2-бром-винил)ара-уридин ТФ; (Z)-5-(2-бром-винил)уридин ТФ; 1-(2,2,2-трифторэтил)-псевдо-УТФ; 1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)псевдоуридин ТФ; 1-(2,2-диэтоксиэтил)псевдоуридин ТФ; 1-(2,4,6-триметилбензил)псевдоуридин ТФ; 1-(2,4,6-триметил-бензил)псевдо-УТФ; 1-(2,4,6-триметил-фенил)псевдо-УТФ; 1-(2-амино-2-карбоксиэтил)псевдо-УТФ; 1-(2-амино-этил)псевдо-УТФ; 1-(2-гидроксиэтил)

псевдоуридин ТФ; 1-(2-метоксиэтил)псевдоуридин ТФ; 1-(3,4-бис-трифторметоксибензил) псевдоуридин ТФ; 1-(3,4-диметоксибензил)псевдоуридин ТФ; 1-(3-амино-3-карбоксипропил)псевдо-УТФ; 1-(3-амино-пропил)псевдо-УТФ; 1-(3-циклопропил-проп-2-инил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-амино-4-карбоксибутил)псевдо-УТФ; 1-(4-амино-бензил) псевдо-УТФ; 1-(4-амино-бутил)псевдо-УТФ; 1-(4-амино-фенил)псевдо-УТФ; 1-(4-азидобензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-бромбензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-хлорбензил) псевдоуридин ТФ; 1-(4-фторбензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-иодбензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-метансульфонилбензил)-псевдоуридин ТФ; 1-(4-метоксибензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-метокси-бензил)псевдо-УТФ; 1-(4-метокси-фенил)псевдо-УТФ; 1-(4-метилбензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-метил-бензил)псевдо-УТФ; 1-(4-нитро-бензил) псевдоуридин ТФ; 1-(4-нитро-бензил)псевдо-УТФ; 1-(4-нитро-фенил)псевдо-УТФ; 1-(4-тиометоксибензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-трифторметоксибензил)псевдоуридин ТФ; 1-(4-трифторметилбензил)псевдоуридин ТФ; 1-(5-амино-пентил)псевдо-УТФ; 1-(6-амино-гексил)псевдо-УТФ; 1,6-диметил-псевдо-УТФ; 1-[3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]-этокси}-этокси)-пропионил]-псевдоуридин ТФ; 1-{3-[2-(2-Аминоэтокси)-этокси] -пропионил}-псевдоуридин ТФ; 1-ацетилпсевдоуридин ТФ; 1-алкил-6-(1-пропинил)-псевдо-УТФ; 1-алкил-6-(2-пропинил)-псевдо-УТФ; 1-алкил-6-аллил-псевдо-УТФ; 1-алкил-6-этинил-псевдо-УТФ; 1-алкил-6-гомоаллил-псевдо-УТФ; 1-алкил-6-винил-псевдо-УТФ; 1-аллилпсевдоуридин ТФ; 1-аминометил-псевдо-УТФ; 1-бензоилпсевдоуридин ТФ; 1-бензилоксиметилпсевдоуридин ТФ; 1-бензил-псевдо-УТФ; 1-биотинил-ПЭГ2-псевдоуридин ТФ; 1-биотинил-псевдоуридин ТФ; 1-бутил-псевдо-УТФ; 1-цианометилпсевдоуридин ТФ; 1-циклобутилметил-псевдо-УТФ; 1-циклобутил-псевдо-УТФ; 1-циклогептилметил-псевдо-УТФ; 1-циклогептил-псевдо-УТФ; 1-циклогексилметил-псевдо-УТФ; 1-циклогексил-псевдо-УТФ; 1-циклооктилметил-псевдо-УТФ; 1-циклооктил-псевдо-УТФ; 1-циклопентилметил-псевдо-УТФ; 1-циклопентил-псевдо-УТФ; 1-циклопропилметил-псевдо-УТФ; 1-циклопропил-псевдо-УТФ; 1-этил-псевдо-УТФ; 1-гексил-псевдо-УТФ; 1-гомоаллилпсевдоуридин ТФ; 1-гидроксиметилпсевдоуридин ТФ; 1-пропил-изо-псевдо-УТФ; 1-Ме-2-тио-псевдо-УТФ; 1-Ме-4-тио-псевдо-УТФ; 1-Ме-альфа-тио-псевдо-УТФ; 1-метансульфонилметилпсевдоуридин ТФ; 1-метоксиметилпсевдоуридин ТФ; 1-метил-6-(2,2,2-трифторэтил)-псевдо-УТФ; 1-метил-6-(4-морфолино)псевдо-УТФ; 1-метил-6-(4-тиоморфолино)псевдо-УТФ; 1-метил-6-(замещенный фенил)псевдо-УТФ; 1-метил-6-амино-псевдо-УТФ; 1-метил-6-азидо-псевдо-УТФ; 1-метил-6-бром-псевдо-УТФ; 1-метил-6-бутил-псевдо-УТФ; 1-метил-6-хлор-псевдо-УТФ; 1-метил-6-циано-псевдо-УТФ; 1-метил-6-диметиламино-псевдо-УТФ; 1-метил-6-этокси-псевдо-УТФ; 1-метил-6-этилкарбоксилат-псевдо-УТФ; 1-метил-6-этил-псевдо-УТФ; 1-метил-6-фтор-псевдо-УТФ; 1-метил-6-формил-псевдо-УТФ; 1-метил-6-гидроксиамино-псевдо-УТФ; 1-метил-6-гидрокси-псевдо-УТФ; 1-метил-6-иод-псевдо-УТФ; 1-метил-6-пропил-изо-псевдо-УТФ; 1-метил-6-метокси-псевдо-УТФ; 1-метил-6-метиламино-псевдо-УТФ; 1-метил-6-фенил-псевдо-УТФ; 1-метил-6-пропил-псевдо-УТФ; 1-метил-6-трет-бутил-псевдо-УТФ; 1-метил-6-трифторметокси-псевдо-УТФ; 1-метил-6-трифторметил-псевдо-УТФ; 1-морфолинометилпсевдоуридин ТФ; 1-пентил-псевдо-УТФ; 1-фенил-псевдо-УТФ; 1-пивалоилпсевдоуридин ТФ; 1-пропаргилпсевдоуридин ТФ; 1-пропил-псевдо-УТФ; 1-пропинил-псевдоуридин; 1-п-толил-псевдо-УТФ; 1-трет-бутил-псевдо-УТФ; 1-тиометоксиметилпсевдоуридин ТФ; 1-тиоморфолинометилпсевдоуридин ТФ; 1-трифторацетилпсевдоуридин ТФ; 1-трифторметил-псевдо-УТФ; 1-винилпсевдоуридин ТФ; 2,2'-ангидро-уридин ТФ; 2'-бром-дезоксиуридин ТФ; 2'-F-5-метил-2'-дезокси-УТФ; 2'-OMe-5-Me-УТФ; 2'-OMe-псевдо-УТФ; 2'-а-этинилуридин ТФ; 2'-а-трифторметилуридин

ТФ; 2'-b-этинилуридин ТФ; 2'-b-трифторметилуридин ТФ; 2'-дезокси-2', 2'-дифторуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-меркаптоуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-тиометоксиуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-аминоуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-азидоуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-бромуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-хлоруридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-фторуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-иодуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-меркаптоуридин ТФ; 2'-дезокси-2'-b-тиометоксиуридин ТФ; 2-метокси-4-тио уридин; 2-метоксиуридин; 2'-О-Метил-5-(1-пропинил)уридин ТФ; 3-алкил-псевдо-УТФ; 4'-азидоуридин ТФ; 4'-карбоциклический уридин ТФ; 4'-этинилуридин ТФ; 5-(1-пропинил)ара-уридин ТФ; 5-(2-фуранил)уридин ТФ; 5-цианоуридин ТФ; 5-диметиламиноуридин ТФ; 5'-гомо-уридин ТФ; 5-иод-2'-фтор-дезоксиуридин ТФ; 5-фенилэтинилуридин ТФ; 5-тридейтерометил-6-дейтероуридин ТФ; 5-трифторметил-уридин ТФ; 5-винилараурidин ТФ; 6-(2,2,2-трифторэтил)-псевдо-УТФ; 6-(4-морфолино) псевдо-УТФ; 6-(4-тиоморфолино)псевдо-УТФ; 6-(замещенный фенил)псевдо-УТФ; 6-амино-псевдо-УТФ; 6-азидо-псевдо-УТФ; 6-бром-псевдо-УТФ; 6-бутил-псевдо-УТФ; 6-хлор-псевдо-УТФ; 6-циано-псевдо-УТФ; 6-диметиламино-псевдо-УТФ; 6-этокси-псевдо-УТФ; 6-этилкарбоксилат-псевдо-УТФ; 6-этил-псевдо-УТФ; 6-фтор-псевдо-УТФ; 6-формил-псевдо-УТФ; 6-гидроксиамино-псевдо-УТФ; 6-гидрокси-псевдо-УТФ; 6-иод-псевдо-УТФ; 6-изопропил-псевдо-УТФ; 6-метокси-псевдо-УТФ; 6-метиламино-псевдо-УТФ; 6-метил-псевдо-УТФ; 6-фенил-псевдо-УТФ; 6-фенил-псевдо-УТФ; 6-пропил-псевдо-УТФ; 6-трет-бутил-псевдо-УТФ; 6-трифторметокси-псевдо-УТФ; 6-трифторметил-псевдо-УТФ; альфа-тио-псевдо-УТФ; псевдоуридин-1-(4-метилбензолсульфоновую кислоту) ТФ; псевдоуридин 1-(4-метилбензойную кислоту) ТФ; псевдоуридин 1-[3-(2-этокси)]пропионовую кислоту ТР; псевдоуридин 1-[3-{2-(2-[2-(2-этокси)-этокси]-этокси)-этокси}]-пропионовую кислоту ТР; псевдоуридин 1-[3-{2-(2-[2-{2-(2-этокси)-этокси}-этокси]-этокси)-этокси}]пропионовую кислоту ТР; псевдоуридин 1-[3-{2-(2-[2-этокси]-этокси)-этокси}]пропионовую кислоту ТР; псевдоуридин 1-[3-{2-(2-этокси)-этокси}]пропионовую кислоту ТР; псевдоуридин 1-метилфосфоновую кислоту ТР; псевдоуридин 1-метилфосфоновую кислоту диэтиловый сложный эфир ТР; псевдо-УТФ-N1-3-пропионовую кислоту; псевдо-УТФ-N1-4-бутановую кислоту; псевдо-УТФ-N1-5-пентановую кислоту; псевдо-УТФ-N1-6-гексановую кислоту; псевдо-УТФ-N1-7-гептановую кислоту; псевдо-УТФ-N1-метил-п-бензойную кислоту; псевдо-УТФ-N1-п-бензойную кислоту; вибутозин; гидроксивибутозин; изовиозин; пероксивибутозин; неполностью модифицированный гидроксивибутозин; 4-деметилвиозин; 2,6-(диамино)пурин; 1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-феноксазин-1-ил: 1,3-(диаза)-2-(оксо)-фентиазин-1-ил; 1,3-(диаза)-2-(оксо)-феноксазин-1-ил; 1,3,5-(триаза)-2,6-(диокса)-нафталин; 2-(амино)пурин; 2,4,5-(триметил)фенил; 2'-метил-2'-амино-2'-азидо-2'-фтор-цитидин; 2'-метил-2'-амино-2'-азидо-2'-фтор-аденин; 2'-метил-2'-амино-2'-азидо-2'-фтор-уридин; 2'-амино-2'-дезоксирибозу; 2-амино-6-хлор-пурин; 2-аза-инозинил; 2'-азидо-2'-дезоксирибозу; 2'-фтор-2'-дезоксирибозу; 2'-фтор-модифицированные основания; 2'-О-метил-рибозу; 2-оксо-7-аминопиридопиримидин-3-ил; 2-оксо-пиридопиримидин-3-ил; 2-пиридинон; 3-нитропиррол; 3-(метил)-7-(пропинил)-изокарбостирилил; 3-(метил)изокарбостирилил; 4-(фтор)-6-(метил)-бензимидазол; 4-(метил)бензимидазол; 4-(метил)индолил; 4,6-(диметил)индолил; 5-нитроиндол; 5-замещенные пиримидины; 5-(метил)изокарбостирилил; 5-нитроиндол; 6-(аза)пиримидины; 6-(азо)тимины; 6-(метил)-7-(аза)индолил; 6-хлор-пурин; 6-фенил-пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; 7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-фентиазин-1-ил; 7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-феноксазин-1-ил; 7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)-феноксазин-1-ил; 7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)-фентиазин-1-ил; 7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)-

феноксазин-1-ил; 7-(аза)индолил; 7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-феноксазин-1-ил; 7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-фентиазин-1-ил; 7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-феноксазин-1-ил; 7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)-феноксазин-1-ил; 7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)-фентиазин-1-ил; 7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)-феноксазин-1-ил; 7-(пропинил)изокарбостирилил; 7-(пропинил)изокарбостирилил, пропинил-7-(аза)индолил; 7-деаза-инозинил; 7-замещенный 1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-феноксазин-1-ил; 7-замещенный 1,3-(диаза)-2-(оксо)-феноксазин-1-ил; 9-(метил)-имидазопиридинил; аминоиндолил; антраценил; бис-орто-(аминоалкилгидрокси)-6-фенил-пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; бис-орто-замещенный 6-фенил-пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; дифтортолил; гипоксантин; имидазопиридинил; инозинил; изокарбостирилил; изогуанозин; N2-замещенные пурины; N6-метил-2-аминопурин; N6-замещенные пурины; N-алкилированное производное; нафталенил; нитробензимидазолил; нитроимидазолил; нитроиндазолил; нитропиразолил; нубуларин; O6-замещенные пурины; O-алкилированное производное; орто-аминоалкилгидрокси)-6-фенил-пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; орто-замещенный 6-фенил-пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; оксоформицин ТФ; пара-(аминоалкилгидрокси)-6-фенил-пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; пара-замещенный 6-фенил-пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; пентаценил; фенантраценил; фенил; пропинил-7-(аза)индолил; пиренил; пиридопиримидин-3-ил; пиридопиримидин-3-ил, 2-оксо-7-амино-пиридопиримидин-3-ил; пирроло-пиримидин-2-он-3-ил; пирролопиримидинил; пирролопиризинил; стильбенил; замещенные 1,2,4-триазолы; тетраценил; туберцидин; ксантин; ксантозин-5'-ТР; 2-тио-зебуларин; 5-аза-2-тио-зебуларин; 7-деаза-2-амино-пурин; пиридин-4-он рибонуклеозид; 2-амино-рибозид ТФ; формицин А ТФ; формицин В ТФ; пирролозин ТФ; 2'-OH-ара-аденозин ТФ; 2'-OH-ара-цитидин ТФ; 2'-OH-ара-уридин ТФ; 2'-OH-ара-гуанозин ТФ; 5-(2-карбометоксивинил)уридин ТФ; и N6-(19-амино-пентаоксанонадецил)аденозин ТР.

[0443] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает комбинацию по меньшей мере двух (например, 2, 3, 4 или более) вышеуказанных модифицированных нуклеиновых оснований.

[0444] В некоторых вариантах осуществления мРНК включает по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид выбран из группы, состоящей из псевдоуридина (Ψ), N1-метилпсевдоуридина (m1Ψ), 2-тиоуридина (s2U), 4'-тиоуридина, 5-метилцитозина, 2-тио-1-метил-1-деаза-псевдоуридина, 2-тио-1-метил-псевдоуридина, 2-тио-5-аза-уридина, 2-тио-дигидропсевдоуридина, 2-тио-дигидроуридина, 2-тио-псевдоуридина, 4-метокси-2-тио-псевдоуридина, 4-метокси-псевдоуридина, 4-тио-1-метил-псевдоуридина, 4-тио-псевдоуридина, 5-аза-уридина, дигидропсевдоуридина, 5-метилуридина, 5-метоксиуридина, 2'-O-метил-уридина, 1-метил-псевдоуридина (m1Ψ), 5-метокси-уридина (mo5U), 5-метил-цитидина (m5C), α-тио-гуанозина, α-тио-аденозина, 5-циано-уридина, 4'-тио-уридин-7-деаза-аденина, 1-метил-аденозина (m1A), 2-метил-аденина (m2A), N6-метил-аденозина (m6A) и 2,6-диаминопурина, (I), 1-метил-инозина (m1I), виозина (imG), метилвиозина (mimG), 7-деаза-гуанозина, 7-циано-7-деаза-гуанозина (preQ0), 7-аминометил-7-деаза-гуанозина (preQ1), 7-метил-гуанозина (m7G), 1-метил-гуанозина (m1G), 8-оксо-гуанозина, 7-метил-8-оксо-гуанозина, 2,8-диметиладенозина, 2-геранилтиоуридина, 2-лизидина, 2-селеноуридина, 3-(3-амино-3-карбоксипропил)-5,6-дигидроуридина, 3-(3-амино-3-карбоксипропил)псевдоуридина, 3-метилпсевдоуридина, 5-(карбоксигидроксиметил)-

2'-O-метилуридина метилового сложного эфира, 5-аминометил-2-геранилтиоуридина, 5-аминометил-2-селеноуридина, 5-аминометилуридина, 5-карбамоилгидроксиметилуридина, 5-карбамоилметил-2-тиоуридина, 5-карбоксиметил-2-тиоуридина, 5-карбоксиметиламинометил-2-геранилтиоуридина, 5-карбоксиметиламинометил-2-селеноуридина, 5-цианометилуридина, 5-гидроксицитидина, 5-метиламинометил-2-геранилтиоуридина, 7-аминокарбоксипропил-деметилвиозина, 7-аминокарбоксипропилвиозина, 7-аминокарбоксипропилвиозина метилового сложного эфира, 8-метиладенозина, N4,N4-диметилцитидина, N6-формиладенозина, N6-гидроксиметиладенозина, агматидина, циклического N6-треонилкарбамоиладенозина, глутамил-квеуозина, метилированного неполностью модифицированного гидроксивибутозина, N4,N4,2'-O-триметилцитидина, геранилированного 5-метиламинометил-2-тиоуридина, геранилированного 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридина, Qbase, preQ0base, preQ1base и две или более комбинаций перечисленного. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид выбран из группы, состоящей из псевдоуридина, N1-метилпсевдоуридина, 5-метилцитозина, 5-метоксиуридина и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает комбинацию по меньшей мере двух (например, 2, 3, 4 или более) вышеуказанных модифицированных нуклеиновых оснований. В одном конкретном варианте по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид является N1-метилпсевдоуридином.

(i) Модификации оснований

[0445] В некоторых вариантах осуществления химическая модификация проведена на уровне нуклеиновых оснований в полинуклеотидах (например, полинуклеотиде РНК, таком как мРНК полинуклеотид).

[0446] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, как раскрыто в настоящем документе, включает по меньшей мере одно химически модифицированное нуклеиновое основание.

[0447] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно химически модифицированное нуклеиновое основание выбрано из группы, состоящей из псевдоурацила (Ψ), N1-метилпсевдоурацила (m1Ψ), 2-тиоурацила (s2U), 4'-тиоурацила, 5-метилцитозина, 2-тио-1-метил-1-деаза-псевдоурацила, 2-тио-1-метил-псевдоурацила, 2-тио-5-аза-урацила, 2-тио-дигидропсевдоурацила, 2-тио-дигидроурацила, 2-тио-псевдоурацила, 4-метокси-2-тио-псевдоурацила, 4-метокси-псевдоурацила, 4-тио-1-метил-псевдоурацила, 4-тио-псевдоурацила, 5-аза-урацила, дигидропсевдоурацила, 5-метилурацила, 5-метоксиурацила, 2'-O-метил-урацила, 1-метил-псевдоурацила (m1Ψ), 5-метокси-урацила (mo5U), 5-метил-цитозина (m5C), α-тио-гуанина, α-тио-аденина, 5-циано-урацила, 4'-тио-урацила, 7-деаза-аденина, 1-метил-аденина (m1A), 2-метил-аденина (m2A), N6-метил-аденина (m6A) и 2,6-диаминопурина, (I), 1-метил-инозина (m1I), виозина (imG), метилвиозина (mimG), 7-деаза-гуанина, 7-циано-7-деаза-гуанина (preQ0), 7-аминометил-7-деаза-гуанина (preQ1), 7-метил-гуанина (m7G), 1-метил-гуанина (m1G), 8-оксо-гуанина, 7-метил-8-оксо-гуанина и две или более их комбинаций.

[0448] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания в полинуклеотиде, как раскрыто в настоящем документе, химически модифицированы по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%,

по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0449] В некоторых вариантах осуществления химически модифицированные нуклеиновые основания выбраны из группы, состоящей из урацила, аденина, цитозина, гуанина и их любой комбинации.

[0450] В некоторых вариантах осуществления урацилы в полинуклеотиде, раскрытом в настоящем документе, химически модифицированы по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0451] В некоторых вариантах осуществления аденины в полинуклеотиде, раскрытом в настоящем документе, химически модифицированы по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0452] В некоторых вариантах осуществления цитозины в полинуклеотиде, раскрытом в настоящем документе, химически модифицированы по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0453] В некоторых вариантах осуществления гуанины в полинуклеотиде, раскрытом в настоящем документе, химически модифицированы по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0454] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает комбинацию по меньшей мере двух (например, 2, 3, 4 или больше) модифицированных нуклеиновых оснований.

[0455] В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания в полинуклеотиде (например, РНК полинуклеотиде, таком как мРНК полинуклеотид) выбраны из группы, состоящей из 1-метил-псевдоуридина (m1Ψ), 5-метокси-уридина (mo5U), 5-метил-цитидина (m5C), псевдоуридина (Ψ), α-тио-гуанозина и α-тио-аденозина. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает комбинацию по меньшей мере двух (например, 2, 3, 4 или больше) вышеуказанных модифицированных нуклеиновых оснований.

[0456] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает псевдоуридин (Ψ) и 5-метил-цитидин (m5C). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 1-метил-псевдоуридин (m1Ψ). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК

полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 1-метил-псевдоуридин (m1Ψ) и 5-метил-цитидин (m5C). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 2-тиоуридин (s2U). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 2-тиоуридин и 5-метил-цитидин (m5C). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает метокси-уридин (mo5U). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 5-метокси-уридин (mo5U) и 5-метил-цитидин (m5C). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 2'-O-метил уридин. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 2'-O-метил-уридин и 5-метил-цитидин (m5C). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает N6-метил-аденозин (m6A). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает N6-метил-аденозин (m6A) и 5-метил-цитидин (m5C).

[0457] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) единообразно модифицирован (например, полностью модифицирован, модифицирован по всей протяженности последовательности) конкретной модификацией. Например, полинуклеотид может быть единообразно модифицирован 5-метил-цитидином (m5C), что означает то, что все остатки цитозина в последовательности мРНК заменены 5-метила-цитидином (m5C). Аналогичным образом, полинуклеотид может быть единообразно модифицирован по любому типу нуклеозидного остатка, присутствующего в последовательности, путем замены модифицированным остатком, таким как любой из указанных выше.

[0458] В некоторых вариантах осуществления химически модифицированные нуклеозиды в открытой рамке считывания выбраны из группы, состоящей из уридина, аденина, цитозина, гуанина и их любой комбинации.

[0459] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным цитозином. Примеры нуклеиновых оснований и нуклеозидов, содержащих модифицированный цитозин, включают N4-ацетил-цитидин (ac4C), 5-метил-цитидин (m5C), 5-галоген-цитидин (например, 5-иод-цитидин), 5-гидроксиметил-цитидин (hm5C), 1-метил-псевдоизоцитидин, 2-тио-цитидин (s2C), 2-тио-5-метил-цитидин.

[0460] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным уридином. Пример нуклеиновых оснований и нуклеозидов, содержащих модифицированный уридин, включает 5-циано-уридин или 4'-тио-уридин.

[0461] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным аденином. Пример нуклеиновых оснований и нуклеозидов, содержащих модифицированный аденин, включает 7-деаза-аденин, 1-метил-аденозин (m1A), 2-метил-аденин (m2A), N6-метил-аденин (m6A) и 2,6-диаминопурин.

[0462] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным гуанином. Пример нуклеиновых оснований и нуклеозидов, содержащих модифицированный гуанин, включает инозин (I), 1-метил-инозин (m1I), виозин (imG), метилвиозин (mimG), 7-деаза-гуанозин, 7-циано-7-деаза-

гуанозин (preQ0), 7-аминометил-7-деаза-гуанозин (preQ1), 7-метил-гуанозин (m7G), 1-метил-гуанозин (m1G), 8-оксо-гуанозин, 7-метил-8-оксо-гуанозин.

[0463] В некоторых вариантах осуществления модифицированными по нуклеиновому основанию нуклеотидами в полинуклеотиде (например, РНК полинуклеотиде, таком как мРНК полинуклеотид) являются 5-метоксиуридином.

[0464] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает комбинацию по меньшей мере двух (например, 2, 3, 4 или больше) модифицированных нуклеиновых оснований.

[0465] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95% типа нуклеиновых оснований (например, урацила) в полинуклеотиде согласно описанию (например, мРНК полинуклеотиде, кодирующем полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B) являются модифицированными нуклеиновыми основаниями. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95% урацила в полинуклеотиде согласно настоящему описанию (например, мРНК полинуклеотиде, кодирующем полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B) является 5-метоксиурацилом.

[0466] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) включает 5-метоксиуридин (5mo5U) и 5-метил-цитидин (m5C).

[0467] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, РНК полинуклеотид, такой как мРНК полинуклеотид) единообразно модифицирован (например, полностью модифицирован, модифицирован по всей протяженности последовательности) конкретной модификацией. Например, полинуклеотид может быть единообразно модифицирован 5-метоксиуридином, что означает то, что по существу все остатки уридина в последовательности мРНК заменены 5-метоксиуридином. Аналогичным образом, полинуклеотид может быть единообразно модифицирован по любому типу нуклеозидного остатка, присутствующего в последовательности, путем замены модифицированным остатком, таким как любой из указанных выше.

[0468] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным цитозином.

[0469] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным урацилом. Пример нуклеиновых оснований и нуклеозидов, содержащих модифицированный урацил, включают 5-метоксиурацил.

[0470] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным аденином.

[0471] В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание является модифицированным гуанином.

[0472] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновых оснований сахар, скелет или их любая комбинация в открытой рамке считывания, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, химически модифицированы по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0473] В некоторых вариантах осуществления уридиновые нуклеозиды в открытой рамке считывания, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, химически модифицированы по меньшей мере на 10%, по

меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0474] В некоторых вариантах осуществления аденозиновые нуклеозиды в открытой рамке считывания, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, химически модифицированы по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0475] В некоторых вариантах осуществления цитидиновые нуклеозиды в открытой рамке считывания, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, химически модифицированы по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0476] В некоторых вариантах осуществления гуанозин нуклеозиды в открытой рамке считывания, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, химически модифицированы по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или на 100%.

[0477] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды могут включать любой полезный линкер между нуклеозидами, включая субъединичные и гетерологичные полипептидные линкеры, как раскрыто в другом месте в настоящем документе. Такие линкеры, включающие модификации скелета, которые могут применяться в композиции согласно настоящему описанию, включают, без ограничения перечисленными, следующие: 3'-алкилен-фосфонаты, 3'-амино-фосфорамидат, алкен-содержащие скелеты, аминоалкилфосфорамидаты, аминоалкилфосфотриэфиры, боранофосфаты, $-CH_2-O-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, хиральные фосфонаты, хиральные фосфотиоаты, формацетильные и тиоформацетильные скелеты, метиленовые (метилимино), метилен формацетильные и тиоформацетильные скелеты, метилениминовые и метиленгидразиновые скелеты, морфолиновые связи, $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, олигонуклеозиды с гетероатомной межнуклеозидной связью, фосфинаты, фосфорамидаты, фосфородитиоаты, фосфотиоатные межнуклеозидные связи, фосфотиоаты, фосфотриэфиры, ПНК, силоксановые скелеты, сульфаматные скелеты, сульфид сульфоксидные и сульфоновые скелеты, сульфонатные и сульфонамидные скелеты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и тионофосфорамидаты.

(ii) Модификации сахара

[0478] Модифицированные нуклеозиды и нуклеотиды (например, молекулы строительных блоков), которые могут быть включены в полинуклеотид (например, РНК или мРНК, как описано в настоящем документе), могут быть модифицированы на уровне сахара рибонуклеиновой кислоты. Например, 2'-гидроксильная группа (OH), может быть модифицирована или заменена различными заместителями. Примеры замен

в 2'-положении включают, без ограничения перечисленными: H, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил; необязательно замещенный C_{1-6} алкокси; необязательно замещенный C_{6-10} арилокси; необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил; необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкокси; необязательно замещенный C_{6-10} арилокси; необязательно замещенный C_{6-10} арил-C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный C_{1-12} (гетероциклил)окси; сахар (например, рибозу, пентозу или любой, описанный в настоящем документе); полиэтиленгликоль (ПЭГ), $-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$, где R является H или необязательно замещенным алкилом, и n является целым числом от 0 до 20 (например, от 0 до 4, от 0 до 8, от 0 до 10, от 0 до 16, от 1 до 4, от 1 до 8, от 1 до 10, от 1 до 16, от 1 до 20, от 2 до 4, от 2 до 8, от 2 до 10, от 2 до 16, от 2 до 20, от 4 до 8, от 4 до 10, от 4 до 16 и от 4 до 20); "запертые" нуклеиновые кислоты (LNA), в которых 2'-гидроксил связан C_{1-6} алкиленовым или C_{1-6} гетероалкиленовым мостиком с 4'-углеродом того же сахара рибозы, где примеры мостиков включают метиленовые, пропиленовые, эфирные или аминомостики; аминоалкил, как определено в настоящем документе; аминоалкокси, как определено в настоящем документе; амино, как определено в настоящем документе; и аминокислоту, как определено в настоящем документе

[0479] Обычно РНК включает сахарную группу рибозы, которая является 5-членным кольцом, содержащим кислород. Неограничивающие примеры модифицированных нуклеотидов включают замену кислорода в рибозе (например, S, Se или алкиленом, таким как метилен или этилен); добавление двойной связи (например, для замены рибозы циклопентенилом или циклогексенил); уменьшение кольца рибозы (например, с образованием 4-членного кольца циклобутана или оксетана); расширение кольца рибозы (например, с образованием 6- или 7-членного кольца, содержащего дополнительный атом углерода или гетероатом, такого как ангидрогексит, альтрит, маннит, циклогексанил, циклогексенил и морфолино, которые также имеют фосфорамидатный скелет); полициклические формы (например, трицикло; и "незапертые" формы, такие как гликольнуклеиновую кислоту (GNA) (например, R-GNA или S-GNA, в которых рибоза заменена гликолевыми группами, присоединенными к фосфодиэфирным связям), треозануклеиновую кислоту (TNA, в которой рибоза заменена α-L-треофуранозил-(3'→2')) и пептиднуклеиновая кислота (ПНК, в которой 2-амино-этил-глициновые связи заменяют рибозу и фосфодиэфирный скелет). Сахарная группа также может содержать один или более углеродов, которые обладают противоположной стереохимической конфигурацией по сравнению с соответствующим углеродом в рибозе. Таким образом, молекула полинуклеотида может включать нуклеотиды, содержащие, например, арабинозу в качестве сахара. Такие модификации сахаров описаны в публикациях международных заявок на патент WO2013052523 и WO2014093924, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

(iii) Комбинации модификаций

[0480] Полинуклеотиды согласно описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12A, полипептид IL12B и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, или их функциональный фрагмент или вариант) могут включать комбинацию модификаций сахара, нуклеинового основания и/или межнуклеозидной связи. Такие комбинации могут включать любые одну или более модификаций, описанных в настоящем документе.

[0481] Примеры модифицированных нуклеотидов и комбинаций модифицированных

нуклеотидов представлены ниже в **Таблице 5**. Комбинации модифицированных нуклеотидов могут использоваться для получения полинуклеотидов согласно описанию. Если не указано иное, модифицированные нуклеотиды могут полностью заменять природные нуклеотиды в полинуклеотидах согласно описанию. В качестве неограничивающего примера, природный нуклеотид уридин может быть заменен модифицированным нуклеозидом, описанным в настоящем документе. В другом неограничивающем примере природный нуклеотид уридин может быть частично заменен или замещен (например, приблизительно на 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99,9%) по меньшей мере одним из модифицированных нуклеозидов, раскрытых в настоящем документе. Любая комбинация основания/сахара или линкера может быть включена в полинуклеотиды согласно описанию, и такие модификации описаны в публикациях международных заявок на патент WO2013052523 и WO2014093924 и патентных публикациях США US20130115272 и US20150307542, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

Таблица 5. Комбинации

Урацил	Цитозин	Аденин	Гуанин
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	N4Ac-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Трифторметил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Гидроксиметил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Бром-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	N4Ac-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Трифторметил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Гидроксиметил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Бром-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	N4-Ac-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Иод-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Бром-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ

5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	Альфа-тио-АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	Альфа-тио-АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	Альфа-тио-ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	Альфа-тио-ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	N6-Ме-АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	N6-Ме-АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Этил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метокси-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Этинил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% 1-Метил-псевдо-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% 1-Метил-псевдо-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% 1-Метил-псевдо-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% 1-Метил-псевдо-УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% 1-Метил-псевдо-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% 1-Метил-псевдо-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% 1-Метил-псевдо-УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% 1-Метил-псевдо-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% 1-Метил-псевдо-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% 1-Метил-псевдо-	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ

УТФ			
25% 5-Метокси-УТФ+75% 1-Метил-псевдо-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% 1-Метил-псевдо-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% 1-Метил-псевдо-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% 1-Метил-псевдо-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% 1-Метил-псевдо-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	5-Метил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
50% 5-Метокси-УТФ+50% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ

75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	50% 5-Метил-ЦТФ+50% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Фтор-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Фенил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	N4-Bz-ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	ЦТФ	N6-Isopentenyl-АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	N4-Ac-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% N4-Ac-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% N4-Ac-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% N4-Ac-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% N4-Ac-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Гидроксиметил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Гидроксиметил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Гидроксиметил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Гидроксиметил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Гидроксиметил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	N4-Метил ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% N4-Метил ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% N4-Метил ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% N4-Метил ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% N4-Метил ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Трифторметил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Трифторметил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Трифторметил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Трифторметил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ

75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Трифторметил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Бром-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Бром-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Бром-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Бром-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Бром-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Иод-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Иод-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Иод-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Иод-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Иод-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Этил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Этил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Этил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Этил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Этил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Метокси-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Метокси-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Метокси-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Метокси-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Метокси-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Этинил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Этинил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Этинил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Этинил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Этинил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Псевдо-изо-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Псевдо-изо-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Псевдо-изо-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Псевдо-изо-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Псевдо-изо-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Формил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Формил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Формил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Формил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Формил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
5-Метокси-УТФ	5-Аминоаллил-ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	25% 5-Аминоаллил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
25% 5-Метокси-УТФ+75% УТФ	75% 5-Аминоаллил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	25% 5-Аминоаллил-ЦТФ+75% ЦТФ	АТФ	ГТФ
75% 5-Метокси-УТФ+25% УТФ	75% 5-Аминоаллил-ЦТФ+25% ЦТФ	АТФ	ГТФ

13. Нетранслируемые области (UTR)

[0482] Нетранслируемые области (UTR) являются участками нуклеиновой кислоты полинуклеотида перед старт-кодоном (5'UTR) и после стоп-кодона (3'UTR), которые не транслируются. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, рибонуклеиновая кислота (РНК), например, матричная РНК (мРНК)) согласно описанию, включающий открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12A и IL12B, также включает UTR (например, 5′UTR или ее функциональный фрагмент, 3′UTR или ее функциональный фрагмент или их комбинацию).

[0483] UTR может быть гомологичной или гетерологичной по отношению к кодирующей области в полинуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления UTR гомологична ORF, кодирующей полипептид IL12. В некоторых вариантах осуществления UTR гетерологична ORF, кодирующей полипептид IL12. В некоторых вариантах

осуществления полинуклеотид включает две или более 5′UTR или их функциональные фрагменты, каждый из которых имеет одинаковые или разные нуклеотидные последовательности. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает две или более 3′UTR или их функциональные фрагменты, каждый из которых имеет одинаковые или разные нуклеотидные последовательности.

[0484] В некоторых вариантах осуществления 5′UTR или ее функциональный фрагмент, 3' UTR или ее функциональный фрагмент или их любая комбинация оптимизированы по последовательности.

[0485] В некоторых вариантах осуществления 5′UTR или ее функциональный фрагмент, 3' UTR или ее функциональный фрагмент или их любая комбинация включают по меньшей мере одно химически модифицированное нуклеиновое основание, например, 5-метоксиурацил.

[0486] Области UTR могут обладать такими свойствами, которые обеспечивают регуляторную роль, например, увеличенную или уменьшенную стабильность, локализацию и/или эффективность трансляции. Полинуклеотид, включающий UTR, может быть введен в клетку, ткань или организм, при этом одно или более регуляторных свойств могут быть измерены при использовании стандартных методов. В некоторых вариантах осуществления функциональный фрагмент 5'UTR или 3'UTR включает одну или более регуляторных функций полноразмерных 5' или 3' UTR, соответственно.

[0487] Природные 5′UTR обладают свойствами, которые играют важную роль в инициации трансляции. Они несут такие сигнатуры, как последовательности Козак, которые, как общеизвестно, участвуют в процессе, посредством которого рибосома начинает трансляцию многих генов. Последовательности Козак содержат консенсус CCR(A/G)CCAUGG (SEQ ID NO: 232), где R является пурином (аденином или гуанином), за три основания перед старт-кодоном (AUG), после которого следует еще одно 'G'. Также области 5′UTR, как было известно, образуют вторичные структуры, которые участвуют в связывании фактора элонгации.

[0488] С помощью инженерии свойств, как правило, обнаруживаемых в активно экспрессируемых генах определенных целевых органов, можно повысить стабильность и продукцию белка полинуклеотида. Например, введение 5′UTR экспрессируемой в печени мРНК, такой как альбумина, сывороточного амилоида А, аполипопротеина А/В/Е, трансферрина, альфа-фетопротеина, эритропоэтина или фактора VIII, может повысить экспрессию полинуклеотидов в линиях клеток печени или в печени. Аналогичным образом, применение 5′UTR из другой тканеспецифичной мРНК для улучшения экспрессии в такой ткани возможно для мышечных (например, MyoD, миозин, миоглобин, миогенин, геркулин), для эндотелиальных клеток (например, Tie-1, CD36), для миелоидных клеток (например, C/EBP, AML1, Г-КСФ, ГМ-КСФ, CD11b, MSR, Fr-1, i-NOS), для лейкоцитов (например, CD45, CD18), для жировой ткани (например, CD36, GLUT4, ACRP30, адипонектин) и для эпителиальных клеток легких (например, SP-A/B/C/D).

[0489] В некоторых вариантах осуществления UTR выбраны из семейства транскриптов, белки которых обладают общей функцией, структурой, особенностью или свойством. Например, кодируемый полипептид может принадлежать к семейству белков (т.е. которые имеют по меньшей мере одну общую функцию, структуру, особенность, локализацию, происхождение или профиль экспрессии), которые экспрессируются в конкретной клетке, ткани или в определенное время в ходе развития. Области UTR из любого гена или мРНК могут быть заменены любой другой UTR из того же или другого семейства белков для создания нового полинуклеотида.

[0490] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR и 3'UTR могут быть гетерологичными. В некоторых вариантах осуществления 5'UTR может быть получена из другого вида, нежели 3'UTR. В некоторых вариантах осуществления, 3'UTR может быть получена из другого вида, нежели 5'UTR.

[0491] В находящейся во владении настоящего заявителя международной заявке на патент PCT/US2014/021522 (публикации WO/2014/164253, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки) предоставлен список примерных UTR, который может быть использоваться в полинуклеотиде согласно настоящему описанию в качестве фланкирующих областей ORF.

[0492] Примеры областей UTR согласно настоящей заявке включают, без ограничения перечисленными, одну или более 5′UTR и/или 3′UTR, полученных из последовательности нуклеиновой кислоты: глобина, такого как α- или β-глобин (например, глобин *Xenopus*, мыши, кролика или человека); сильного сигнала инициации трансляции Козак; CYBA (например, α-полипептида человеческого цитохрома b-245); альбумина (например, человеческого альбумина 7); HSD17B4 (гидроксистероид(17-β)дегидрогеназы); вируса (например, вируса гравировки табака (TEV), вируса венесуэльского энцефалита лошадей (ВВЭЛ), вируса денге, цитомегаловируса (ЦМВ) (например, предраннего 1 (IE1) ЦМВ), вируса гепатита (например, вируса гепатита В), вируса Синдбис или вируса PAV желтой карликовости ячменя); белка теплового шока (например, hsp70); фактора инициации трансляции (например, elF4G); переносчика глюкозы (например, hGLUT1 (переносчика глюкозы 1 человека)); актина (например, человеческого α или β-актина); GAPDH; тубулина; гистона; фермента цикла трикарбоновых кислот; топоизомеразы (например, 5′UTR гена TOP без 5' TOP мотива (олигопиримидиновый тракт)); рибосомного белка Large 32 (L32); рибосомного белка (например, человеческого или мышиного рибосомного белка, такого как, например, rps9); АТФ-синтазы (например, АТФ5А1 или β-мубъединицы митохондриальной H^+-АТФ-синтазы); гормона роста (например, бычьего (bGH) или человеческого (hGH)); фактора элонгации (например, фактора элонгации 1 α1 (EEF1A1)); марганец-супероксиддисмутазы (MnSOD); энхансерного фактора 2А миоцитов (MEF2A); β-F1-АТФазы, креатинкиназы, миоглобина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ); коллагена (например, коллагена I типа, альфа 2 (Col1A2), коллагена I тип, альфа 1 (Col1A1), коллагена VI типа, альфа 2 (Col6A2), коллагена VI типа, альфа 1 (Col6A1)); рибофорина (например, рибофорина I (RPNI)); рецептора липопротеинов низкой плотности-родственного белка (например, LRP1); кардиотрофин-подобного цитокинового фактора (например, Nnt1); кальретикулина (Calr); проколлаген-лизина, 2-оксоглутарат-5-диоксигеназы 1 (Plod1); и нуклеобиндина (например, Nucb1).

[0493] Другие примеры 5' и 3' UTR включают, без ограничения перечисленными, описанные в Kariko et al., Mol. Ther. 2008 16(11):1833-1840; Kariko et al., Mol. Ther. 2012 20(5):948-953; Kariko et al., Nucleic Acids Res. 2011 39(21):e142; Strong et al., Gene Therapy 1997 4:624-627; Hansson et al., J. Biol. Chem. 2015 290(9):5661-5672; Yu et al., Vaccine 2007 25(10):1701-1711; Cafri et al., Mol. Ther. 2015 23(8):1391-1400; Andries et al., Mol. Pharm. 2012 9(8):2136-2145; Crowley et al., Gene Ther. 2015 Jun 30, doi:10.1038/gt.2015.68; Ramunas et al., FASEB J. 2015 29(5):1930-1939; Wang et al., Curr. Gene Ther. 2015 15(4):428-435; Holtkamp et al., Blood 2006 108(13):4009-4017; Kormann et al., Nat. Biotechnol. 2011 29(2): 154-157; Poleganov et al., Hum. Gen. Ther. 2015 26(11):751-766; Warren et al., Cell Stem Cell 2010 7(5):618-630; Mandal and Rossi, Nat. Protoc. 2013 8(3):568-582; Holcik and Liebhaber, PNAS 1997 94(6):2410-2414; Ferizi et al., Lab Chip. 2015 15(17):3561-3571; Thess et al., Mol. Ther. 2015 23(9):1456-1464; Boros et al., PLoS One 2015 10(6):e0131141; Boros et al., J.

Photochem. Photobiol. B. 2013 129:93-99; Andries et al., J. Control. Release 2015 217:337-344; Zinckgraf et al., Vaccine 2003 21(15):1640-9; Garneau et al., J. Virol. 2008 82(2):880-892; Holden and Harris, Virology 2004 329(1):119-133; Chiu et al., J. Virol. 2005 79(13):8303-8315; Wang et al., EMBO J. 1997 16(13):4107-4116; Al-Zoghaibi et al., Gene 2007 391(1-2):130-9; Vivinus et al., Eur. J. Biochem. 2001 268(7):1908-1917; Gan and Rhoads, J. Biol. Chem. 1996 271(2): 623-626; Boado et al., J. Neurochem. 1996 67(4):1335-1343; Knirsch and Clerch, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000 272(1):164-168; Chung et al., Biochemistry 1998 37(46):16298-16306; Izquierdo and Cuevza, Biochem. J. 2000 346 Pt 3:849-855; Dwyer et al., J. Neurochem. 1996 66(2):449-458; Black et al., Mol. Cell. Biol. 1997 17(5):2756-2763; Izquierdo and Cuevza, Mol. Cell. Biol. 1997 17(9):5255-5268; US8278036; US8748089; US8835108; US9012219; US2010/0129877; US2011/0065103; US2011/0086904; US2012/0195936; US2014/020675; US2013/0195967; US2014/029490; US2014/0206753; WO2007/036366; WO2011/015347; WO2012/072096; WO2013/143555; WO2014/071963; WO2013/185067; WO2013/182623; WO2014/089486; WO2013/185069; WO2014/144196; WO2014/152659; 2014/152673; WO2014/152940; WO2014/152774; WO2014/153052; WO2014/152966, WO2014/152513; WO2015/101414; WO2015/101415; WO2015/062738; и WO2015/024667; содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0494] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR выбрана из группы, состоящей из 5'UTR β-глобина; 5′UTR, содержащей сильный сигнал инициации трансляции Козак; 5'UTR α-полипептида цитохрома b-245 (CYBA); 5'UTR гидроксистероид(17-β) дегидрогеназы (HSD17B4); 5'UTR вируса гравировки табака (TEV); 5'UTR вируса венесуэльского энцефалита лошадей (TEEB); 5' проксимальной открытой рамки считывания РНК, кодирующей неструктурные белки вируса краснухи (RV); 5'UTR вируса денге (DEN); 5'UTR белка теплового шока 70 (Hsp70); 5'UTR eIF4G; 5'UTR GLUT1; их функциональных фрагментов и любой комбинации.

[0495] В некоторых вариантах осуществления 3'UTR выбрана из группы, состоящей из 3'UTR β-глобина; 3'UTR CYBA; 3'UTR альбумина; 3'UTR гормона роста (GH); 3'UTR BEEB; 3'UTR вируса гепатита B (ВГВ); 3′UTR α-глобина; 3'UTR DEN; 3'UTR вируса PAV желтой карликовости ячменя (BYDV-PAV); 3'UTR фактора элонгации 1 α1 (EEF1A1); 3'UTR марганец-супероксиддисмутазы (MnSOD); 3'UTR β-субъединицы митохондриальной H(+)-АТФ-синтазы (β-мРНК); 3'UTR GLUT1; 3'UTR MEF2A; 3'UTR β-F1-АТФазы; их функциональных фрагментов и любой комбинации.

[0496] Другие примеры UTR включают, без ограничения перечисленными, одну или более UTR, включающих любую комбинацию UTR, раскрытых в заявке WO2014/164253, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки. В Таблице 21 предварительной заявки на патент США 61/775,509 и в Таблице 22 предварительной заявки на патент США 61/829,372, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки, показан список участков начала и конца областей 5'UTR и 3'UTR. В Таблице 21 каждая 5′UTR (5'-UTR-005-5'-UTR 68511) определяется своим началом и концом относительно нативного транскрипта или транскрипта дикого типа (гомологичного) (ENST; идентификатор, используемый в базе данных ENSEMBL).

[0497] Области UTR дикого типа, полученные из любого гена или мРНК, могут быть включены в полинуклеотиды согласно описанию. В некоторых вариантах осуществления UTR может быть изменена по сравнению с UTR дикого типа или нативной UTR, с получением варианта UTR, например, при изменении ориентации или местоположения UTR относительно ORF; или путем включения дополнительных нуклеотидов, делеции нуклеотидов, замены или транспозиции нуклеотидов. В некоторых вариантах

осуществления могут использоваться варианты 5' или 3' UTR, например, мутантные UTR дикого типа или их варианты, в которых один или более нуклеотидов добавлены в или удалены из концевого участка UTR.

[0498] Кроме того, одна или более синтетических UTR могут применяться в комбинации с одним или более несинтетическими UTR. См., например, публикацию Mandal and Rossi, Nat. Protoc. 2013 8(3):568-82, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки, а также последовательности, доступные по адресу www.addgene.org/Derrick_Rossi/, последний доступ 16 апреля 2016 года. Области UTR или их фрагменты могут быть расположены в той же ориентации, как и в транскрипте, из которого они были выбраны, или их ориентация или местоположение могут быть изменены. Следовательно, 5' и/или 3' UTR могут быть инвертированы, укорочены, удлинены или объединены с одними или более другими 5' UTR или 3' UTR.

[0499] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает множество UTR, например, двойные, тройные или четвертные 5'UTR или 3'UTR. Например, двойная UTR включает две копии одной и той же UTR, расположенные последовательно или по существу последовательно. Например, может использоваться двойная 3′UTR бета-глобина (см. US2010/0129877, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством отсылки).

[0500] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно описанию включают 5'UTR и/или 3'UTR, выбранные из любой из UTR, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления 5'UTR включает:

5′UTR-001 (левую UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 135);

5′UTR-002 (левую UTR)

(GGGAGATCAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 136);

5′UTR-003 (левую UTR)

(GGAATAAAAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTTTCACCATTTACGAACGATAGCAAC) (SEQ ID NO. 137);

5′UTR-004 (левую UTR)

(GGGAGACAAGCUUGGCAUUCCGGUACUGUUGGUAAAGCCACC) (SEQ ID NO. 138);

5′UTR-005 (левую UTR)

(GGGAGATCAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 139);

5′UTR-006 (левую UTR)

(GGAATAAAAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTTTCACCATTTACGAACGATAGCAAC) (SEQ ID NO. 140);

5′UTR-007 (левую UTR)

(GGGAGACAAGCUUGGCAUUCCGGUACUGUUGGUAAAGCCACC) (SEQ ID NO. 141);

5′UTR-008 (левую UTR)

(GGGAATTAACAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 142);

5′UTR-009 (левую UTR)

(GGGAAATTAGACAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 143);

5′UTR-010, левую

(GGGAAATAAGAGAGTAAAGAACAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 144);

5′UTR-011 (левую UTR)

(GGGAAAAAAGAGAGAAAAGAAGACTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 145);

5′UTR-012 (левую UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGATATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 146);

5′UTR-013 (левую UTR)

(GGGAAATAAGAGACAAAACAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 147);

5′UTR-014 (левую UTR)

(GGGAAATTAGAGAGTAAAGAACAGTAAGTAGAATTAAAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 148);

5′UTR-15 (левую UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAATAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 149);

5′UTR-016 (левую UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAAATTAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 150);

5′UTR-017 (левую UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATTTAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 151);

5′UTR-018 (левую UTR)

(TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 152);

142-3p 5′UTR-001 (левую UTR, включая miR142-3p)

(TGATAATAGTCCATAAAGTAGGAAACACTACAGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 153);

142-3p 5′UTR-002 (левую UTR, включая miR142-3p)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCTCCATAAAGTAGGAAACACTACACATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 154);

142-3p 5′UTR-003 (левую UTR, включая miR142-3p)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTCCATAAAGTAGGAAACACTACATGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 155);

142-3p 5′UTR-004 (левую UTR, включая miR142-3p)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGTCCATAAAGTAGGAAACACTACACCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 156);

142-3p 5′UTR-005 (левую UTR, включая miR142-3p)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCTCCATAAAGTAGGAAACACTACACTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 157);

142-3p 5′UTR-006 (левую UTR, включая miR142-3p)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCTCCATAAAGTAGGAAACACTACAGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 158); или

142-3p 5′UTR-007 (левую UTR, включая miR142-3p)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTTCCATAAAGTAGGAAACACTACACTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 159).

[0501] В некоторых вариантах осуществления 3′UTR включает:

3′UTR-001 (UTR креатинкиназы)

(GCGCCTGCCCACCTGCCACCGACTGCTGGAACCCAGCCAGTGGGAGGGCCTGGCC
CACCAGAGTCCTGCTCCCTCACTCCTCGCCCCGCCCCCTGTCCCAGAGTCCCACCTGGGGG
CTCTCTCCACCCTTCTCAGAGTTCCAGTTTCAACCAGAGTTCCAACCAATGGGCTCCATCC
TCTGGATTCTGGCCAATGAAATATCTCCCTGGCAGGGTCCTCTTCTTTTCCCAGAGCTCCA
CCCCAACCAGGAGCTCTAGTTAATGGAGAGCTCCCAGCACACTCGGAGCTTGTGCTTTGT
CTCCACGCAAAGCGATAAATAAAAGCATTGGTGGCCTTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAG
TAGGAAGTCTAGA) (SEQ ID NO. 160);

3′UTR-002 (UTR миоглобина)

(GCCCCTGCCGCTCCCACCCCCACCCATCTGGGCCCCGGGTTCAAGAGAGAGCGGG
GTCTGATCTCGTGTAGCCATATAGAGTTTGCTTCTGAGTGTCTGCTTTGTTTAGTAGAGGT
GGGCAGGAGGAGCTGAGGGGCTGGGGCTGGGGTGTTGAAGTTGGCTTTGCATGCCCAGC
GATGCGCCTCCCTGTGGGATGTCATCACCCTGGGAACCGGGAGTGGCCCTTGGCTCACTG
TGTTCTGCATGGTTTGGATCTGAATTAATTGTCCTTTCTTCTAAATCCCAACCGAACTTCTT
CCAACCTCCAAACTGGCTGTAACCCCAAATCCAAGCCATTAACTACACCTGACAGTAGCA
ATTGTCTGATTAATCACTGGCCCCTTGAAGACAGCAGAATGTCCCTTTGCAATGAGGAGG
AGATCTGGGCTGGGCGGGCCAGCTGGGGAAGCATTTGACTATCTGGAACTTGTGTGTGCC
TCCTCAGGTATGGCAGTGACTCACCTGGTTTTAATAAAACAACCTGCAACATCTCATGGTC
TTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGA) (SEQ ID NO. 161);

3′UTR-003 (UTR α-актина)

(ACACACTCCACCTCCAGCACGCGACTTCTCAGGACGACGAATCTTCTCAATGGGG
GGGCGGCTGAGCTCCAGCCACCCCGCAGTCACTTTCTTTGTAACAACTTCCGTTGCTGCCA
TCGTAAACTGACACAGTGTTTATAACGTGTACATACATTAACTTATTACCTCATTTTGTTA
TTTTTCGAAACAAAGCCCTGTGGAAGAAAATGGAAAACTTGAAGAAGCATTAAAGTCATT
CTGTTAAGCTGCGTAAATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGA) (SEQ ID
NO. 162);

3′UTR-004 (UTR альбумина)

(CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAA
GATCAAAAGCTTATTCATCTGTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAA
AAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGG
AAAGAATCTAATAGAGTGGTACAGCACTGTTATTTTTCAAAGATGTGTTGCTATCCTGAA
AATTCTGTAGGTTCTGTGGAAGTTCCAGTGTTCTCTCTTATTCCACTTCGGTAGAGGATTTC
TAGTTTCTTGTGGGCTAATTAAATAAATCATTAATACTCTTCTAATGGTCTTTGAATAAAG
CCTGAGTAGGAAGTCTAGA) (SEQ ID NO. 163);

3′UTR-005 (UTR α-глобин)

(GCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTG
TACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGGCGGCCGCTCGAGCATGCATCTAG

A) (SEQ ID NO. 164);

3′UTR-006 (UTR Г-КСФ)

(GCCAAGCCCTCCCCATCCCATGTATTTATCTCTATTTAATATTTATGTCTATTTAAG
CCTCATATTTAAAGACAGGGAAGAGCAGAACGGAGCCCCAGGCCTCTGTGTCCTTCCCTG
CATTTCTGAGTTTCATTCTCCTGCCTGTAGCAGTGAGAAAAAGCTCCTGTCCTCCCATCCC
CTGGACTGGGAGGTAGATAGGTAAATACCAAGTATTTATTACTATGACTGCTCCCCAGCC
CTGGCTCTGCAATGGGCACTGGGATGAGCCGCTGTGAGCCCCTGGTCCTGAGGGTCCCCA
CCTGGGACCCTTGAGAGTATCAGGTCTCCCACGTGGGAGACAAGAAATCCCTGTTTAATA
TTTAAACAGCAGTGTTCCCCATCTGGGTCCTTGCACCCCTCACTCTGGCCTCAGCCGACTG
CACAGCGGCCCCTGCATCCCCTTGGCTGTGAGGCCCCTGGACAAGCAGAGGTGGCCAGAG
CTGGGAGGCATGGCCCTGGGGTCCCACGAATTTGCTGGGGAATCTCGTTTTTCTTCTTAAG
ACTTTTGGGACATGGTTTGACTCCCGAACATCACCGACGCGTCTCCTGTTTTTCTGGGTGG
CCTCGGGACACCTGCCCTGCCCCCACGAGGGTCAGGACTGTGACTCTTTTTAGGGCCAGG
CAGGTGCCTGGACATTTGCCTTGCTGGACGGGGACTGGGGATGTGGGAGGGAGCAGACA
GGAGGAATCATGTCAGGCCTGTGTGTGAAAGGAAGCTCCACTGTCACCCTCCACCTCTTC
ACCCCCCACTCACCAGTGTCCCCTCCACTGTCACATTGTAACTGAACTTCAGGATAATAAA
GTGTTTGCCTCCATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGGCGGCCGCTCGAGCATGC
ATCTAGA) (SEQ ID NO. 165);

3′UTR-007 (Col1a2; UTR коллагена I типа, альфа 2)

(ACTCAATCTAAATTAAAAAAGAAAGAAATTTGAAAAAACTTTCTCTTTGCCATTTC
TTCTTCTTCTTTTTTAACTGAAAGCTGAATCCTTCCATTTCTTCTGCACATCTACTTGCTTA
AATTGTGGGCAAAAGAGAAAAAGAAGGATTGATCAGAGCATTGTGCAATACAGTTTCATT
AACTCCTTCCCCCGCTCCCCCAAAAATTTGAATTTTTTTTTCAACACTCTTACACCTGTTAT
GGAAAATGTCAACCTTTGTAAGAAAACCAAAATAAAAATTGAAAAATAAAAACCATAAA
CATTTGCACCACTTGTGGCTTTTGAATATCTTCCACAGAGGGAAGTTTAAAACCCAAACTT
CCAAAGGTTTAAACTACCTCAAAACACTTTCCCATGAGTGTGATCCACATTGTTAGGTGCT
GACCTAGACAGAGATGAACTGAGGTCCTTGTTTTGTTTTGTTCATAATACAAAGGTGCTAA
TTAATAGTATTTCAGATACTTGAAGAATGTTGATGGTGCTAGAAGAATTTGAGAAGAAAT
ACTCCTGTATTGAGTTGTATCGTGTGGTGTATTTTTTAAAAAATTTGATTTAGCATTCATAT
TTTCCATCTTATTCCCAATTAAAAGTATGCAGATTATTTGCCCAAATCTTCTTCAGATTCAG
CATTTGTTCTTTGCCAGTCTCATTTTCATCTTCTTCCATGGTTCCACAGAAGCTTTGTTTCTT
GGGCAAGCAGAAAAATTAAATTGTACCTATTTTGTATATGTGAGATGTTTAAATAAATTG
TGAAAAAAATGAAATAAAGCATGTTTGGTTTTCCAAAAGAACATAT) (SEQ ID NO. 166);

3′UTR-008 (Col6a2; UTR коллагена VI типа, альфа 2)

(CGCCGCCGCCCGGGCCCCGCAGTCGAGGGTCGTGAGCCCACCCCGTCCATGGTGC
TAAGCGGGCCCGGGTCCCACACGGCCAGCACCGCTGCTCACTCGGACGACGCCCTGGGCC

TGCACCTCTCCAGCTCCTCCCACGGGGTCCCCGTAGCCCCGGCCCCCGCCCAGCCC
CAGGTCTCCCCAGGCCCTCCGCAGGCTGCCCGGCCTCCCTCCCCCTGCAGCCATCCCAAG
GCTCCTGACCTACCTGGCCCCTGAGCTCTGGAGCAAGCCCTGACCCAATAAAGGCTTTGA
ACCCAT) (SEQ ID NO. 167);

3′UTR-009 (RPN1; UTR рибофорина I)

(GGGGCTAGAGCCCTCTCCGCACAGCGTGGAGACGGGGCAAGGAGGGGGGTTATT
AGGATTGGTGGTTTTGTTTTGCTTTGTTTAAAGCCGTGGGAAAATGGCACAACTTTACCTC
TGTGGGAGATGCAACACTGAGAGCCAAGGGGTGGGAGTTGGGATAATTTTTATATAAAA
GAAGTTTTTCCACTTTGAATTGCTAAAAGTGGCATTTTTCCTATGTGCAGTCACTCCTCTCA
TTTCTAAAATAGGGACGTGGCCAGGCACGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGG
GAGGCCGAGGCAGGCGGCTCACGAGGTCAGGAGATCGAGACTATCCTGGCTAACACGGT
AAAACCCTGTCTCTACTAAAAGTACAAAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGTGGGCACCTGTA
GTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAAGGCATGAATCCAAGAGGCAGAGCTT
GCAGTGAGCTGAGATCACGCCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGTGTTAAGACTCTGTC
TCAAATATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAAAATAAAGCGAGATGTT
GCCCTCAAA) (SEQ ID NO. 168);

3′UTR-010 (LRP1; UTR рецептор липопротеинов низкой плотности-родственного белка 1)

(GGCCCTGCCCCGTCGGACTGCCCCCAGAAAGCCTCCTGCCCCCTGCCAGTGAAGT
CCTTCAGTGAGCCCCTCCCCAGCCAGCCCTTCCCTGGCCCCGCCGGATGTATAAATGTAAA
AATGAAGGAATTACATTTTATATGTGAGCGAGCAAGCCGGCAAGCGAGCACAGTATTATT
TCTCCATCCCCTCCCTGCCTGCTCCTTGGCACCCCCATGCTGCCTTCAGGGAGACAGGCAG
GGAGGGCTTGGGGCTGCACCTCCTACCCTCCCACCAGAACGCACCCCACTGGGAGAGCTG
GTGGTGCAGCCTTCCCCTCCCTGTATAAGACACTTTGCCAAGGCTCTCCCCTCTCGCCCCA
TCCCTGCTTGCCCGCTCCCACAGCTTCCTGAGGGCTAATTCTGGGAAGGGAGAGTTCTTTG
CTGCCCCTGTCTGGAAGACGTGGCTCTGGGTGAGGTAGGCGGGAAAGGATGGAGTGTTTT
AGTTCTTGGGGGAGGCCACCCCAAACCCCAGCCCCAACTCCAGGGGCACCTATGAGATGG
CCATGCTCAACCCCCCTCCCAGACAGGCCCTCCCTGTCTCCAGGGCCCCCACCGAGGTTCC
CAGGGCTGGAGACTTCCTCTGGTAAACATTCCTCCAGCCTCCCCTCCCCTGGGGACGCCA
AGGAGGTGGGCCACACCCAGGAAGGGAAAGCGGGCAGCCCCGTTTTGGGGACGTGAACG
TTTTAATAATTTTTGCTGAATTCCTTTACAACTAAATAACACAGATATTGTTATAAATAAA
ATTGT) (SEQ ID NO. 169);

3′UTR-011 (Nnt1; UTR кардиотрофин-подобного цитокинового фактора 1)

(ATATTAAGGATCAAGCTGTTAGCTAATAATGCCACCTCTGCAGTTTTGGGAACAG
GCAAATAAAGTATCAGTATACATGGTGATGTACATCTGTAGCAAAGCTCTTGGAGAAAAT
GAAGACTGAAGAAAGCAAAGCAAAAACTGTATAGAGAGATTTTTCAAAAGCAGTAATCC

CTCAATTTTAAAAAAGGATTGAAAATTCTAAATGTCTTTCTGTGCATATTTTTTGTG
TTAGGAATCAAAAGTATTTTATAAAAGGAGAAAGAACAGCCTCATTTTAGATGTAGTCCT
GTTGGATTTTTTATGCCTCCTCAGTAACCAGAAATGTTTTAAAAAACTAAGTGTTTAGGAT
TTCAAGACAACATTATACATGGCTCTGAAATATCTGACACAATGTAAACATTGCAGGCAC
CTGCATTTTATGTTTTTTTTTTCAACAAATGTGACTAATTTGAAACTTTTATGAACTTCTGA
GCTGTCCCCTTGCAATTCAACCGCAGTTTGAATTAATCATATCAAATCAGTTTTAATTTTTT
AAATTGTACTTCAGAGTCTATATTTCAAGGGCACATTTTCTCACTACTATTTTAATACATT
AAAGGACTAAATAATCTTTCAGAGATGCTGGAAACAAATCATTTGCTTTATATGTTTCATT
AGAATACCAATGAAACATACAACTTGAAAATTAGTAATAGTATTTTTGAAGATCCCATTT
CTAATTGGAGATCTCTTTAATTTCGATCAACTTATAATGTGTAGTACTATATTAAGTGCAC
TTGAGTGGAATTCAACATTTGACTAATAAAATGAGTTCATCATGTTGGCAAGTGATGTGG
CAATTATCTCTGGTGACAAAAGAGTAAAATCAAATATTTCTGCCTGTTACAAATATCAAG
GAAGACCTGCTACTATGAAATAGATGACATTAATCTGTCTTCACTGTTTATAATACGGATG
GATTTTTTTTCAAATCAGTGTGTGTTTTGAGGTCTTATGTAATTGATGACATTTGAGAGAA
ATGGTGGCTTTTTTTAGCTACCTCTTTGTTCATTTAAGCACCAGTAAAGATCATGTCTTTTT
ATAGAAGTGTAGATTTTCTTTGTGACTTTGCTATCGTGCCTAAAGCTCTAAATATAGGTGA
ATGTGTGATGAATACTCAGATTATTTGTCTCTCTATATAATTAGTTTGGTACTAAGTTTCTC
AAAAAATTATTAACACATGAAAGACAATCTCTAAACCAGAAAAAGAAGTAGTACAAATT
TTGTTACTGTAATGCTCGCGTTTAGTGAGTTTAAAACACACAGTATCTTTTGGTTTTATAAT
CAGTTTCTATTTTGCTGTGCCTGAGATTAAGATCTGTGTATGTGTGTGTGTGTGTGTGC
GTTTGTGTGTTAAAGCAGAAAAGACTTTTTTAAAAGTTTTAAGTGATAAATGCAATTTGTT
AATTGATCTTAGATCACTAGTAAACTCAGGGCTGAATTATACCATGTATATTCTATTAGAA
GAAAGTAAACACCATCTTTATTCCTGCCCTTTTTCTTCTCTCAAAGTAGTTGTAGTTATATC
TAGAAAGAAGCAATTTTGATTTCTTGAAAAGGTAGTTCCTGCACTCAGTTTAAACTAAAA
ATAATCATACTTGGATTTTATTTATTTTTGTCATAGTAAAAATTTTAATTTATATATATTTT
TATTTAGTATTATCTTATTCTTTGCTATTTGCCAATCCTTTGTCATCAATTGTGTTAAATGA
ATTGAAAATTCATGCCCTGTTCATTTTATTTTACTTTATTGGTTAGGATATTTAAAGGATTT
TTGTATATATAATTTCTTAAATTAATATTCCAAAAGGTTAGTGGACTTAGATTATAAATTA
TGGCAAAAATCTAAAAACAACAAAAATGATTTTTATACATTCTATTTCATTATTCCTCTTT
TTCCAATAAGTCATACAATTGGTAGATATGACTTATTTTATTTTTGTATTATTCACTATATC
TTTATGATATTTAAGTATAAATAATTAAAAAAATTTATTGTACCTTATAGTCTGTCACCAA
AAAAAAAAAATTATCTGTAGGTAGTGAAATGCTAATGTTGATTTGTCTTTAAGGGCTTGTT
AACTATCCTTTATTTTCTCATTTGTCTTAAATTAGGAGTTTGTGTTTAAATTACTCATCTAA
GCAAAAAATGTATATAAATCCCATTACTGGGTATATACCCAAAGGATTATAAATCATGCT
GCTATAAAGACACATGCACACGTATGTTTATTGCAGCACTATTCACAATAGCAAAGACTT
GGAACCAACCCAAATGTCCATCAATGATAGACTTGATTAAGAAAATGTGCACATATACAC

CATGGAATACTATGCAGCCATAAAAAAGGATGAGTTCATGTCCTTTGTAGGGACAT
GGATAAAGCTGGAAACCATCATTCTGAGCAAACTATTGCAAGGACAGAAAACCAAACAC
TGCATGTTCTCACTCATAGGTGGGAATTGAACAATGAGAACACTTGGACACAAGGTGGGG
AACACCACACACCAGGGCCTGTCATGGGGTGGGGGGAGTGGGGAGGGATAGCATTAGGA
GATATACCTAATGTAAATGATGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACATGGCACATGTATA
CATATGTAGCAAACCTGCACGTTGTGCACATGTACCCTAGAACTTAAAGTATAATTAAAA
AAAAAAAGAAAACAGAAGCTATTTATAAAGAAGTTATTTGCTGAAATAAATGTGATCTTT
CCCATTAAAAAAATAAAGAAATTTTGGGGTAAAAAAACACAATATATTGTATTCTTGAAA
AATTCTAAGAGAGTGGATGTGAAGTGTTCTCACCACAAAAGTGATAACTAATTGAGGTAA
TGCACATATTAATTAGAAAGATTTTGTCATTCCACAATGTATATATACTTAAAAATATGTT
ATACACAATAAATACATACATTAAAAAATAAGTAAATGTA) (SEQ ID NO. 170);

3′UTR-012 (Col6a1; UTR коллагена VI типа, альфа 1)

(CCCACCCTGCACGCCGGCACCAAACCCTGTCCTCCCACCCCTCCCCACTCATCACT
AAACAGAGTAAAATGTGATGCGAATTTTCCCGACCAACCTGATTCGCTAGATTTTTTTTAA
GGAAAAGCTTGGAAAGCCAGGACACAACGCTGCTGCCTGCTTTGTGCAGGGTCCTCCGGG
GCTCAGCCCTGAGTTGGCATCACCTGCGCAGGGCCCTCTGGGGCTCAGCCCTGAGCTAGT
GTCACCTGCACAGGGCCCTCTGAGGCTCAGCCCTGAGCTGGCGTCACCTGTGCAGGGCCC
TCTGGGGCTCAGCCCTGAGCTGGCCTCACCTGGGTTCCCCACCCCGGGCTCTCCTGCCCTG
CCCTCCTGCCCGCCCTCCCTCCTGCCTGCGCAGCTCCTTCCCTAGGCACCTCTGTGCTGCA
TCCCACCAGCCTGAGCAAGACGCCCTCTCGGGGCCTGTGCCGCACTAGCCTCCCTCTCCTC
TGTCCCCATAGCTGGTTTTTCCCACCAATCCTCACCTAACAGTTACTTTACAATTAAACTC
AAAGCAAGCTCTTCTCCTCAGCTTGGGGCAGCCATTGGCCTCTGTCTCGTTTTGGGAAACC
AAGGTCAGGAGGCCGTTGCAGACATAAATCTCGGCGACTCGGCCCCGTCTCCTGAGGGTC
CTGCTGGTGACCGGCCTGGACCTTGGCCCTACAGCCCTGGAGGCCGCTGCTGACCAGCAC
TGACCCCGACCTCAGAGAGTACTCGCAGGGGCGCTGGCTGCACTCAAGACCCTCGAGATT
AACGGTGCTAACCCCGTCTGCTCCTCCCTCCCGCAGAGACTGGGGCCTGGACTGGACATG
AGAGCCCCTTGGTGCCACAGAGGGCTGTGTCTTACTAGAAACAACGCAAACCTCTCCTTC
CTCAGAATAGTGATGTGTTCGACGTTTTATCAAAGGCCCCCTTTCTATGTTCATGTTAGTTT
TGCTCCTTCTGTGTTTTTTTCTGAACCATATCCATGTTGCTGACTTTTCCAAATAAAGGTTT
TCACTCCTCTC) (SEQ ID NO. 171);

3′UTR-013 (Calr; UTR кальретикулина)

(AGAGGCCTGCCTCCAGGGCTGGACTGAGGCCTGAGCGCTCCTGCCGCAGAGCTGG
CCGCGCCAAATAATGTCTCTGTGAGACTCGAGAACTTTCATTTTTTTCCAGGCTGGTTCGG
ATTTGGGGTGGATTTTGGTTTTGTTCCCCTCCTCCACTCTCCCCCACCCCCTCCCCGCCCTT
TTTTTTTTTTTTTTTTAAACTGGTATTTTATCTTTGATTCTCCTTCAGCCCTCACCCCTGGTT
CTCATCTTTCTTGATCAACATCTTTTCTTGCCTCTGTCCCCTTCTCTCATCTCTTAGCTCCCC

TCCAACCTGGGGGGCAGTGGTGTGGAGAAGCCACAGGCCTGAGATTTCATCTGCTC
TCCTTCCTGGAGCCCAGAGGAGGGCAGCAGAAGGGGGTGGTGTCTCCAACCCCCCAGCAC
TGAGGAAGAACGGGGCTCTTCTCATTTCACCCCTCCCTTTCTCCCCTGCCCCCAGGACTGG
GCCACTTCTGGGTGGGGCAGTGGGTCCCAGATTGGCTCACACTGAGAATGTAAGAACTAC
AAACAAAATTTCTATTAAATTAAATTTTGTGTCTCC) (SEQ ID NO. 172);

3′UTR-014 (Col1a1; UTR коллагена I типа, альфа 1)

(CTCCCTCCATCCCAACCTGGCTCCCTCCCACCCAACCAACTTTCCCCCCAACCCGG
AAACAGACAAGCAACCCAAACTGAACCCCCTCAAAAGCCAAAAAATGGGAGACAATTTC
ACATGGACTTTGGAAAATATTTTTTTCCTTTGCATTCATCTCTCAAACTTAGTTTTTATCTT
TGACCAACCGAACATGACCAAAAACCAAAAGTGCATTCAACCTTACCAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAGAATAAATAAATAACTTTTTAAAAAAGGAAGCTTGGTCCACTTGCTTGAAGAC
CCATGCGGGGGTAAGTCCCTTTCTGCCCGTTGGGCTTATGAAACCCCAATGCTGCCCTTTC
TGCTCCTTTCTCCACACCCCCCTTGGGGCCTCCCCTCCACTCCTTCCCAAATCTGTCTCCCC
AGAAGACACAGGAAACAATGTATTGTCTGCCCAGCAATCAAAGGCAATGCTCAAACACC
CAAGTGGCCCCCACCCTCAGCCCGCTCCTGCCCGCCCAGCACCCCCAGGCCCTGGGGGGAC
CTGGGGTTCTCAGACTGCCAAAGAAGCCTTGCCATCTGGCGCTCCCATGGCTCTTGCAAC
ATCTCCCCTTCGTTTTTGAGGGGGTCATGCCGGGGGAGCCACCAGCCCCTCACTGGGTTCG
GAGGAGAGTCAGGAAGGGCCACGACAAAGCAGAAACATCGGATTTGGGGAACGCGTGTC
AATCCCTTGTGCCGCAGGGCTGGGCGGGAGAGACTGTTCTGTTCCTTGTGTAACTGTGTTG
CTGAAAGACTACCTCGTTCTTGTCTTGATGTGTCACCGGGGCAACTGCCTGGGGGCGGGG
ATGGGGGCAGGGTGGAAGCGGCTCCCCATTTTATACCAAAGGTGCTACATCTATGTGATG
GGTGGGGTGGGGAGGGAATCACTGGTGCTATAGAAATTGAGATGCCCCCCCAGGCCAGC
AAATGTTCCTTTTTGTTCAAAGTCTATTTTTATTCCTTGATATTTTTCTTTTTTTTTTTTTTT
TTTGTGGATGGGGACTTGTGAATTTTTCTAAAGGTGCTATTTAACATGGGAGGAGAGCGT
GTGCGGCTCCAGCCCAGCCCGCTGCTCACTTTCCACCCTCTCTCCACCTGCCTCTGGCTTC
TCAGGCCTCTGCTCTCCGACCTCTCTCCTCTGAAACCCTCCTCCACAGCTGCAGCCCATCC
TCCCGGCTCCCTCCTAGTCTGTCCTGCGTCCTCTGTCCCCGGGTTTCAGAGACAACTTCCC
AAAGCACAAAGCAGTTTTTCCCCCTAGGGGTGGGAGGAAGCAAAAGACTCTGTACCTATT
TTGTATGTGTATAATAATTTGAGATGTTTTTAATTATTTTGATTGCTGGAATAAAGCATGT
GGAAATGACCCAAACATAATCCGCAGTGGCCTCCTAATTTCCTTCTTTGGAGTTGGGGGA
GGGGTAGACATGGGGAAGGGGCTTTGGGGTGATGGGCTTGCCTTCCATTCCTGCCCTTTC
CCTCCCCACTATTCTCTTCTAGATCCCTCCATAACCCCACTCCCCTTTCTCTCACCCTTCTT
ATACCGCAAACCTTTCTACTTCCTCTTTCATTTTCTATTCTTGCAATTTCCTTGCACCTTTTC
CAAATCCTCTTCTCCCCTGCAATACCATACAGGCAATCCACGTGCACAACACACACACAC
ACTCTTCACATCTGGGGTTGTCCAAACCTCATACCCACTCCCCTTCAAGCCCATCCACTCT
CCACCCCCTGGATGCCCTGCACTTGGTGGCGGTGGGATGCTCATGGATACTGGGAGGGTG

AGGGGAGTGGAACCCGTGAGGAGGACCTGGGGGCCTCTCCTTGAACTGACATGAA
GGGTCATCTGGCCTCTGCTCCCTTCTCACCCACGCTGACCTCCTGCCGAAGGAGCAACGCA
ACAGGAGAGGGGTCTGCTGAGCCTGGCGAGGGTCTGGGAGGGACCAGGAGGAAGGCGTG
CTCCCTGCTCGCTGTCCTGGCCCTGGGGGAGTGAGGGAGACAGACACCTGGGAGAGCTGT
GGGGAAGGCACTCGCACCGTGCTCTTGGGAAGGAAGGAGACCTGGCCCTGCTCACCACG
GACTGGGTGCCTCGACCTCCTGAATCCCCAGAACACAACCCCCCTGGGCTGGGGTGGTCT
GGGGAACCATCGTGCCCCCGCCTCCCGCCTACTCCTTTTTAAGCTT) (SEQ ID NO. 173);

3′UTR-015 (Plod1; UTR проколлаген-лизина, 2-оксоглутарат-5-диоксигеназы 1)

(TTGGCCAGGCCTGACCCTCTTGGACCTTTCTTCTTTGCCGACAACCACTGCCCAGC
AGCCTCTGGGACCTCGGGGTCCCAGGGAACCCAGTCCAGCCTCCTGGCTGTTGACTTCCC
ATTGCTCTTGGAGCCACCAATCAAAGAGATTCAAAGAGATTCCTGCAGGCCAGAGGCGGA
ACACACCTTTATGGCTGGGGCTCTCCGTGGTGTTCTGGACCCAGCCCCTGGAGACACCATT
CACTTTTACTGCTTTGTAGTGACTCGTGCTCTCCAACCTGTCTTCCTGAAAAACCAAGGCC
CCCTTCCCCCACCTCTTCCATGGGGTGAGACTTGAGCAGAACAGGGGCTTCCCCAAGTTG
CCCAGAAAGACTGTCTGGGTGAGAAGCCATGGCCAGAGCTTCTCCCAGGCACAGGTGTTG
CACCAGGGACTTCTGCTTCAAGTTTTGGGGTAAAGACACCTGGATCAGACTCCAAGGGCT
GCCCTGAGTCTGGGACTTCTGCCTCCATGGCTGGTCATGAGAGCAAACCGTAGTCCCCTG
GAGACAGCGACTCCAGAGAACCTCTTGGGAGACAGAAGAGGCATCTGTGCACAGCTCGA
TCTTCTACTTGCCTGTGGGGAGGGGAGTGACAGGTCCACACACCACACTGGGTCACCCTG
TCCTGGATGCCTCTGAAGAGAGGGACAGACCGTCAGAAACTGGAGAGTTTCTATTAAAGG
TCATTTAAACCA) (SEQ ID NO. 174);

3′UTR-016 (Nucb1; UTR нуклеобиндина 1)

(TCCTCCGGGACCCCAGCCCTCAGGATTCCTGATGCTCCAAGGCGACTGATGGGCG
CTGGATGAAGTGGCACAGTCAGCTTCCCTGGGGGCTGGTGTCATGTTGGGCTCCTGGGGC
GGGGGCACGGCCTGGCATTTCACGCATTGCTGCCACCCCAGGTCCACCTGTCTCCACTTTC
ACAGCCTCCAAGTCTGTGGCTCTTCCCTTCTGTCCTCCGAGGGGCTTGCCTTCTCTCGTGTC
CAGTGAGGTGCTCAGTGATCGGCTTAACTTAGAGAAGCCCGCCCCCTCCCCTTCTCCGTCT
GTCCCAAGAGGGTCTGCTCTGAGCCTGCGTTCCTAGGTGGCTCGGCCTCAGCTGCCTGGGT
TGTGGCCGCCCTAGCATCCTGTATGCCCACAGCTACTGGAATCCCCGCTGCTGCTCCGGGC
CAAGCTTCTGGTTGATTAATGAGGGCATGGGGTGGTCCCTCAAGACCTTCCCCTACCTTTT
GTGGAACCAGTGATGCCTCAAAGACAGTGTCCCCTCCACAGCTGGGTGCCAGGGGCAGG
GGATCCTCAGTATAGCCGGTGAACCCTGATACCAGGAGCCTGGGCCTCCCTGAACCCCTG
GCTTCCAGCCATCTCATCGCCAGCCTCCTCCTGGACCTCTTGGCCCCCAGCCCCTTCCCCA
CACAGCCCCAGAAGGGTCCCAGAGCTGACCCCACTCCAGGACCTAGGCCCAGCCCCTCAG
CCTCATCTGGAGCCCCTGAAGACCAGTCCCACCCACCTTTCTGGCCTCATCTGACACTGCT
CCGCATCCTGCTGTGTGTCCTGTTCCATGTTCCGGTTCCATCCAAATACACTTTCTGGAAC

AAA) (SEQ ID NO. 175);

3′UTR-017 (α-глобин)

(GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCT CCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 176); или

3′UTR-018

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCA GCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCG GC) (SEQ ID NO. 177).

[0502] В некоторых вариантах осуществления последовательность 5'UTR и/или 3'UTR согласно описанию включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей 5'UTR, включающих любую из последовательностей 5'UTR, раскрытых в настоящем документе, и/или последовательностей 3'UTR, которые включают любую из последовательностей 3'UTR, раскрытых в настоящем документе, и их любую комбинацию.

[0503] В некоторых вариантах осуществления последовательности 3'UTR включают один или более участков связывания мкРНК, например, участки связывания miR-122 или любые другие гетерологичные нуклеотидные последовательности в них, без нарушения функции 3' UTR. Некоторые примеры последовательностей 3'UTR, включающих участок связывания мкРНК, перечислены в **Таблице 6**. В некоторых вариантах осуществления последовательности 3'UTR включают нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 238-240. В некоторых вариантах осуществления последовательности 3'UTR включают нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентична SEQ ID NO: 238. В некоторых вариантах осуществления последовательности 3'UTR включают нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99%

или приблизительно на 100% идентична SEQ ID NO: 239. В некоторых вариантах осуществления последовательности 3'UTR включают нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентична SEQ ID NO: 240.

Таблица 6. Примеры 3′ UTR с участками связывания мкРНК

3′ UTR идентификатор/ мкРНК BS	Название/ описание	Последовательность	SEQ ID NO.
3UTR-018+участок связывания miR-122-5p	Правая UTR	UAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCC AUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCC CCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCA CCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUC ACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAA GUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 238
3UTR-018+участок связывания miR-122-3p	Правая UTR	UAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCC AUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCC CCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCA CCCGUACCCCCCUAUUUAGUGUGAU AAUGGCGUUGUGGUCUUUGAAUAA AGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 239
3UTR-019+участок связывания miR-122	Правая UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUG GCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCC UCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCCAAACACCAU UGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAA UAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 240

*участок связывания мкРНК выделен рамкой или подчеркнут.

[0504] Полинуклеотиды согласно описанию могут включать комбинации свойств. Например, ORF может быть фланкирована 5′UTR, которая включает сильный сигнал инициации трансляции Козак, и/или 3′UTR, включающую олиго(dT) последовательность для матричного присоединения поли-А хвоста. 5′UTR может включать первый полинуклеотидный фрагмент и второй полинуклеотидный фрагмент из той же и/или другой UTR (см., например, US2010/0293625, полностью включенный в настоящий документ посредством отсылки).

[0505] Также настоящее описание охватывает включение структурированных UTR. При использовании в настоящем документе "структурированные UTR" включают повторяющиеся или чередующиеся структуры, такие как ABABAB или AABBAABBAABB, или ABCABCABC, или их варианты, повторяющиеся один, два или более 3 раз. В этих структурах каждая буква A, B или C обозначает разные UTR последовательности нуклеиновых кислот.

[0506] Другие не UTR последовательности могут использоваться в качестве областей или субобластей в полинуклеотидах согласно описанию. Например, интроны или фрагменты последовательностей интронов могут быть включены в полинуклеотиды

согласно описанию. Включение интронных последовательностей может увеличить продукцию белка, а также уровни экспрессии полинуклеотида. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает участок внутренней посадки рибосомы (IRES) вместо или в дополнение к UTR (см., например, публикацию Yakubov et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010 394(1):189-193, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает 5' и/или 3' последовательности, связанные с 5'- и/или 3'-концами геномной РНК вируса краснухи (RV), соответственно, или их делеционные производные, включающие 5' проксимальную открытую рамку считывания РНК RV, кодирующую неструктурные белки (например, см. публикацию Pogue et al., J. Virol. 67(12):7106-7117, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). Последовательности вирусных капсидов также могут использоваться в качестве энхансера трансляции, например, 5' фрагмент последовательности капсида (например, капсидных РНК вируса леса Семлики и вируса Синдбис, как описано в публикациях Sjöberg et al., Biotechnology (NY) 1994 12 (11):1127-1131, и Frolov and Schlesinger J. Virol. 1996 70(2):1182-1190, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает IRES вместо 5'UTR последовательности. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает ORF и последовательность вирусного капсида. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает синтетическую 5'UTR в комбинации с несинтетической 3'UTR.

[0507] В некоторых вариантах осуществления UTR также может включать по меньшей мере один полинуклеотид энхансера трансляции, элемент энхансера трансляции или элементы энхансеров трансляции (в совокупности "TEE", которые относятся к последовательностям нуклеиновой кислоты, которые увеличивают количество полипептида или белка, синтезируемого с полинуклеотида). В качестве неограничивающего примера, TEE может включать элементы, описанные в публикации US2009/0226470, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки, а также другие, известные в уровне техники. В качестве неограничивающего примера, TEE может быть расположен между промотором транскрипции и старт-кодоном. В некоторых вариантах осуществления 5'UTR включает TEE.

[0508] В одном аспекте TEE является консервативным элементом в UTR, который может индуцировать трансляционную активность нуклеиновой кислоты, такую как, без ограничения перечисленными, кэп-зависимая или кэп-независимая трансляция. Сохранение таких последовательностей было показано у 14 видов, в том числе людей. См., например, публикацию Panek et al., "An evolutionary conserved pattern of 18S rRNA sequence complementarity to mRNA 5′UTRs and its implications for eukaryotic gene translation regulation", Nucleic Acids Research 2013, doi:10.1093/nar/gkt548, полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки.

[0509] В одном неограничивающем примере TEE включает последовательность TEE в 5'-лидерной последовательности гомеодоменного белка Gtx. См. публикацию Chappell et al., PNAS 2004 101:9590-9594, полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки.

[0510] В другом неограничивающем примере TEE включает TEE, содержащую одну или более последовательностей SEQ ID NO: 1-35 из US2009/0226470, US2013/0177581 и WO2009/075886; SEQ ID NO: 1-5 и 7-645 из WO2012/009644; и SEQ ID NO: 1 из WO1999/024595, US6310197 и US6849405; содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0511] В некоторых вариантах осуществления TEE является участок внутренней посадки рибосомы (IRES), HCV-IRES или элемент IRES, такие как, без ограничения перечисленными, описанные в: US7468275, US2007/0048776, US2011/0124100, WO2007/025008 и WO2001/055369; содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки. Элементы IRES могут включать, без ограничения перечисленными, последовательности Gtx (например, Gtx9-nt, Gtx8-nt, Gtx7-nt), как описано в Chappell et al., PNAS 2004 101:9590-9594, Zhou et al., PNAS 2005 102:6273-6278, US2007/0048776, US2011/0124100 и WO2007/025008; содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0512] "Полинуклеотид энхансера трансляции" или "полинуклеотидная последовательность энхансера трансляции" относятся к полинуклеотиду, который включает один или более TEE, представленных в настоящем документе и/или известных в уровне техники (см. например, US6310197, US6849405, US7456273, US7183395, US2009/0226470, US2007/0048776, US2011/0124100, US2009/0093049, US2013/0177581, WO2009/075886, WO2007/025008, WO2012/009644, WO2001/055371, WO1999/024595, EP2610341A1 и EP2610340A1; содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки), или их варианты, гомологи или функциональные производные. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает одну или множество копий TEE. TEE в полинуклеотиде энхансера трансляции может быть организован в одной или более сегментах последовательности. Сегмент последовательности может нести один или более TEE, представленных в настоящем документе, при этом каждый TEE будет присутствовать в одной или более копиях. В случае, когда множество сегментов последовательности присутствуют в полинуклеотиде энхансера трансляции, они могут быть гомогенными или гетерогенными. Таким образом, множество сегментов последовательности в полинуклеотиде энхансера трансляции могут нести идентичные или разные типы TEE, представленных в настоящем документе, идентичное или разное количество копий каждого TEE и/или идентичную или разную организацию TEE в каждом сегменте последовательности. В одном варианте осуществления полинуклеотид согласно описанию включает полинуклеотидную последовательность энхансера трансляции.

[0513] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR и/или 3'UTR полинуклеотида согласно описанию включает по меньшей мере один TEE или его часть, которые раскрыты в: WO1999/024595, WO2012/009644, WO2009/075886, WO2007/025008, WO1999/024595, WO2001/055371, EP2610341A1, EP2610340A1, US6310197, US6849405, US7456273, US7183395, US2009/0226470, US2011/0124100, US2007/0048776, US2009/0093049 или US2013/0177581, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0514] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR и/или 3'UTR полинуклеотида согласно описанию включает TEE, который по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентичен TEE, раскрытому в: US2009/0226470, US2007/0048776, US2013/0177581, US2011/0124100, WO1999/024595, WO2012/009644, WO2009/075886, WO2007/025008, EP2610341A1, EP2610340A1, US6310197,

US6849405, US7456273, US7183395, Chappell et al., PNAS 2004 101:9590-9594, Zhou et al., PNAS 2005 102:6273-6278, а также в Дополнительной Таблице 1 и Дополнительной Таблице 2 в Wellensiek et al., "Genome-wide profiling of human cap-independent translation-enhancing elements," Nature Methods 2013, DOI:10.1038/NMETH.2522; содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0515] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR и/или 3'UTR полинуклеотида согласно описанию включает TEE, который выбран из фрагмента длиной 5-30 нуклеотидов, фрагмента длиной 5-25 нуклеотидов, фрагмента длиной 5-20 нуклеотидов, фрагмента длиной 5-15 нуклеотидов или фрагмента длиной 5-10 нуклеотидов (включая фрагмент из 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 или 30 нуклеотидов) последовательности TEE, раскрытой в: US2009/0226470, US2007/0048776, US2013/0177581, US2011/0124100, WO1999/024595, WO2012/009644, WO2009/075886, WO2007/025008, EP2610341A1, EP2610340A1, US6310197, US6849405, US7456273, US7183395, Chappell et al., PNAS 2004 101:9590-9594, Zhou et al., PNAS 2005 102:6273-6278, и в Дополнительной Таблице 1 и Дополнительной Таблице 2 в Wellensiek et al., "Genome-wide profiling of human cap-independent translation-enhancing elements," Nature Methods 2013, DOI:10.1038/NMETH.2522.

[0516] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR и/или 3'UTR полинуклеотида согласно описанию включает TEE, который является элементом регуляции транскрипции, описанным в любом из US7456273, US7183395, US2009/0093049 и WO2001/055371, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки. Элементы регуляции транскрипции могут быть определены с помощью способов, известных в уровне техники, таких как, без ограничения, способы, описанные в US7456273, US7183395, US2009/0093049 и WO2001/055371.

[0517] В некоторых вариантах осуществления 5′UTR и/или 3'UTR, включающие по меньшей мере один TEE, описанный в настоящем документе, могут быть включены в моноцистронную последовательность, такую как, без ограничения перечисленными, векторную систему или вектор нуклеиновой кислоты. В качестве неограничивающих примеров, векторные системы и векторы нуклеиновой кислоты могут включать описанные в US7456273, US7183395, US2007/0048776, US2009/0093049, US2011/0124100, WO2007/025008 и WO2001/055371.

[0518] В некоторых вариантах осуществления 5′UTR и/или 3′UTR полинуклеотида согласно описанию включает TEE или его фрагмент, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления TEE в 3′UTR могут быть такими же и/или отличаться от TEE, расположенного в 5′UTR.

[0519] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR и/или 3'UTR полинуклеотида согласно описанию может включать по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18 по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55 или больше 60 последовательностей TEE. В одном варианте осуществления 5′UTR полинуклеотида согласно описанию может включать 1-60, 1-55, 1-50, 1-45, 1-40, 1-35, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 последовательность TEE. Последовательности TEE в 5′UTR полинуклеотида согласно описанию могут быть

одинаковыми или разными последовательностями TEE. Комбинация разных последовательностей TEE в 5′UTR полинуклеотида согласно описанию может включать комбинации, в которые включены больше одной копии любой из различных последовательностей TEE. Последовательности TEE могут находиться в упорядоченной структуре, такой как ABABAB или AABBAABBAABB, или ABCABCABC, или их варианты, повторяемой один, два, три или больше трех раз. В таких структурах каждая буква A, B или C обозначает определенную нуклеотидную последовательность TEE.

[0520] В некоторых вариантах осуществления TEE может быть определен с помощью способов, описанных в US2007/0048776, US2011/0124100, WO2007/025008, WO2012/009644, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0521] В некоторых вариантах осуществления 5′UTR и/или 3'UTR включает спейсер для разделения двух последовательностей TEE. В качестве неограничивающего примера, спейсер может быть спейсером из 15 нуклеотидов и/или другими спейсерами, известными в уровне техники. В качестве другого неограничивающего примера, 5′UTR и/или 3'UTR включает модуль из последовательности TEE-спейсера, повторяющийся по меньшей мере один раз, по меньшей мере два раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9 раз, по меньшей мере 10 раз или больше 10 раз в 5′UTR и/или 3'UTR, соответственно. В некоторых вариантах осуществления 5′UTR и/или 3'UTR включает модуль последовательности TEE-спейсера, повторяющийся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз.

[0522] В некоторых вариантах осуществления спейсер, разделяющий две последовательности TEE, может включать другие последовательности, известные в уровне техники, которые могут регулировать трансляцию полинуклеотида согласно описанию, например, последовательности miR, описанные в настоящем документе (например, участки связывания miR и miR затравки). В качестве неограничивающего примера, каждый спейсер, используемый для разделения двух последовательностей TEE, может включать разные последовательности miR или компонент последовательности miR (например, затравочную последовательность miR).

[0523] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает последовательность TEE и/или miR. В некоторых вариантах осуществления включение последовательности miR и/или последовательности TEE в полинуклеотид согласно описанию может изменить форму области стебель-петли, что может увеличить и/или уменьшить трансляцию. См., например, публикацию Kedde et al., Nature Cell Biology 2010 12(10):1014-20, полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки).

14. Участки связывания микроРНК (мкРНК)

[0524] Сенсорные последовательности включают, например, участки связывания микроРНК (мкРНК), участки связывания факторов транскрипции, структурированные последовательности мРНК и/или мотивы, искусственные участки связывания, сконструированные, чтобы действовать в качестве псевдорецепторов для эндогенных связывающих нуклеиновые кислоты молекул, и их комбинации. Неограничивающие примеры сенсорных последовательностей описаны в публикации US 2014/0200261, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0525] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, рибонуклеиновая кислота (РНК), например, матричная РНК (мРНК)) согласно описанию, включающий открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид

IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, дополнительно включает сенсорную последовательность. В некоторых вариантах осуществления сенсорная последовательность является участком связывания мкРНК.

[0526] мкРНК представляет собой некодирующую РНК длиной 19-25 нуклеотидов, которая связывается с полинуклеотидом и снижает экспрессию гена либо путем уменьшения стабильности, либо ингибирования трансляции полинуклеотида. Последовательность мкРНК включает "затравочную" область, т.е. последовательность в области положений 2-8 зрелой мкРНК. Затравочная мкРНК может включать положения 2-8 или 2-7 зрелой мкРНК. В некоторых вариантах осуществления затравочная мкРНК может включать 7 нуклеотидов (например, нуклеотиды 2-8 зрелой мкРНК), где комплементарный затравке участок в соответствующем участке связывания мкРНК фланкирован аденозином (А), расположенным напротив положения 1 мкРНК. В некоторых вариантах осуществления затравочная мкРНК может включать 6 нуклеотидов (например, нуклеотиды 2-7 зрелой мкРНК), где комплементарный затравке участок в соответствующем участке связывания мкРНК фланкирован аденозином (А), расположенным напротив положения 1 мкРНК. См., например, Grimson A, Farh KK, Johnston WK, Garrett-Engele P, Lim LP, Bartel DP; Mol Cell. 2007 Jul 6;27(1):91-105. Анализ профилей мкРНК в целевых клетках или тканях может быть проведен для определения присутствия или отсутствия мкРНК в клетках или тканях. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид (например, рибонуклеиновая кислота (РНК), например, матричная РНК (мРНК)) согласно описанию включает одну или более последовательностей-мишеней микроРНК, последовательностей микроРНК или микроРНК затравки. Такие последовательности могут соответствовать любой известной микроРНК, такой как микроРНК, описанные в патентной публикации США US2005/0261218 и патентной публикации США US2005/0059005, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0527] При использовании в настоящем документе термин "участок связывания микроРНК (мкРНК или miR)" относится к последовательности в полинуклеотиде, например в ДНК или в РНК транскрипте, в том числе в 5′UTR и/или 3′UTR, которая обладает достаточной комплементарностью ко всей или области мкРНК, для взаимодействия, ассоциации или связывания с мкРНК. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию, включающий ORF, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A, и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, дополнительно включает участок связывания мкРНК. В примерах осуществления 5'UTR и/или 3'UTR области полинуклеотида (например, рибонуклеиновой кислоты (РНК), например, матричной РНК (мРНК)) включают участок связывания мкРНК.

[0528] Участок связывания мкРНК, обладающий достаточной комплементарностью к мкРНК, относится к степени комплементарности, достаточной для обеспечения мкРНК-опосредованной регуляции полинуклеотида, например, мкРНК-опосредованной репрессии трансляции или деградации полинуклеотида. В примерных аспектах описания участок связывания мкРНК, обладающий достаточной комплементарностью к мкРНК, относится к степени комплементарности, достаточной для обеспечения мкРНК-опосредованной деградации полинуклеотида, например, опосредованного мкРНК-направляемым РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепления мРНК. Участок связывания мкРНК может обладать комплементарностью, например, к последовательности мкРНК длиной 19-25 нуклеотидов, к последовательности мкРНК длиной 19-23 нуклеотида или последовательности мкРНК длиной 22 нуклеотида. Участок связывания мкРНК может быть комплементарен только фрагменту мкРНК,

например, фрагменту длиной меньше 1, 2, 3 или 4 нуклеотидов полноразмерной из природной последовательности мкРНК. Полная комплементарность (например, полная комплементарность на всем протяжении или на протяжении значительной части природной мкРНК) предпочтительна, когда требуемой регуляцией является деградация мРНК.

[0529] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК включает последовательность, которая обладает комплементарностью (например, частичной или полной комплементарностью) с затравочной последовательностью мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК включает последовательность, которая обладает полной комплементарностью с затравочной последовательностью мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК включает последовательность, которая обладает комплементарностью (например, частичной или полной комплементарностью) с последовательностью мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК включает последовательность, которая обладает полной комплементарностью с последовательностью мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК обладает полной комплементарностью с последовательностью мкРНК, за исключением замены 1, 2 или 3 нуклеотидов, концевых присоединений и/или усечений.

[0530] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК имеет такую же длину, что и соответствующая мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК на один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать нуклеотидов короче, чем соответствующая мкРНК на 5'-конце и/или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК на два нуклеотида короче, чем соответствующая микроРНК на 5'-конце и/или 3'-конце. Участки связывания мкРНК, которые короче, чем соответствующие мкРНК, все еще способны вызывать деградацию мРНК, включающей один или более участков связывания мкРНК, или препятствовать трансляции мРНК.

[0531] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК связывается с соответствующей зрелой мкРНК, которая является частью активного комплекса RISC, содержащего Dicer. В другом варианте осуществления связывание участка связывания мкРНК с соответствующей мкРНК в RISC вызывает деградацию мРНК, содержащей участок связывания мкРНК, или препятствует трансляции мРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК обладает достаточной комплементарностью с мкРНК, чтобы комплекс RISC, включающий мкРНК, расщеплял полинуклеотид, включающий участок связывания мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК обладает неполной комплементарностью, при этом комплекс RISC, включающий мкРНК, вызывает нестабильность полинуклеотида, включающего участок связывания мкРНК. В другом варианте осуществления участок связывания мкРНК обладает неполной комплементарностью, при этом комплекс RISC, включающий мкРНК, подавляет транскрипцию полинуклеотида, включающего участок связывания мкРНК.

[0532] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК.

[0533] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит по меньшей мере приблизительно десять, по меньшей мере приблизительно одиннадцать, по меньшей мере приблизительно двенадцать, по меньшей мере приблизительно

тринадцать, по меньшей мере приблизительно четырнадцать, по меньшей мере приблизительно пятнадцать, по меньшей мере приблизительно шестнадцать, по меньшей мере приблизительно семнадцать, по меньшей мере приблизительно восемнадцать, по меньшей мере приблизительно девятнадцать, по меньшей мере приблизительно двадцать или по меньшей мере приблизительно двадцать один последовательный нуклеотид, комплементарные по меньшей мере приблизительно десяти, по меньшей мере приблизительно одиннадцати, по меньшей мере приблизительно двенадцати, по меньшей мере приблизительно тринадцати, по меньшей мере приблизительно четырнадцати, по меньшей мере приблизительно пятнадцати, по меньшей мере приблизительно шестнадцати, по меньшей мере приблизительно семнадцати, по меньшей мере приблизительно восемнадцати, по меньшей мере приблизительно девятнадцати, по меньшей мере приблизительно двадцати или по меньшей мере приблизительно двадцати одному, соответственно, последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК.

[0534] При конструировании одного или более участков связывания мкРНК в полинуклеотиде согласно описанию, полинуклеотид может являться мишенью для деградации или сниженной трансляции при условии, что доступна рассматриваемая мкРНК. Это может уменьшить нецелевое действие при доставке полинуклеотида. Например, если полинуклеотид согласно описанию не предполагают доставлять в ткань или клетку, но он остается там, то мкРНК, присутствующая в ткани или клетке, может ингибировать экспрессию представляющего интерес гена, если один или множество участков связывания мкРНК были введены в 5′UTR и/или 3′UTR полинуклеотида.

[0535] С другой стороны участки связывания мкРНК могут быть удалены из полинуклеотидных последовательностей, в которых они присутствуют в природе, для увеличения экспрессии белка в определенных тканях. Например, участок связывания специфической мкРНК может быть удален из полинуклеотида для улучшения экспрессии белка в тканях или клетках, содержащих мкРНК.

[0536] В одном варианте осуществления полинуклеотид согласно описанию может включать по меньшей мере один мкРНК-связывающий участок в 5'UTR и/или 3′UTR, для направления цитотоксических или цитопротекторных терапевтических мРНК в определенные клетки, такие как, без ограничения перечисленными, нормальные и/или раковые клетки. В другом варианте осуществления полинуклеотид согласно описанию может включать два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или больше мкРНК-связывающих участков в 5'-UTR и/или 3'-UTR, для направления цитотоксических или цитопротекторных терапевтических мРНК в определенные клетки, такие как, без ограничения перечисленными, нормальные и/или раковые клетки.

[0537] Регуляция экспрессии в различных тканях может быть достигнута путем введения или удаления одного или более участков связывания мкРНК. Решение по удалению или введению участка связывания мкРНК может быть принято на основе профилей экспрессии мкРНК и/или определения их профиля при заболеваниях. Была описана идентификация мкРНК, участков связывания мкРНК, а также их характер экспрессии и роль в биологии (например, Bonauer et al., Curr Drug Targets 2010 11:943-949; Anand and Cheresh Curr Opin Hematol 2011 18:171-176; Contreras and Rao Leukemia 2012 26:404-413 (2011 Dec 20. doi: 10.1038/leu.2011.356); Bartel Cell 2009 136:215-233; Landgraf et al, Cell, 2007 129:1401-1414; Gentner and Naldini, Tissue Antigens. 2012 80:393-403 и все ссылки в них; каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки).

[0538] мкРНК и участки связывания мкРНК могут соответствовать любой известной

последовательности, включающей неограничивающие примеры, описанные в патентных публикациях США 2014/0200261, 2005/0261218 и 2005/0059005, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0539] Примеры тканей, в которых мкРНК, как известно, регулируют мРНК и, таким образом, экспрессию белка, включают, без ограничения перечисленными, печень (miR-122), мышцы (miR-133, miR-206, miR-208), эндотелиальные клетки (miR-17-92, miR-126), миелоидные клетки (miR-142-3p, miR-142-5p, miR-16, miR-21, miR-223, miR-24, miR-27), жировую ткань (let-7, miR-30c), сердце (miR-1d, miR 149), почку (miR-192, miR-194, miR-204) и эпителиальные клетки легких (let-7, miR-133, miR-126).

[0540] Некоторые микроРНК, например miR-122, представлены в нормальной ткани, но присутствуют на намного более низких уровнях в раковой или опухолевой ткани. Таким образом, введение последовательностей-мишеней микроРНК (т.е. участка связывания микроРНК) в полинуклеотиды, кодирующие полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A (например, в 3'UTR-подобную область или другую область), может эффективно превращать молекулу в мишень для деградации или снижения трансляции в нормальной ткани (в которой представлена микроРНК), обеспечивая высокий уровень трансляции в раковой или опухолевой ткани (в которой микроРНК присутствует на намного более низких уровнях). Это предоставляет подход к направленному воздействию на опухоль для способов и композиций согласно описанию.

[0541] Дополнительные примеры участков связывания мкРНК, которые могут применяться согласно настоящему описанию, включают иммуноцит-специфичные мкРНК, включающие, без ограничения перечисленными, hsa-let-7a-2-3p, hsa-let-7a-3p, hsa-7a-5p, hsa-let-7c, hsa-let-7e-3p, hsa-let-7e-5p, hsa-let-7g-3p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-3p, hsa-let-7i-5p, miR-10a-3p, miR-10a-5p, miR-1184, hsa-let-7f-1-3p, hsa-let-7f-2-5p, hsa-let-7f-5p, miR-125b-1-3p, miR-125b-2-3p, miR-125b-5p, miR-1279, miR-130a-3p, miR-130a-5p, miR-132-3p, miR-132-5p, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-143-3p, miR-143-5p, miR-146a-3p, miR-146a-5p, miR-146b-3p, miR-146b-5p, miR-147a, miR-147b, miR-148a-5p, miR-148a-3p, miR-150-3p, miR-150-5p, miR-151b, miR-155-3p, miR-155-5p, miR-15a-3p, miR-15a-5p, miR-15b-5p, miR-15b-3p, miR-16-1-3p, miR-16-2-3p, miR-16-5p, miR-17-5p, miR-181a-3p, miR-181a-5p, miR-181a-2-3p, miR-182-3p, miR-182-5p, miR-197-3p, miR-197-5p, miR-21-5p, miR-21-3p, miR-214-3p, miR-214-5p, miR-223-3p, miR-223-5p, miR-221-3p, miR-221-5p, miR-23b-3p, miR-23b-5p, miR-24-1-5p,miR-24-2-5p, miR-24-3p, miR-26a-1-3p, miR-26a-2-3p, miR-26a-5p, miR-26b-3p, miR-26b-5p, miR-27a-3p, miR-27a-5p, miR-27b-3p,miR-27b-5p, miR-28-3p, miR-28-5p, miR-2909, miR-29a-3p, miR-29a-5p, miR-29b-1-5p, miR-29b-2-5p, miR-29c-3p, miR-29c-5p,, miR-30e-3p, miR-30e-5p, miR-331-5p, miR-339-3p, miR-339-5p, miR-345-3p, miR-345-5p, miR-346, miR-34a-3p, miR-34a-5p,, miR-363-3p, miR-363-5p, miR-372, miR-377-3p, miR-377-5p, miR-493-3p, miR-493-5p, miR-542, miR-548b-5p, miR548c-5p, miR-548i, miR-548j, miR-548n, miR-574-3p, miR-598, miR-718, miR-935, miR-99a-3p, miR-99a-5p, miR-99b-3p и miR-99b-5p. Кроме того, новые мкРНК могут быть идентифицированы в иммунной клетке при гибридизации на микроматрицах и анализ с помощью микротома (например, Jima DD et al., Blood, 2010, 116:e118-e127; Vaz C et al., BMC Genomics, 2010, 11,288, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.)

[0542] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в печени, включают, без ограничения перечисленными, miR-107, miR-122-3p, miR-122-5p, miR-1228-3p, miR-1228-5p, miR-1249, miR-129-5p, miR-1303, miR-151a-3p, miR-151a-5p, miR-152, miR-194-3p, miR-194-5p, miR-199a-3p, miR-199a-5p, miR-199b-3p, miR-199b-5p, miR-296-5p, miR-557, miR-

581, miR-939-3p и miR-939-5p. Участки связывания мкРНК из любой печень-специфической мкРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в печени. Печень-специфические участки связывания мкРНК могут быть введены отдельно или также в комбинации с участками связывания мкРНК иммунной клетки (например, АПК) в полинуклеотид согласно описания.

[0543] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в легких, включают, без ограничения перечисленными, let-7a-2-3p, let-7a-3p, let-7a-5p, miR-126-3p, miR-126-5p, miR-127-3p, miR-127-5p, miR-130a-3p, miR-130a-5p, miR-130b-3p, miR-130b-5p, miR-133a, miR-133b, miR-134, miR-18a-3p, miR-18a-5p, miR-18b-3p, miR-18b-5p, miR-24-1-5p, miR-24-2-5p, miR-24-3p, miR-296-3p, miR-296-5p, miR-32-3p, miR-337-3p, miR-337-5p, miR-381-3p и miR-381-5p. Участки связывания мкРНК из любой специфической для легких мкРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в легких. Участки связывания мкРНК, специфической для легких, могут быть введены отдельно или также в комбинации с участками связывания мкРНК иммунной клетки (например, АПК) в полинуклеотид согласно описания.

[0544] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в сердце, включают, без ограничения перечисленными, miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-149-3p, miR-149-5p, miR-186-3p, miR-186-5p, miR-208a, miR-208b, miR-210, miR-296-3p, miR-320, miR-451a, miR-451b, miR-499a-3p, miR-499a-5p, miR-499b-3p, miR-499b-5p, miR-744-3p, miR-744-5p, miR-92b-3p и miR-92b-5p. Участки связывания мкРНК из любой сердцеспецифической микроРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в сердце. Участки связывания сердцеспецифических мкРНК могут быть введены отдельно или также в комбинации с участками связывания мкРНК иммунной клетки (например, АПК) в полинуклеотид согласно описания.

[0545] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в нервной системе, включают, без ограничения перечисленными, miR-124-5p, miR-125a-3p, miR-125a-5p, miR-125b-1-3p, miR-125b-2-3p, miR-125b-5p,miR-1271-3p, miR-1271-5p, miR-128, miR-132-5p, miR-135a-3p, miR-135a-5p, miR-135b-3p, miR-135b-5p, miR-137, miR-139-5p, miR-139-3p, miR-149-3p, miR-149-5p, miR-153, miR-181c-3p, miR-181c-5p, miR-183-3p, miR-183-5p, miR-190a, miR-190b, miR-212-3p, miR-212-5p, miR-219-1-3p, miR-219-2-3p, miR-23a-3p, miR-23a-5p,miR-30a-5p, miR-30b-3p, miR-30b-5p, miR-30c-1-3p, miR-30c-2-3p, miR-30c-5p, miR-30d-3p, miR-30d-5p, miR-329, miR-342-3p, miR-3665, miR-3666, miR-380-3p, miR-380-5p, miR-383, miR-410, miR-425-3p, miR-425-5p, miR-454-3p, miR-454-5p, miR-483, miR-510, miR-516a-3p, miR-548b-5p, miR-548c-5p, miR-571, miR-7-1-3p, miR-7-2-3p, miR-7-5p, miR-802, miR-922, miR-9-3p и miR-9-5p. МкРНК, представленные в нервной системе, дополнительно включают мкРНК, специфично экспрессирующиеся в нейронах, включающие, без ограничения перечисленными, miR-132-3p, miR-132-3p, miR-148b-3p, miR-148b-5p, miR-151a-3p, miR-151a-5p, miR-212-3p, miR-212-5p, miR-320b, miR-320e, miR-323a-3p, miR-323a-5p, miR-324-5p, miR-325, miR-326, miR-328, miR-922, и мкРНК, специфично экспрессирующиеся в глиальных клетках, включающие, без ограничения перечисленными, miR-1250, miR-219-1-3p, miR-219-2-3p, miR-219-5p, miR-23a-3p, miR-23a-5p, miR-3065-3p, miR-3065-5p, miR-30e-3p, miR-30e-5p, miR-32-5p, miR-338-5p и miR-657. Участки связывания мкРНК из любой ЦНС-специфической мкРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в нервной системе. Участки связывания мкРНК, специфических для нервной системы, могут быть введены отдельно или также в комбинации с участками

связывания мкРНК иммунной клетки (например, АПК) в полинуклеотид согласно описания.

[0546] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в поджелудочной железе, включают, без ограничения перечисленными, miR-105-3p, miR-105-5p, miR-184, miR-195-3p, miR-195-5p, miR-196a-3p, miR-196a-5p, miR-214-3p, miR-214-5p, miR-216a-3p, miR-216a-5p, miR-30a-3p, miR-33a-3p, miR-33a-5p, miR-375, miR-7-1-3p, miR-7-2-3p, miR-493-3p, miR-493-5p и miR-944. Участки связывания мкРНК из любой специфической для поджелудочной железы мкРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в поджелудочной железе. Участки связывания специфических для поджелудочной железы мкРНК могут быть введены отдельно или также в комбинации с участками связывания мкРНК иммунной клетки (например, АПК) в полинуклеотид согласно описания.

[0547] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в почке, включают, без ограничения перечисленными, miR-122-3p, miR-145-5p, miR-17-5p, miR-192-3p, miR-192-5p, miR-194-3p, miR-194-5p, miR-20a-3p, miR-20a-5p, miR-204-3p, miR-204-5p, miR-210, miR-216a-3p, miR-216a-5p, miR-296-3p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-30b-3p, miR-30b-5p, miR-30c-1-3p, miR-30c-2-3p, miR30c-5p, miR-324-3p, miR-335-3p, miR-335-5p, miR-363-3p, miR-363-5p и miR-562. Участки связывания мкРНК из любой почечноспецифической мкРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в почке. Участки связывания почечноспецифических мкРНК могут быть введены отдельно или также в комбинации с участками связывания мкРНК иммунной клетки (например, АПК) в полинуклеотид согласно описания.

[0548] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в мышце, включают, без ограничения перечисленными, let-7g-3p, let-7g-5p, miR-1, miR-1286, miR-133a, miR-133b, miR-140-3p, miR-143-3p, miR-143-5p, miR-145-3p, miR-145-5p, miR-188-3p, miR-188-5p, miR-206, miR-208a, miR-208b, miR-25-3p и miR-25-5p. Участки связывания мкРНК из любой мышечноспецифической мкРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в мышце. Участки связывания мышечноспецифических мкРНК могут быть введены отдельно или также в комбинации с участками связывания мкРНК иммунной клетки (например, АПК) в полинуклеотид согласно описания.

[0549] МкРНК также дифференцированно экспрессируются в различных типах клеток, таких как, без ограничения перечисленными, эндотелиальные клетки, эпителиоциты и адипоциты.

[0550] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в эндотелиальных клетках, включают, без ограничения перечисленными, let-7b-3p, let-7b-5p, miR-100-3p, miR-100-5p, miR-101-3p, miR-101-5p, miR-126-3p, miR-126-5p, miR-1236-3p, miR-1236-5p, miR-130a-3p, miR-130a-5p, miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18a-3p, miR-18a-5p, miR-19a-3p, miR-19a-5p, miR-19b-1-5p, miR-19b-2-5p, miR-19b-3p, miR-20a-3p, miR-20a-5p, miR-217, miR-210, miR-21-3p, miR-21-5p, miR-221-3p, miR-221-5p, miR-222-3p, miR-222-5p, miR-23a-3p, miR-23a-5p, miR-296-5p, miR-361-3p, miR-361-5p, miR-421, miR-424-3p, miR-424-5p, miR-513a-5p, miR-92a-1-5p, miR-92a-2-5p, miR-92a-3p, miR-92b-3p и miR-92b-5p. Многие новые мкРНК обнаружены в эндотелиальных клетках в результате анализа методом глубокого секвенирования (например, публикация Voellenkle C et al., RNA, 2012, 18, 472-484, полностью включенная в настоящий документ посредством отсылки). Участки связывания мкРНК из любой специфической для эндотелиальных клеток мкРНК могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции

экспрессии полинуклеотида в эндотелиальных клетках.

[0551] МкРНК, которые, как известно, экспрессируются в эпителиальных клетках, включают, без ограничения перечисленными, let-7b-3p, let-7b-5p, miR-1246, miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200b-5p, miR-200c-3p, miR-200c-5p, miR-338-3p, miR 429, miR-451a, miR-451b, miR-494, miR 802 и miR-34a, miR-34b-5p, miR-34c-5p, miR-449a, miR-449b-3p, miR-449b-5p, специфические в цилиарных эпителиальных клетках дыхательных путей, семейство let-7, miR-133a, miR-133b, miR-126, специфические в эпителиальных клетках легких, miR-382-3p, miR-382-5p, специфические в почечных эпителиальных клетках, и miR-762, специфические в клетках эпителия роговицы. Участки связывания мкРНК из любых мкРНК, специфических для эпителиальных клеток, могут быть введены в или удалены из полинуклеотида согласно описанию для регуляции экспрессии полинуклеотида в эпителиоцитах.

[0552] Кроме того, большая группа мкРНК широко представлена в эмбриональных стволовых клетках, где они контролируют самообновление стволовых клеток, а также развитие и/или дифференцировку различных линий клеток, таких как нервные клетки, кардиомиоциты, гемопоэтические клетки, клетки кожи, остеогенные клетки и мышечные клетки (например, публикации Kuppusamy KT et al., Curr. Mol Med, 2013, 13(5), 757-764; Vidigal JA and Ventura A, Semin Cancer Biol. 2012, 22(5-6), 428-436; Goff LA et al., PLoS One, 2009, 4:e7192; Morin RD et al., Genome Res,2008,18, 610-621; Yoo JK et al., Stem Cells Dev. 2012, 21(11), 2049-2057, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки). МкРНК, широко представленные в эмбриональных стволовых клетках, включают, без ограничения перечисленными, let-7a-2-3p, let-a-3p, let-7a-5p, let7d-3p, let-7d-5p, miR-103a-2-3p, miR-103a-5p, miR-106b-3p, miR-106b-5p, miR-1246, miR-1275, miR-138-1-3p, miR-138-2-3p, miR-138-5p, miR-154-3p, miR-154-5p, miR-200c-3p, miR-200c-5p, miR-290, miR-301a-3p, miR-301a-5p, miR-302a-3p, miR-302a-5p, miR-302b-3p, miR-302b-5p, miR-302c-3p, miR-302c-5p, miR-302d-3p, miR-302d-5p, miR-302e, miR-367-3p, miR-367-5p, miR-369-3p, miR-369-5p, miR-370, miR-371, miR-373, miR-380-5p, miR-423-3p, miR-423-5p, miR-486-5p, miR-520c-3p, miR-548e, miR-548f, miR-548g-3p, miR-548g-5p, miR-548i, miR-548k, miR-548l, miR-548m, miR-548n, miR-548o-3p, miR-548o-5p, miR-548p, miR-664a-3p, miR-664a-5p, miR-664b-3p, miR-664b-5p, miR-766-3p, miR-766-5p, miR-885-3p, miR-885-5p,miR-93-3p, miR-93-5p, miR-941,miR-96-3p, miR-96-5p, miR-99b-3p и miR-99b-5p. Многие предсказанные новые мкРНК были обнаружены с помощью глубокого секвенирования в человеческих эмбриональных стволовых клетках (например, публикации Morin RD et al., Genome Res,2008,18, 610-621; Goff LA et al., PLoS One, 2009, 4:e7192; Bar M et al., Stem cells, 2008, 26, 2496-2505, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки).

[0553] В одном варианте осуществления участки связывания мкРНК, специфических для эмбриональных стволовых клеток, могут быть включены в или удалены из 3'UTR полинуклеотида согласно описанию для модуляции развития и/или дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, ингибирования старения стволовых клеток при дегенеративном состоянии (например, при дегенеративных заболеваниях) или стимуляции старения и апоптоза стволовых клеток при патологическом состоянии (например, в случае раковых стволовых клеток).

[0554] Многие исследования экспрессии мкРНК проводят с целью определения профиля дифференциальной экспрессии мкРНК в различных раковых клетках/тканях и при других заболеваниях. Некоторые мкРНК патологически оверэкспрессированы в некоторых раковых клетках, тогда как другие экспрессируются недостаточно. Например, мкРНК дифференцированно экспрессируются в раковых клетках (WO2008/

154098, US2013/0059015, US2013/0042333, WO2011/157294); стволовых раковых клетках (US2012/0053224); при раке и заболеваниях поджелудочной железы (US2009/0131348, US2011/0171646, US2010/0286232, US8389210); астме и воспалении (US8415096); раке предстательной железы (US2013/0053264); гепатоцеллюлярной карциноме (WO2012/151212, US2012/0329672, WO2008/054828, US8252538); в клетках рака легкого (WO2011/076143, WO2013/033640, WO2009/070653, US2010/0323357); при Т-клеточной кожной лимфоме (WO2013/011378); в клетках рака толстой и прямой кишки (WO2011/0281756, WO2011/076142); лимфатических узлах с поражением раковыми клетками (WO2009/100430, US2009/0263803); при раке носоглотки (EP2112235); хронической обструктивной болезни легких (US2012/0264626, US2013/0053263); раке щитовидной железы (WO2013/066678); в клетках рака яичника (US2012/0309645, WO2011/095623); клетках рака молочной железы (WO2008/154098, WO2007/081740, US2012/0214699), при лейкозе и лимфоме (WO2008/073915, US2009/0092974, US2012/0316081, US2012/0283310, WO2010/018563, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.)

[0555] В качестве неограничивающего примера, участки связывания мкРНК для мкРНК, которые оверэкспрессируются в некоторых раковых и/или опухолевых клетках, могут быть удалены из 3'UTR полинуклеотида согласно описанию, с восстановлением экспрессии, подавленной оверэкспрессируемыми мкРНК в раковых клетках, что вызывает улучшение соответствующей биологической функции, например, стимуляции и/или репрессии транскрипции, блокировки клеточного цикла, апоптоза и гибели клеток. Нормальные клетки и ткани, в которых экспрессия мкРНК не повышена, не будут подвергаться воздействию.

[0556] МкРНК также может регулировать сложные биологические процессы, такие как ангиогенез (например, miR-132) (Anand and Cheresh Curr Opin Hematol 2011 18:171-176). В полинуклеотидах согласно описанию участки связывания мкРНК, которые участвуют в таких процессах, могут быть удалены или введены для регуляции экспрессии полинуклеотидов в биологически релевантных типах клеток или релевантных биологических процессах. В этом отношении полинуклеотиды согласно описанию определены как ауксотрофные полинуклеотиды.

[0557] В некоторых вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) полностью комплементарен мкРНК (например, miR-122), вызывая деградацию мРНК, слитой с участком связывания мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК не полностью комплементарен соответствующей мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК (например, участок связывания miR-122) имеет такую же длину, как соответствующая мкРНК (например, miR-122). В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на один нуклеотид короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122, которая содержит 22 нт), на 5'-конце и/или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на два нуклеотида короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце и/или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на три нуклеотида короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце и/или 3'-конце. В некоторых вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на четыре нуклеотида короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце и/или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания

микроРНК (например, участок связывания miR-122) на пять нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце и/или 3'-конце. В некоторых вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на шесть нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце и/или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на семь нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на восемь нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на девять нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на десять нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на одиннадцать нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце или 3'-конце. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) на двенадцать нуклеотидов короче, чем соответствующая микроРНК (например, miR-122), на 5'-конце или 3'-конце. Участки связывания мкРНК, которые короче, чем соответствующие мкРНК, все же сохраняют способность вызывать деградацию мРНК, включающей один или больше участков связывания мкРНК, или препятствовать трансляции мРНК.

[0558] В некоторых вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) обладает достаточной комплементарностью к мкРНК (например, miR-122), чтобы комплекс RISC, включающий мкРНК (например, miR-122), расщеплял полинуклеотид, включающий участок связывания микроРНК. В других вариантах осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) обладает неполной комплементарностью, при этом комплекс RISC, включающий мкРНК (например, miR-122), вызывает нестабильность полинуклеотида, включающего участок связывания микроРНК. В другом варианте осуществления участок связывания микроРНК (например, участок связывания miR-122) обладает неполной комплементарностью, при этом комплекс RISC, включающий мкРНК (например, miR-122), подавляет транскрипцию полинуклеотида, включающего участок связывания микроРНК. В одном варианте осуществления участок связывания мкРНК (например, участок связывания miR-122) содержит одно основание, некомплементарное соответствующей мкРНК (например, miR-122). В другом варианте осуществления участок связывания мкРНК содержит два основания, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит три основания, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит четыре основания, некомплементарных соответствующей мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит пять оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит шесть оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК. В определенных вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит семь оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления

участок связывания мкРНК содержит восемь оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит девять оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит десять оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит одиннадцать оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК содержит двенадцать оснований, некомплементарных соответствующей мкРНК.

[0559] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК (например, участок связывания miR-122) содержит по меньшей мере приблизительно десять последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно десяти последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК (например, miR-122), по меньшей мере приблизительно одиннадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно одиннадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, по меньшей мере приблизительно двенадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно двенадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, по меньшей мере приблизительно тринадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно тринадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, или по меньшей мере приблизительно четырнадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно четырнадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК. В некоторых вариантах осуществления участки связывания мкРНК содержат по меньшей мере приблизительно пятнадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно пятнадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, по меньшей мере приблизительно шестнадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно шестнадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, по меньшей мере приблизительно семнадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно семнадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, по меньшей мере приблизительно восемнадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно восемнадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, по меньшей мере приблизительно девятнадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно девятнадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, по меньшей мере приблизительно двадцать последовательных нуклеотидов, комплементарных по меньшей мере приблизительно двадцати последовательным нуклеотидам соответствующей мкРНК, или по меньшей мере приблизительно двадцать один последовательный нуклеотид, комплементарный по меньшей мере приблизительно двадцати одному последовательному нуклеотиду соответствующей мкРНК.

[0560] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды включают мРНК, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A, и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, и по меньшей мере один участок связывания miR-122, по меньшей мере два участка связывания miR-122, по меньшей мере три участка связывания miR-122, по меньшей мере четыре участка связывания miR-122 или по меньшей мере пять участков связывания miR-122. В одном аспекте участок связывания мкРНК связывает miR-122

или комплементарен miR-122. В другом аспекте участок связывания мкРНК связывается с miR-122-3p или miR-122-5p. В конкретном аспекте участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% идентична SEQ ID NO: 52 или 54, где участок связывания мкРНК связывается с miR-122. В другом конкретном аспекте участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% идентична SEQ ID NO: 54, где участок связывания мкРНК связывается с miR-122. Эти последовательности показаны ниже в Таблице 7.

Таблица 7. Участки связывания miR-122 и miR-122

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
SEQ ID NO: 50	miR-122	CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUU UGUGUCUAAACUAUCAAACGCCAUUAUCACACUAA AUAGCUACUGCUAGGC
SEQ ID NO: 51	miR-122-3p	AACGCCAUUAUCACACUAAAUA
SEQ ID NO: 52	Участок связывания miR-122-3p	UAUUUAGUGUGAUAAUGGCGUU
SEQ ID NO: 53	miR-122-5p	UGGAGUGUGACAAUGGUGUUUG
SEQ ID NO: 54	Участок связывания miR-122-5p	CAAACACCAUUGUCACACUCCA

[0561] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК (например, участок связывания miR-122) вставлен в полинуклеотид согласно описанию в любом положении полинуклеотида (например, 3' UTR); сайт вставки в полинуклеотиде может быть расположен в любом положении полинуклеотида, при условии, что вставка участка связывания мкРНК в полинуклеотид не нарушает трансляцию функционального полипептида IL12B, полипептида IL12A и/или слитых полипептидов IL12B и IL12A, в отсутствие соответствующей мкРНК (например, miR-122); а в присутствии мкРНК (например, miR-122) вставка участка связывания мкРНК в полинуклеотид и связывание участка связывания мкРНК с соответствующей мкРНК могут вызывать деградацию полинуклеотида или препятствовать трансляции полинуклеотида. В одном варианте осуществления участок связывания мкРНК вставлен в 3'UTR полинуклеотида.

[0562] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен через по меньшей мере приблизительно 30 нуклеотидов после стоп-кодона мРНК, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен через по меньшей мере приблизительно 10 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 15 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 20 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 25 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 30 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 35 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 40 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 45 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 55 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 60 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 65 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 70 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 75 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 80 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 85 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 90 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 95 нуклеотидов или по меньшей мере приблизительно 100 нуклеотидов после стоп-кодона полинуклеотида, например, мРНК, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A. В других вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен через от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 100 нуклеотидов, от

приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 90 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 80 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 70 нуклеотидов, от приблизительно 50 нуклеотидов до приблизительно 60 нуклеотидов, от приблизительно 45 нуклеотидов до приблизительно 65 нуклеотидов после стоп-кодона полинуклеотида, например, мРНК, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен после стоп-кодона в последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид IL12, как раскрыто в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен после стоп-кодона в последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей мембранный домен, как раскрыто в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен после стоп-кодона в последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей гетерологичный полипептид, как раскрыто в настоящем документе.

[0563] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен в полинуклеотид согласно описанию в любом положении полинуклеотида (например, 5'UTR и/или 3'UTR). В некоторых вариантах осуществления 5'UTR включает участок связывания мкРНК. В некоторых вариантах осуществления 3'UTR включает участок связывания мкРНК. В некоторых вариантах осуществления 5'UTR и 3'UTR включают участок связывания мкРНК. Сайт вставки в полинуклеотиде может быть расположен в любом положении полинуклеотида, при условии, что вставка участка связывания мкРНК в полинуклеотид не нарушает трансляцию функционального полипептида в отсутствие соответствующей мкРНК; а в присутствии мкРНК вставка участка связывания мкРНК в полинуклеотид и связывание участка связывания мкРНК с соответствующей мкРНК могут вызывать деградацию полинуклеотида или препятствовать трансляции полинуклеотида.

[0564] В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен через по меньшей мере приблизительно 30 нуклеотидов после стоп-кодона ORF в полинуклеотиде согласно описанию, включающем ORF. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен через по меньшей мере приблизительно 10 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 15 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 20 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 25 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 30 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 35 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 40 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 45 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 55 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 60 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 65 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 70 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 75 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 80 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 85 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 90 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 95 нуклеотидов или по меньшей мере приблизительно 100 нуклеотидов после стоп-кодона ORF в полинуклеотиде согласно описанию. В некоторых вариантах осуществления участок связывания мкРНК вставлен через от приблизительно 10 нуклеотидов до приблизительно 100 нуклеотидов, от приблизительно 20 нуклеотидов до приблизительно 90 нуклеотидов, от приблизительно 30 нуклеотидов до приблизительно 80 нуклеотидов, от приблизительно 40 нуклеотидов до приблизительно 70 нуклеотидов, от приблизительно 50 нуклеотидов до приблизительно 60 нуклеотидов, от приблизительно 45 нуклеотидов до приблизительно 65 нуклеотидов

после стоп-кодона ORF в полинуклеотиде согласно описанию.

[0565] Регуляция генов мкРНК может находиться под влиянием последовательности, окружающей мкРНК, такой как, без ограничения перечисленными, вид окружающей последовательности, тип последовательности (например, гетерологичная, гомологичная, экзогенная, эндогенная или искусственная), регуляторные элементы в окружающей последовательности и/или структурные элементы в окружающей последовательности. МкРНК может находиться под влиянием 5′UTR и/или 3′UTR. В качестве неограничивающего примера, нечеловеческая 3′UTR может усиливать регуляторный эффект последовательности мкРНК в отношении экспрессии представляющего интерес полипептида по сравнению с человеческой 3′UTR последовательности такого же типа.

[0566] В одном варианте осуществления другие регуляторные элементы и/или структурные элементы 5′UTR могут влиять на опосредованную мкРНК регуляцию генов. Одним из примеров регуляторного элемента и/или структурного элемента является структурированный IRES (участок внутренней посадки рибосомы) в 5′UTR, который необходим для связывания факторов элонгации трансляции для инициации трансляции белка. Связывание EIF4A2 с этим вторично структурированным элементом в 5'-UTR необходимо для мкРНК-опосредованной экспрессии гена (публикация Meijer HA et al., Science, 2013, 340, 82-85, полностью включенная в настоящий документ посредством отсылки). Полинуклеотиды согласно описанию могут дополнительно включать такую структурированную 5′UTR для усиления микроРНК-опосредованной регуляции генов.

[0567] По меньшей мере один участок связывания мкРНК может быть введен в 3′UTR полинуклеотида согласно описанию. В этом контексте по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять или более участков связывания мкРНК могут быть введены в 3′UTR полинуклеотида согласно описанию. Например, в 3′UTR полинуклеотида согласно описанию может быть введен 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 2 или 1 участок связывания мкРНК. В одном варианте осуществления участки связывания мкРНК, включенные в полинуклеотид согласно описанию, могут быть одинаковыми или могут быть разными мкРНК участками. Комбинация разных участков связывания мкРНК, включенных в полинуклеотид согласно описанию, может включать комбинации, в которых включают больше одной копии любого из различных участков мкРНК. В другом варианте осуществления участки связывания мкРНК, включенные в полинуклеотид согласно описанию, могут быть направлены на одну и ту же или разные ткани в теле. В качестве неограничивающего примера, при введении тканеспецифических, специфических для конкретного типа клеток или специфических для конкретного заболевания участков связывания мкРНК в 3'-UTR полинуклеотида согласно описанию, может быть уменьшена степень экспрессии в определенных типах клеток (например, гепатоцитах, миелоидных клетках, эндотелиальных клетках, раковых клетках и т.д.).

[0568] В одном варианте осуществления участок связывания мкРНК может быть введен вблизи от 5'-конца 3′UTR, примерно на середине между 5'-концом и 3'-концом 3′UTR, и/или вблизи от 3'-конца 3′UTR в полинуклеотиде согласно описанию. В качестве неограничивающего примера, участок связывания мкРНК может быть введен вблизи от 5'-конца 3′UTR и примерно на середине между 5'-концом и 3'-концом 3′UTR. В качестве другого неограничивающего примера, участок связывания мкРНК может быть введен вблизи от 3'-конца 3′UTR и примерно на середине между 5'-концом и 3'-концом 3′UTR. В качестве еще одного неограничивающего примера, участок связывания мкРНК может

быть введен вблизи от 5'-конца 3′UTR и вблизи от 3'-конца 3′UTR.

[0569] В другом варианте осуществления 3′UTR может включать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 участков связывания мкРНК. Участки связывания мкРНК могут быть комплементарны мкРНК, затравочной последовательности мкРНК и/или последовательностям мкРНК, фланкирующим затравочную последовательность.

[0570] В одном варианте осуществления полинуклеотид согласно описанию может быть сконструирован с включением больше чем одного участка мкРНК, экспрессируемого в различных тканях или различных типах клеток субъекта. В качестве неограничивающего примера, полинуклеотид согласно описанию может быть сконструирован с включением miR-192 и miR-122 для регуляции экспрессии полинуклеотида в печени и почках субъекта. В другом варианте осуществления полинуклеотид согласно описанию может быть сконструирован с включением больше чем одного участка мкРНК для одной и той же ткани.

[0571] В некоторых вариантах осуществления терапевтическое окно и/или дифференциальная экспрессия, связанные с полипептидом, кодируемым полинуклеотидом согласно описанию, могут быть изменены с применением участка связывания мкРНК. Например, может быть создан полинуклеотид, кодирующий полипептид, который обеспечивает сигнал смерти, для более высокой экспрессии в раковых клетках при посредстве мкРНК сигнатуры таких клеток. В случае, когда раковая клетка экспрессирует более низкий уровень конкретной мкРНК, полинуклеотид, кодирующий участок связывания для такой мкРНК (или множества мкРНК), будет экспрессироваться с более высоким уровнем. Следовательно, полипептид, который обеспечивает сигнал смерти, вызовет или инициирует клеточную смерть раковой клетки. Соседние нераковые клетки, имеющие более высокую экспрессию такой же мкРНК, будут в меньшей степени затронуты кодируемым сигналом смерти, поскольку полинуклеотид будет экспрессироваться на более низком уровне вследствие эффектов связывания мкРНК с участком связывания или "сенсором", кодируемым в 3′UTR. С другой стороны, сигналы выживания клеток или цитопротекторные сигналы могут поступать в ткани, содержащие раковые и нераковые клетки, где мкРНК имеет более высокую экспрессию в раковых клетках, при этом результатом будет более слабый сигнал выживания в раковой клетке и более сильный сигнал выживания в нормальной клетке. Может быть создано и введено множество полинуклеотидов, передающих различные сигналы, на основе применения участков связывания мкРНК, как описано в настоящем документе.

[0572] В некоторых вариантах осуществления экспрессию полинуклеотида согласно описанию можно регулировать путем введения по меньшей мере одной сенсорной последовательности в полинуклеотид и включения полинуклеотида в лекарственную форму для введения. В качестве неограничивающего примера, полинуклеотид согласно описанию может быть направлен в ткань или клетку путем введения участка связывания мкРНК и включения полинуклеотида в липидную наночастицу, включающую катионный липид, включая любой из липидов, описанных в настоящем документе.

[0573] Полинуклеотид согласно описанию может быть сконструирован для более направленной экспрессии в определенных тканях, типах клеток или биологических условиях в зависимости от профиля экспрессии мкРНК в различных тканях, типах клеток или биологических условиях. При введении участков связывания тканеспецифических мкРНК, полинуклеотид согласно описанию может быть создан для оптимальной экспрессии белка в ткани или клетке, или в контексте биологического условия.

[0574] В некоторых вариантах осуществления может быть создан полинуклеотид согласно описанию, включающий участки связывания мкРНК, которые обладают либо 100% идентичностью с известными затравочными последовательностями мкРНК, либо обладают меньше чем 100% идентичностью с затравочными последовательностями мкРНК. В некоторых вариантах осуществления может быть создан полинуклеотид согласно описанию, включающий участки связывания мкРНК, которые обладают по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с известными затравочными последовательностями мкРНК. Затравочная последовательность мкРНК может быть частично подвергнута мутации для уменьшения аффинности связывания с мкРНК, что приведет к уменьшению даунмодуляции полинуклеотида. В сущности, степень соответствия или несоответствия между участком связывания мкРНК и мкРНК затравкой может действовать как реостат для более точного регулирования способности мкРНК модулировать экспрессию белка. Кроме того, мутация в незатравочной области участка связывания мкРНК также может повлиять на способность мкРНК модулировать экспрессию белка.

[0575] В одном варианте осуществления последовательность мкРНК может быть включена в петлю стебель-петли.

[0576] В другом варианте осуществления затравочная последовательность мкРНК может быть включена в петлю стебель-петли, и участок связывания мкРНК может быть включен в 5' или 3' стебель стебель-петли.

[0577] В одном варианте осуществления элемент энхансера трансляции (TEE) может быть включен на 5′-конец стебля стебель-петли, и затравочная мкРНК может быть включена в стебель стебель-петли. В другом варианте осуществления TEE может быть включена на 5'-конец стебля стебель-петли, затравочная мкРНК может быть включена в стебель стебель-петли, и участок связывания мкРНК может быть включен в 3'-конец стебля или последовательность после стебель-петли. Затравочная мкРНК и участок связывания мкРНК могут быть предназначены для одинаковых и/или разных последовательностей мкРНК.

[0578] В одном варианте осуществления включение последовательности мкРНК и/или последовательности TEE изменяет форму области стебель-петли, что может увеличивать и/или уменьшать трансляцию (см., например, публикацию Kedde et al., "A Pumilio-induced RNA structure switch in p27-3′UTR controls miR-221 and miR-22 accessibility", Nature Cell Biology 2010, полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки).

[0579] В одном варианте осуществления 5'-UTR полинуклеотида согласно описанию могут включать по меньшей мере одну последовательность мкРНК. Последовательность мкРНК может быть, без ограничения перечисленными, последовательностью длиной 19 или 22 нуклеотида и/или последовательностью мкРНК без затравки.

[0580] В одном варианте осуществления последовательность мкРНК в 5′UTR может использоваться для стабилизации полинуклеотида согласно описанию, описанного в настоящем документе.

[0581] В другом варианте осуществления последовательность мкРНК в 5′UTR полинуклеотида согласно описанию может применяться для уменьшения доступности сайта инициации трансляции, такого как, без ограничения перечисленным, старт-кодон. См., например, публикацию Matsuda et al., PLoS One. 2010 11(5):e15057; полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки, в которой использовали антисмысловые олигонуклеотиды запертой нуклеиновой кислоты (LNA) и комплексы соединения экзонов (EJC) вокруг старт-кодона (-4 - +37, где A в AUG кодонах является

+1), для уменьшения доступности первого старт-кодона (AUG). Мацуда показал, что изменение последовательности вокруг старт-кодона при помощи LNA или EJC влияло на эффективность, длину и структурную стабильность полинуклеотида. Полинуклеотид согласно описанию может включать последовательность мкРНК вместо последовательности LNA или EJC, описанной Мацудой с соавт., вблизи от сайта инициации трансляции, для уменьшения доступности сайта инициации трансляции. Сайт инициации трансляции может быть расположен перед, после или в последовательности мкРНК. В качестве неограничивающего примера, сайт инициации трансляции может быть расположен в последовательности мкРНК, такой как затравочная последовательность или участок связывания. В качестве другого неограничивающего примера, сайт инициации трансляции может быть расположен в последовательности miR-122, такой как затравочная последовательность или участок связывания miR-122.

[0582] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию может включать по меньшей мере одну мкРНК для уменьшения экспрессии кодируемого полипептида в представляющей интерес ткани или клетке. В качестве неограничивающего примера, полинуклеотид согласно описанию может включать по меньшей мере один участок связывания miR-122 для уменьшения экспрессии представляющего интерес кодируемого полипептида в печени. В качестве другого неограничивающего примера полинуклеотид согласно описанию может включать по меньшей мере один участок связывания miR-142-3p, затравочную последовательность miR-142-3p, участок связывания miR-142-3p без затравки, участок связывания miR-142-5p, затравочную последовательность miR-142-5p, miR-142-5p участок связывания без затравки, участок связывания miR-146, затравочную последовательность miR-146 и/или участок связывания miR-146 без затравочной последовательности.

[0583] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию может включать по меньшей мере один участок связывания мкРНК в 3′UTR для селективной деградации терапевтических средств на основе мРНК в иммунных клетках, чтобы подавлять нежелательные иммуногенные реакции, вызванные доставкой терапевтического средства. В качестве неограничивающего примера, участок связывания мкРНК может сделать полинуклеотид согласно описанию менее стабильным в антигенпрезентирующих клетках. Неограничивающие примеры таких мкРНК включают mir-122-5p или mir-122-3p.

[0584] В одном варианте осуществления полинуклеотид согласно описанию включает по меньшей мере одну последовательность мкРНК в области полинуклеотида, которая может взаимодействовать с РНК-связывающим белком.

[0585] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, РНК, например мРНК) включает: (i) оптимизированную по последовательности нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант), и (ii) участок связывания мкРНК (например, участок связывания мкРНК, который связывается с miR-122).

[0586] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию включает урацил-модифицированную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, раскрытые в настоящем документе, и участок связывания мкРНК, раскрытый в настоящем документе, например, участок связывания мкРНК, который связывается с miR-122. В некоторых вариантах осуществления урацил-модифицированная последовательность, кодирующая

полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, включает по меньшей мере одно химически модифицированное нуклеиновое основание, например, 5-метоксиурацил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95% типа нуклеинового основания (например, урацила) в урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A согласно описанию, являются модифицированными нуклеиновыми основаниями. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95% урацила в урацил-модифицированной последовательности, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, является 5-метоксиуридином. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, раскрытые в настоящем документе, и участок связывания мкРНК, включен в лекарственную форму со средством доставки, например, соединением, имеющим **Формулу (I)**, например, любым из Соединений 1-147 или любым из Соединений 1-232.

15. 3'UTR и AU-богатые элементы

[0587] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A согласно описанию), дополнительно включает 3'UTR.

[0588] 3'-UTR является областью мРНК, которая расположена непосредственно после кодона терминации трансляции и часто содержит регуляторные области, которые посттранскрипционно влияют на экспрессию генов. Регуляторные области в 3'-UTR могут влиять на полиаденилирование, эффективность трансляции, локализацию и стабильность мРНК. В одном варианте осуществления 3'-UTR, применяемая в рамках описания, включают участок связывания для регуляторных белков или микроРНК. В некоторых вариантах осуществления 3'-UTR содержит область сайленсера, который связывается с репрессорными белками и ингибирует экспрессию мРНК. В других вариантах осуществления 3'-UTR включает AU-богатый элемент (ARE). Белки связывают элементы ARE, влияя на стабильность или скорость локализованного расщепления транскриптов или влияя на инициацию трансляции. В других вариантах осуществления 3'-UTR включает последовательность AAUAAA, которая направляет присоединение нескольких сотен остатков аденина, называемых поли(A)-хвостом, к концу мРНК транскрипта.

[0589] Природные 3'UTR или 3'UTR дикого типа, как известно, содержат участки Аденозинов и Уридинов, включенные в такие области. Эти AU-богатые сигнатуры особенно распространены в генах с высокой скоростью обмена. На основе характеристик их последовательности и функциональных свойств, AU-богатые элементы (ARE) можно подразделить на три класса (Chen et al., 1995): ARE I класса содержат несколько распределенных копий мотива AUUUA в U-богатых областях. C-Myc и MyoD содержат элементы ARE I класса. ARE II класса содержат два или более перекрывающихся нонамеров UUAUUUA (U/A)(U/A). Молекулы, содержащие этот тип элементов ARE, включают ГМ-КСФ и ФНО-а. ARE III класса определены менее точно. Эти U-богатые области не содержат мотив AUUUA. c-Jun и миогенин являются двумя хорошо изученными примерами этого класса. Большинство белков, связывающихся с элементами ARE, как известно, дестабилизируют мРНК, тогда как представители семейства ELAV, прежде всего HuR, как было документально подтверждено, повышают стабильность мРНК. HuR связывается с элементами ARE всех трех классов. Введение

HuR-специфичных участков связывания в 3'UTR молекул нуклеиновых кислот приведет к связыванию HuR и, таким образом, стабилизации мРНК *in vivo*.

[0590] Введение, удаление или модификация AU-богатых элементов (ARE) в 3'UTR могут использоваться для модуляции стабильности полинуклеотидов согласно описанию. При конструировании определенных полинуклеотидов, одна или более копий ARE могут быть введены, чтобы сделать полинуклеотиды согласно описанию менее стабильными и, таким образом, уменьшить трансляцию и снизить продукцию получаемого белка. Аналогичным образом, элементы ARE могут быть определены и удалены или подвергнуты мутации с целью увеличения внутриклеточной стабильности и, таким образом, увеличения трансляции и продукции получаемого белка. Эксперименты по трансфекции могут быть проведены в соответствующих линиях клеток при использовании полинуклеотидов согласно описанию, и продукция белка может быть исследована в разное время после трансфекции. Например, клетки могут быть трансфицированы различными ARE-содержащими молекулами и при помощи набора для ИФА на соответствующий белок может быть проведен анализ продуцированного белка через 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов и 7 дней после трансфекции.

[0591] В некоторых вариантах осуществления 3'UTR, применимые для полинуклеотидов согласно описанию, включают 3'UTR, выбранные из показанных в настоящей заявке.

[0592] В некоторых вариантах осуществления последовательности 3'UTR, применимые в рамках настоящего описания, включают нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из последовательностей 3'UTR, перечисленных в настоящем документе, и их любую комбинацию.

16. Области, содержащие 5'-кэп

[0593] Описание также включает полинуклеотид, который включает 5'-кэп и полинуклеотид согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A).

[0594] 5'-кэп структура природной мРНК участвует в ядерном экспорте, увеличивает стабильность мРНК и связывает кэп-связывающий белок (CBP) мРНК, который отвечает за стабильность мРНК в клетке и компетентность трансляции при ассоциации CBP с поли(A)-связывающим белком, с образованием зрелых циклических мРНК. Кэп также способствует удалению 5'-проксимальных интронов в ходе сплайсинга мРНК.

[0595] Эндогенные молекулы мРНК могут быть кэпированы на 5'-конце с образованием 5'-ppp-5'-трифосфатных связей между концевым остатком гуанозина кэпа и 5'-концевым транскрибируемым смысловым нуклеотидом молекулы мРНК. Затем этот 5'-гуанилатный кэп может быть метилирован с получением N7-метил-гуанилатного остатка. Рибозные сахара концевых и/или предконцевых транскрибируемых нуклеотидов на 5'-конце мРНК необязательно также могут быть 2'-O-метилированы. Удаление 5'-кэпа в результате гидролиза и расщепления структуры гуанилатного кэпа может направлять деградацию молекулы нуклеиновой кислоты, такой как молекула мРНК.

[0596] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему

описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A) включают кэп-группу.

[0597] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A) включают негидролизуемую кэп-структуру, предотвращающую удаление кэпа и, таким образом, увеличивающую период полувыведения мРНК. Поскольку гидролиз кэп-структуры требует расщепления 5'-ppp-5' фосфодиэфирной связи, в реакции кэпирования могут использоваться модифицированные нуклеотиды. Например, кэпирующий фермент осповакцины проивоздства New England Biolabs (Ipswich, MA) может использоваться с α-тио-гуанозин нуклеотидами согласно инструкциям производителя для создания фосфотиоатной связи в 5'-ppp-5' кэпе. Могут использоваться дополнительные модифицированные гуанозиновые нуклеотиды, такие как α-метил-фосфонатные и селено-фосфататные нуклеотиды.

[0598] Дополнительные модификации включают, без ограничения перечисленными, 2'-О-метилирование рибозных остатков 5'-концевых и/или 5'-предконцевых нуклеотидов полинуклеотида (как указано выше) по 2'-гидроксильным группам сахарного кольца. Множество различных 5'-кэп структур могут использоваться для получения 5'-кэпа молекулы нуклеиновой кислоты, такой как полинуклеотид, который функционирует как молекула мРНК. Аналоги кэпа, которые в настоящем документе также указаны как синтетические аналоги кэпа, химические кэпы, химические аналоги кэпа или структурные или функциональные аналоги кэпа, отличаются от природных (т.е. эндогенных, дикого типа или физиологических) 5'-кэпов по своей химической структуре, сохраняя при этом функцию кэпа. Аналоги кэпа могут быть химически (т.е. неферментативно) или ферментативно синтезированы и/или связаны с полинуклеотидами согласно описанию.

[0599] Например, анти-инвертный аналог кэпа (ARCA) содержит два гуанина, соединенные 5'-5'-трифосфатной группой, где один остаток гуанина содержит N7-метильную группу, а также 3'-О-метильную группу (т.е. N7,3'-О-диметил-гуанозин-5'-трифосфат-5'-гуанозин (m^7G-3'mppp-G; который также может быть обозначен как 3'O-Me-m7G(5')ppp(5')G). 3'-О атом другого, немодифицированного гуанина соединяется с 5'-концевым нуклеотидом кэппированного полинуклеотида. N7- и 3'-О-метилированные гуанины формируют концевую часть кэппированного полинуклеотида.

[0600] Другим примером кэпа является mCAP, сходный с ARCA, но содержащий 2'-О-метильную группу на гуанозине (т.е. N7,2'-О-диметил-гуанозин-5'-трифосфат-5'-гуанозин, m^7Gm-ppp-G).

[0601] В некоторых вариантах осуществления кэп является динуклеотидным аналогом кэпа. В качестве неограничивающего примера, динуклеотидный аналог кэпа может быть модифицирован в различных фосфатных положениях боранофосфатной группой или фосфоселеноатной группой, такие как динуклеотидные аналоги кэпа, описанные в патенте США 8,519,110, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0602] В другом варианте осуществления кэп является аналогом кэпа, N7-(4-хлорфеноксиэтил)-замещенной динуклеотидной формой аналога кэпа, известного в уровне техники и/или описанного в настоящем документе. Неограничивающие примеры N7-(4-хлорфеноксиэтил)-замещенной динуклеотидной формы аналога кэпа включают

N7-(4-хлорфеноксиэтил)-G(5')ppp(5')G и N7-(4-хлорфеноксиэтил)-$m^{3'}$-OG(5')ppp(5')G аналог кэпа (см., например, различные аналоги кэпов и способы синтеза аналогов кэпов, описанные в публикации Kore et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2013 21:4570-4574; содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). В другом варианте осуществления аналогом кэпа согласно настоящему описанию является 4-хлор/бромфеноксиэтильный аналог.

[0603] Хотя аналоги кэпа позволяют производить параллельное кэпирование полинуклеотида или его области в реакции транскрипции *in vitro*, до 20% транскриптов могут оставаться некэпированными. Это, как и структурные отличия аналога кэпа от эндогенных 5'-кэп структур нуклеиновых кислот, образующихся эндогенно, с помощью клеточного аппарата транскрипции, могут приводить к снижению трансляционной способности и клеточной стабильности.

[0604] Полинуклеотиды согласно описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A) могут быть также кэпированы после производства (IVT или химического синтеза), при использовании ферментов, с целью получения более аутентичных структур 5'-кэпа. При использовании в настоящем описании фраза "более аутентичный" относится к свойству, которое точно отображает или имитирует, структурно или функционально, эндогенное свойство или свойство дикого типа. Таким образом, "более аутентичное" свойство лучше отражает эндогенную, дикого типа, природную или физиологическую клеточную функцию и/или структуру по сравнению с синтетическими свойствами или аналогами и т.д., известными из уровня техники, или такими, которые превосходят соответствующее эндогенное, дикого типа, природное или физиологическое свойство в одном или более отношениях. Неограничивающими примерами более аутентичных структур 5'-кэпа согласно настоящему описанию являются структуры, которые обладают, помимо прочего, повышенной способностью связывания с кэп-связывающими белками, увеличенным периодом полувыведения, сниженной чувствительностью к 5' эндонуклеазам и/или сниженным уровнем удаления 5'-кэпа по сравнению с синтетическими структурами 5'-кэпа, известными в уровне техники (или по сравнению со структурой 5'-кэпа дикого типа, природной или физиологической). Например, рекомбинантный кэпирующий фермент осповакцины и рекомбинантный фермент 2'-О-метилтрансфераза могут образовывать канонические 5'-5'-трифосфатные связи между 5'-концевым нуклеотидом полинуклеотида и гуаниновым нуклеотидом кэпа, где гуаниновый остаток кэпа содержит N7-метилирование, и 5'-концевой нуклеотид мРНК содержит 2'-О-метил. Такая структура называется структурой Кэпа 1. Такой кэп приводит к более высокой трансляционной способности и клеточной стабильности, а также к сниженной активации клеточных провоспалительных цитокинов по сравнению, например, с другими структурами аналогов 5'кэпов, известных в уровне техники. Структуры кэпов включают, без ограничения, 7mG(5')ppp(5')N,pN2p (кэп 0), 7mG(5')ppp(5')NlmpNp (кэп 1) и 7mG(5')-ppp (5')NlmpN2mp (кэп 2).

[0605] В качестве неограничивающего примера, кэпирование химерных полинуклеотидов после производства может быть более эффективным, поскольку почти 100% химерных полинуклеотидов могут быть кэпированы. Это отличается от ~80%, когда аналог кэпа соединяется с химерным полинуклеотидом в ходе реакции транскрипции *in vitro*.

[0606] Согласно настоящему описанию 5'-концевые кэпы могут включать эндогенные кэпы или аналоги кэпа. Согласно настоящему описанию 5'-концевые кэпы могут

включать аналог гуанина. Подходящие аналоги гуанина включают, без ограничения перечисленными, инозин, N1-метил-гуанозин, 2′фтор-гуанозин, 7-деаза-гуанозин, 8-оксо-гуанозин, 2-амино-гуанозин, LNA-гуанозин и 2-азидо-гуанозин.

[0607] В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой структурой кэпа являетс Кэп 0, Кэп 1, ARCA, инозин, N1-метил-гуанозин, 2′фтор-гуанозин, 7-деаза-гуанозин, 8-оксо-гуанозин, 2-амино-гуанозин, LNA-гуанозин, 2-азидогуанозин, Кэп 2, Кэп 4, 5'-метил G-кэп или их аналог.

17. Поли(А)-хвосты

[0608] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A) дополнительно включают поли-А-хвост. В других вариантах осуществления концевые группы на поли-А-хвосте могут быть включены для стабилизации. В других вариантах осуществления поли-А-хвост включает де-3'-гидроксильные хвосты.

[0609] В ходе процессинга РНК, длинная цепь адениновых нуклеотидов (поли-А-хвост) может быть добавлена к полинуклеотиду, такому как молекула мРНК, с целью повышения стабильности. Непосредственно после транскрипции, 3'-конец транскрипта может быть отщеплен с образованием свободного 3'-гидроксила. Затем поли-А-полимераза присоединяет цепь адениновых нуклеотидов к РНК. В ходе процесса, называемого полиаденилированием, происходит присоединение поли-А-хвоста, который может иметь длину, например, от примерно 80 до примерно 250 остатов, включая длину примерно 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 или 250 остатков.

[0610] Поли-А-хвосты также могут быть добавлены после экспорта конструкции из ядра.

[0611] Согласно настоящему описанию, концевые группы на поли-А-хвосте могут быть включены для стабилизации. Полинуклеотиды согласно настоящему описанию могут включать де-3'-гидроксильные хвосты. Они также могут включать структурные группы или 2'O-метил модификации, как описано в публикации Junjie Li, et al. (Current Biology, Vol. 15, 1501-1507, August 23, 2005, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки).

[0612] Могут быть сконструированы полинуклеотиды согласно настоящему описанию, кодирующие транскрипты с альтернативными структурами поли-А-хвоста, включающими мРНК гистонов. Согласно Норбери, "Концевое уридилирование также было обнаружено на человеческих репликационно-зависимых мРНК гистонов. Обмен этих мРНК, как думают, важен для предотвращения накопления потенциально токсичных гистонов после завершения или ингибирования репликации хромосомной ДНК. Эти мРНК отличает отсутствие 3'-поли(А)-хвоста, функцию которого вместо этого выполняет стабильная структура стебель-петли и ее когнатный белок, связывающий стебель-петлю (SLBP); последний выполняет те же функции, что и PABP на полиаденилированных мРНК" (Norbury, "Cytoplasmic RNA: a case of the tail wagging the dog," Nature Reviews Molecular Cell Biology; AOP, published online 29 August 2013; doi: 10.1038/nrm3645), содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0613] Уникальная длина поли-А-хвоста обеспечивает некоторые преимущества полинуклеотидам согласно настоящему описанию. Обычно длина поли-А-хвоста, в случае его присутствия, составляет больше 30 нуклеотидов. В другом варианте осуществления поли-А-хвост имеет длину больше 35 нуклеотидов (например, по меньшей

мере или больше чем приблизительно 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500 и 3000 нуклеотидов).

[0614] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид или его области включают от приблизительно 30 до приблизительно 3000 нуклеотидов (например, от 30 до 50, от 30 до 100, от 30 до 250, от 30 до 500, от 30 до 750, от 30 до 1000, от 30 до 1500, от 30 до 2000, от 30 до 2500, от 50 до 100, от 50 до 250, от 50 до 500, от 50 до 750, от 50 до 1000, от 50 до 1500, от 50 до 2000, от 50 до 2500, от 50 до 3000, от 100 до 500, от 100 до 750, от 100 до 1000, от 100 до 1500, от 100 до 2000, от 100 до 2500, от 100 до 3000, от 500 до 750, от 500 до 1000, от 500 до 1500, от 500 до 2000, от 500 до 2500, от 500 до 3000, от 1000 до 1500, от 1000 до 2000, от 1000 до 2500, от 1000 до 3000, от 1500 до 2000, от 1500 до 2500, от 1500 до 3000, от 2000 до 3000, от 2000 до 2500 и от 2500 до 3000).

[0615] В некоторых вариантах осуществления поли-А-хвост сконструирован в зависимости от полной длины полинуклеотида или от длины конкретной области полинуклеотида. Такой дизайн может быть основан на длине кодирующей области, длине конкретного признака или области, или на основе длины конечного продукта, экспрессируемого с полинуклеотидов.

[0616] В этом отношении поли-А-хвост может имеет длину на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% больше, чем полинуклеотид или его признак. Поли-А-хвост также может быть сконструирован как фрагмент полинуклеотидов, к которым он относится. В этом отношении поли-А-хвост может составлять 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% или больше от полной длины конструкции, области конструкции или полной длины конструкции без поли-А-хвоста. Кроме того, сконструированные участки связывания и конъюгирование полинуклеотидов с поли-А-связывающим белком могут повышать экспрессию.

[0617] Кроме того, множество различных полинуклеотидов могут быть соединены друг с другом посредством PABP (поли-А-связывающего белка) через 3'-конец, при использовании модифицированных нуклеотидов на 3'-конце поли-А-хвоста. Эксперименты по трансфекции могут быть проведены на релевантных линиях клеток, и продукция белка может быть определена количественно с помощью ИФА через 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 7 дней после трансфекции.

[0618] В некоторых вариантах осуществления сконструированы полинуклеотиды согласно настоящему описанию, включающие область поли-А-G-квартета. G-Квартет представляет собой циклическую, соединенную водородными связями, группу из четырех гуаниновых нуклеотидов, которую могут образовывать G-богатые последовательности в ДНК и РНК. В данном варианте осуществления G-квартет вводят на конце поли-А-хвоста. Полученный полинуклеотид анализируют на предмет стабильности, продукции белка и другие параметры, в том числе период полувыведения в различных точках времени. Было обнаружено, что введение полиА-G-квартета приводит к продукции белка с мРНК, эквивалентной по меньшей мере 75% от уровня, наблюдаемого в случае применения только поли-А-хвоста длиной 120 нуклеотидов.

18. Область старт-кодона

[0619] Описание также включает полинуклеотид, который включает как область старт-кодона, так и полинуклеотид, описанный в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию

могут иметь области, которые аналогичны или функционируют как область старт-кодона.

[0620] В некоторых вариантах осуществления трансляция полинуклеотида может быть инициирована на кодоне, который не является старт-кодоном AUG. Трансляция полинуклеотида может быть инициирована на альтернативном старт-кодоне, таком как, без ограничения перечисленными, ACG, AGG, AAG, CTG/CUG, GTG/GUG, ATA/AUA, ATT/AUU, TTG/UUG (см. Touriol et al. Biology of the Cell 95 (2003) 169-178, и Matsuda and Mauro PLoS ONE, 2010 5:11; содержание каждой из которых полностью включены в настоящий документ посредством отсылки).

[0621] В качестве неограничивающего примера, трансляция полинуклеотида начинается на альтернативном старт-кодоне ACG. В качестве другого неограничивающего примера, трансляция полинуклеотида начинается на альтернативном старт-кодоне CTG или CUG. В качестве еще одного неограничивающего примера, трансляция полинуклеотида начинается на альтернативном старт-кодоне GTG или GUG.

[0622] Нуклеотиды, фланкирующие кодон, который инициирует трансляцию, такой как, без ограничения перечисленными, старт-кодон или альтернативный старт-кодон, как известно, влияют на эффективность трансляции, длину и/или структуру полинуклеотида (см., например, публикацию Matsuda and Mauro PLoS ONE, 2010 5:11; содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). Маскирование любого из нуклеотидов, фланкирующих кодон, который инициирует трансляцию, может использоваться для изменения положения инициации трансляции, эффективности трансляции, длины и/или структуры полинуклеотида.

[0623] В некоторых вариантах осуществления маскирующее средство может использоваться вблизи от старт-кодона или альтернативного старт-кодона для маскирования или сокрытия кодона с целью уменьшения вероятности инициации трансляции на маскированном старт-кодоне или альтернативном старт-кодоне. Неограничивающие примеры маскирующих средств включают антисмысловые полинуклеотиды запертых нуклеиновых кислот (LNA) и комплексы соединения экзонов (EJC) (см., например, публикацию Matsuda and Mauro, в которой описаны маскирующие LNA полинуклеотиды и комплексы EJC (PLoS ONE, 2010 5:11); содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки).

[0624] В другом варианте осуществления маскирующее средство может использоваться для маскирования старт-кодона полинуклеотида для увеличения вероятности того, что трансляция будет инициирована на альтернативном старт-кодоне. В некоторых вариантах осуществления маскирующее средство может использоваться для маскирования первого старт-кодона или альтернативного старт-кодона с целью увеличения вероятности того, что трансляция будет инициирована на старт-кодоне или альтернативном старт-кодоне, расположенных после маскированного старт-кодона или альтернативного старт-кодона.

[0625] В некоторых вариантах осуществления старт-кодон или альтернативный старт-кодон могут быть расположены в полном комплементе участка связывания miR. Полный комплемент участка связывания miR может способствовать регуляции трансляции, длины и/или структуры полинуклеотида аналогично маскирующему средству. В качестве неограничивающего примера, старт-кодон или альтернативный старт-кодон могут быть расположены по середине полного комплемента для участка связывания мкРНК. Старт-кодон или альтернативный старт-кодон могут быть расположены после первого нуклеотида, второго нуклеотида, третьего нуклеотида,

четвертого нуклеотида, пятого нуклеотида, шестого нуклеотида, седьмого нуклеотида, восьмого нуклеотида, девятого нуклеотида, десятого нуклеотида, одиннадцатого нуклеотида, двенадцатого нуклеотида, тринадцатого нуклеотида, четырнадцатого нуклеотида, пятнадцатого нуклеотида, шестнадцатого нуклеотида, семнадцатого нуклеотида, восемнадцатого нуклеотида, девятнадцатого нуклеотида, двадцатого нуклеотида или двадцать первого нуклеотида.

[0626] В другом варианте осуществления старт-кодон полинуклеотида может быть удален из последовательности полинуклеотида, чтобы трансляция полинуклеотида начиналась на кодоне, который не является старт-кодоном. Трансляция полинуклеотида может начинаться на кодоне после удаленного старт-кодона или на последующем старт-кодоне или альтернативном старт-кодоне. В неограничивающем примере старт-кодон ATG или AUG удален в качестве первых 3 нуклеотидов полинуклеотидной последовательности, чтобы трансляция была инициирована на последующем старт-кодоне или альтернативном старт-кодоне. Полинуклеотидная последовательность, из которой был удален старт-кодон, может дополнительно включать по меньшей мере одно маскирующее средство для последующего старт-кодона и/или альтернативных старт-кодонов, чтобы можно было регулировать или пытаться регулировать инициацию трансляции, длину полинуклеотида и/или структуру полинуклеотида.

19. Область стоп-кодона

[0627] Описание также включает полинуклеотид, который включает как область стоп-кодона, так и полинуклеотид, описанный в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию могут включать по меньшей мере два стоп-кодона перед 3'-нетранслируемыми областями (UTR). Стоп-кодон может быть выбран из TGA, TAA и TAG в случае ДНК, или из UGA, UAA и UAG в случае РНК. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию включают стоп-кодон TGA в случае ДНК или стоп-кодон UGA в случае РНК и один дополнительный стоп-кодон. В другом варианте осуществления дополнительным стоп-кодоном может быть TAA или UAA. В другом варианте осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию включают три последовательных стоп-кодона, четыре стоп-кодона или больше.

20. Вставки и замены

[0628] Описание также включает полинуклеотид согласно настоящему описанию, который дополнительно включает вставки и/или замены.

[0629] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR полинуклеотида может быть заменена вставкой по меньшей мере одной области и/или отрезком нуклеозидов из одного и того же основания. Область и/или отрезок нуклеотидов могут включать, без ограничения перечисленными, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7 или по меньшей мере 8 нуклеотидов, причем нуклеотиды могут быть природными и/или неприродными. В качестве неограничивающего примера, группа нуклеотидов может включать 5-8 аденинов, цитозинов, тиминов, отрезок из любых других нуклеотидов, раскрытых в настоящем документе, и/или их комбинации.

[0630] В некоторых вариантах осуществления 5'UTR полинуклеотида может быть заменена вставкой по меньшей мере двух областей и/или отрезков нуклеотидов двух разных оснований, таких как, без ограничения перечисленными, аденин, цитозин, тимин, любой из других нуклеотидов, раскрытых в настоящем документе, и/или их комбинации.

Например, 5'UTR может быть заменена путем вставки 5-8 адениновых оснований, с последующей вставкой 5-8 цитозиновых оснований. В другом примере, 5'UTR может быть заменена путем вставки 5-8 цитозиновых оснований, с последующей вставкой 5-8 адениновых оснований.

[0631] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может включать по меньшей мере одну замену и/или вставку после сайта начала транскрипции, который может распознаваться РНК-полимеразой. В качестве неограничивающего примера, по меньшей мере одна замена и/или вставка могут присутствовать после сайта начала транскрипции в результате замены по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты в области непосредственно после сайта начала транскрипции (например, без ограничения перечисленными, от +1 до +6). Изменения в области нуклеотидов непосредственно после сайта начала транскрипции могут влиять на скорость инициации, увеличивать наблюдаемые постоянные уровни нуклеотидтрифосфатов (НТФ) в реакции и увеличивать диссоциацию коротких транскриптов из комплекса транскрипции, осуществляющего начальную транскрипцию (Brieba et al, Biochemistry (2002) 41:5144-5149; полностью включенная в настоящий документ посредством отсылки). Модификация, замена и/или вставка по меньшей мере одного нуклеозида могут вызывать молчащую мутацию последовательности или могут вызывать мутацию в аминокислотной последовательности.

[0632] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может включать замену по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12 или по меньшей мере 13 гуаниновых оснований после сайта начала транскрипции.

[0633] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может включать замену по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 гуаниновых оснований в области непосредственно после сайта начала транскрипции. В качестве неограничивающего примера, если нуклеотиды в области являются GGGAGA, гуаниновые основания могут быть заменены по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 адениновыми нуклеотидами (SEQ ID NO: 233). В другом неограничивающем примере, если нуклеотиды в области являются GGGAGA, гуаниновые основания могут быть заменены по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 цитозиновыми основаниями (SEQ ID NO: 234). В другом неограничивающем примере, если нуклеотиды в области являются GGGAGA, гуаниновые основания могут быть заменены по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 тиминами и/или любым из нуклеотидов, описанных в настоящем документе (SEQ ID NO: 235).

[0634] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может включать по меньшей мере одну замену и/или вставку перед старт-кодоном. В целях ясности, специалисту в данной области техники будет очевидно, что старт-кодон является первым кодоном области, кодирующей белок, тогда как сайт начала транскрипции является участком, в котором начинается транскрипция. Полинуклеотид может включать, без ограничения перечисленными, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7 или по меньшей мере 8 замен и/или вставок нуклеотидных оснований. Нуклеотидные основания могут быть вставлены или заменены в 1, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере в 5 местоположениях

перед старт-кодоном. Вставленные и/или замененные нуклеотиды могут быть одним основанием (например, все A или все C, или все T, или все G), двумя разными основаниями (например, A и C, A и T или C и T), тремя разными основаниями (например, A, C и T или A, C и T) или по меньшей мере четырьмя разными основаниями.

[0635] В качестве неограничивающего примера, гуаниновое основание перед кодирующей областью в полинуклеотиде может быть заменено аденином, цитозином, тимином или любым из нуклеотидов, описанных в настоящем документе. В другом неограничивающем примере замена гуаниновых оснований может быть произведена в полинуклеотиде, чтобы оставить одно гуаниновое основание в области после сайта начала транскрипции и перед старт-кодоном (см. публикацию Esvelt et al., Nature (2011) 472(7344):499-503; содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). В качестве неограничивающего примера, по меньшей мере 5 нуклеотидов могут быть вставлены в 1 местоположение после сайта начала транскрипции, но перед старт-кодоном, причем эти по меньшей мере 5 нуклеотидов могут быть основанием одного типа.

21. Полинуклеотид, включающий мРНК, кодирующую полипептид IL12

[0636] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно настоящему описанию, например полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность мРНК, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, включает, от 5' к 3'-концу:

(i) 5'-кэп, представленный выше;

(ii) 5'UTR, такую как последовательности, представленные выше;

(iii) открытую рамку считывания, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, например, оптимизированную последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IL12, раскрытую в настоящем документе;

(iv) по меньшей мере один стоп-кодон;

(v) 3'UTR, такую как последовательности, представленные выше; и

(vi) поли-A-хвост, представленный выше.

[0637] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид дополнительно включает участок связывания мкРНК, например, участок связывания мкРНК, который связывается с мкРНК-142. В некоторых вариантах осуществления 5'UTR включает участок связывания мкРНК.

[0638] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно настоящему описанию включает нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептидную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична белковой последовательности IL12 дикого типа (например, изоформе 1, 2, 3 или 4).

22. Способы получения полинуклеотидов

[0639] В настоящем описании также предложены способы получения полинуклеотида согласно описанию (например, полинуклеотида, включающего нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A) или его комплемента.

[0640] В некоторых аспектах полинуклеотид (например, РНК, например мРНК), раскрытый в настоящем документе и кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, может быть сконструирован при использовании *in vitro* транскрипции. В других аспектах полинуклеотид (например, РНК, например мРНК), раскрытый в настоящем документе и кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, может быть сконструирован с помощью химического синтеза при использовании синтезатора олигонуклеотидов.

[0641] В других аспектах полинуклеотид (например, РНК, например мРНК), раскрытый в настоящем документе и кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, получен при использовании клетки-хозяина. В некоторых аспектах полинуклеотид (например, РНК, например мРНК), раскрытый в настоящем документе и кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, получен при использовании одной или более комбинации IVT, химического синтеза, экспрессии в клетке-хозяине или любых других методов, известных в уровне техники. В других вариантах осуществления клетка-хозяин является эукариотической клеткой, например, клетками млекопитающего *in vitro*.

[0642] Природные нуклеозиды, неприродные нуклеозиды или их комбинации могут полностью или частично заменять природные нуклеозиды, присутствующие в кандидатной нуклеотидной последовательности, и могут быть включены в оптимизированную нуклеотидную последовательность (например, РНК, например мРНК), кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A. Полученные в результате полинуклеотиды, например мРНК, могут быть затем исследованы на свою способность давать белок и/или обеспечивать терапевтический результат.

a. In vitro транскрипция/ферментативный синтез

[0643] Полинуклеотиды согласно настоящему описанию, раскрытые в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A) могут быть транскрибированы при использовании системы *in vitro* транскрипции (IVT). Система, как правило, включает транскрипционный буфер, нуклеотидтрифосфаты (НТФ), ингибитор РНКаз и полимеразу. НТФ могут быть выбраны, без ограничения перечисленными, из нуклеотидтрифосфатов, описанных в настоящем документе, в том числе природных и неприродных (модифицированных) НТФ. Полимераза может быть выбрана, без ограничения перечисленными, из РНК-полимеразы Т7, РНК-полимеразы Т3 и мутантных полимераз, таких как, без ограничения перечисленными, полимеразы, которые способны вводить полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе. См. патентную публ. США US20130259923, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0644] Любое количество РНК-полимераз или вариантов может использоваться в синтезе полинуклеотидов согласно настоящему описанию. РНК-полимеразы могут быть модифицированы путем вставки или делеции аминокислот в последовательности РНК-полимеразы. В качестве неограничивающего примера, РНК-полимераза может быть модифицирована для приобретения повышенной способности к введению 2'-модифицированного нуклеотидтрифосфата по сравнению с немодифицированной РНК-полимеразой (см. международную публикацию WO2008078180 и патент США 8,101,385; полностью включенные в настоящий документ посредством отсылки).

[0645] Варианты могут быть получены при создании РНК-полимеразы, оптимизации

аминокислотной последовательности и/или последовательности нуклеиновой кислоты РНК-полимеразы и/или при помощи других способов, известных в уровне техники. В качестве неограничивающего примера, варианты РНК-полимеразы Т7 могут быть созданы при использовании системы непрерывной направленной эволюции, описанной Эсвелтом с соавт. (в публикации Esvelt et al., Nature 472:499-503 (2011); полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки), в которой клоны РНК-полимеразы Т7 могут кодировать по меньшей мере одну мутацию, такую как, без ограничения перечисленными, замену лизина в положении 93 треонином (K93T), I4M, A7T, E63V, V64D, A65E, D66Y, T76N, C125R, S128R, A136T, N165S, G175R, H176L, Y178H, F182L, L196F, G198V, D208Y, 222 тысячи евро, S228A, Q239R, T243N, G259D, M267I, G280C, H300R, D351A, A354S, E356D, L360P, A383V, Y385C, D388Y, S397R, M401T, N410S, K450R, P451T, G452V, E484A, H523L, H524N, G542V, 565 тысяч евро, K577E, K577M, N601S, S684Y, L699I, K713E, N748D, Q754R, E775K, A827V, D851N или L864F. В качестве другого неограничивающего примера, варианты РНК-полимеразы Т7 могут кодировать, по меньшей мере, мутацию, описанную в патентных публ. США 20100120024 и 20070117112; полностью включенных в настоящий документ посредством отсылки. Варианты РНК-полимеразы также могут включать, без ограничения перечисленными, субституционные варианты, консервативную аминокислотную замену, инсерционные варианты, делеционные варианты и/или ковалентные производные.

[0646] В одном аспекте может быть создан полинуклеотид, распознаваемый РНК-полимеразами дикого типа или вариантами РНК-полимераз. При этом полинуклеотид может быть модифицирован для включения сайтов или областей, содержащих изменения последовательности по сравнению с полинуклеотидом дикого типа или исходным химерным полинуклеотидом.

[0647] Полинуклеотид или реакции синтеза нуклеиновых кислот могут проводить с применением ферментативных методов, в которых используются полимеразы. Полимеразы катализируют создание фосфодиэфирных связей между нуклеотидами в цепи нуклеиновой кислоты или полинуклеотиде. Известные в настоящее время ДНК-полимеразы можно подразделить на разные семейства на основе сравнения аминокислотных последовательностей и анализа кристаллической структуры. Семейство ДНК-полимеразы I (pol I) или А полимеразы, включающее фрагменты Кленова *E. coli*, ДНК-полимеразу I *Bacillus*, ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* (Taq), и РНК и ДНК-полимеразы Т7, является одним из наиболее изученных подобных семейств. Другим большим семейством является семейство ДНК-полимеразы α (pol α) или В-полимеразы, включающее все эукариотические реплицирующие ДНК-полимеразы и полимеразы из бактериофагов Т4 и RB69. Хотя они используют подобный каталитический механизм, эти семейства полимераз отличаются по субстратной специфичности, эффективности включения аналогов субстратов, степени и скорости удлинения праймера, механизму синтеза ДНК, экзонуклеазной активности и чувствительности к ингибиторам.

[0648] ДНК-полимеразы также подбирают на основе оптимальных условий реакции, которых они требуют, таких как температура реакции, pH, а также концентрации праймеров и матрицы. Иногда используют комбинацию больше чем одной ДНК-полимеразы для получения требуемого размера фрагмента ДНК и эффективности синтеза. Например, Ченг с соавт. повышают pH, добавляют глицерин и диметилсульфоксид, уменьшают время денатурации, увеличивают время удлинения и используют вторичную термостабильную ДНК-полимеразу, которая обладает 3'→5' экзонуклеазной активностью, для эффективной амплификации длинных мишеней из клонированных вставок и человеческой геномной ДНК (Cheng et al., PNAS 91:5695-5699

(1994), содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). РНК-полимеразы из бактериофага T3, T7 и SP6 широко использовались для получения РНК для биохимических и биофизических исследований. РНК-полимеразы, кэпирующие ферменты и поли(А)-полимеразы раскрыты в публикации одновременной поданной международной заявки WO2014028429, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0649] В одном аспекте РНК-полимераза, которая может использоваться в синтезе полинуклеотидов согласно настоящему описанию, является РНК-полимеразой Syn5 (см. публикацию Zhu et al. Nucleic Acids Research 2013, doi:10.1093/nar/gkt1193, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки). РНК-полимераза Syn5 недавно была обнаружена в морском цианофаге Syn5 Чжу с совт., где они также определили промоторную последовательность (см. публикацию Zhu et al. Nucleic Acids Research 2013, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). Чжу с совт. установили, что РНК-полимераза Syn5 катализировала синтез РНК в более широком диапазоне температур и солености по сравнению с РНК-полимеразой T7. Кроме того, требование в отношении инициирующего нуклеотида в промоторе, как обнаружили, для РНК-полимеразы Syn5 было менее строгим по сравнению с РНК-полимеразой T7, что делает РНК-полимеразу Syn5 многообещающей для синтеза РНК.

[0650] В одном аспекте РНК-полимераза Syn5 может использоваться в синтезе полинуклеотидов, описанных в настоящем документе. В качестве неограничивающего примера, РНК-полимераза Syn5 может использоваться в синтезе полинуклеотида, требующего точного 3'-конца.

[0651] В одном аспекте промотор Syn5 может использоваться в синтезе полинуклеотидов. В качестве неограничивающего примера, промотор Syn5 может быть 5'-ATTGGGCACCCGTAAGGG-3' (SEQ ID NO: 47), как описано в Zhu et al., Nucleic Acids Research 2013.

[0652] В одном аспекте РНК-полимераза Syn5 может использоваться в синтезе полинуклеотидов, включающих по меньшей мере одну химическую модификацию, описанную в настоящем документе и/или известную в уровне техники (см., например, включение псевдо-УТФ и 5Me-ЦТФ, описанное в Zhu et al., Nucleic Acids Research 2013).

[0653] В одном аспекте полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы при использовании РНК-полимеразы Syn5, которая была очищена с применением модифицированной и улучшенной методики очистки, описанной в Zhu et al., Nucleic Acids Research 2013.

[0654] Различные инструменты в генной инженерии основаны на ферментативной амплификации целевого гена, который выступает в качестве матрицы. Для исследования последовательностей отдельных генов или определенных областей, представляющих интерес, а также других исследовательских нужд, требуется получать множество копий целевого гена из небольшого образца полинуклеотидов или нуклеиновых кислот. Такие методы могут применяться при производстве полинуклеотидов согласно описанию.

[0655] Полимеразная цепная реакция (ПЦР) находит широкое применение в быстрой амплификации целевого гена, а также в геномном картировании и секвенировании. Ключевые компоненты для синтеза ДНК включают целевые молекулы ДНК в качестве матрицы, праймеры, комплементарные концам цепей целевой ДНК, дезоксинуклеотитрифосфаты (дНТФ) в качестве строительных блоков и ДНК-полимеразу. В ходе таких этапов ПЦР как денатурация, отжиг и удлинение, получаемые молекулы ДНК могут выступать в качестве матрицы для следующего цикла репликации,

достигая экспоненциальной амплификации целевой ДНК. ПЦР требует цикла нагревания и охлаждения для денатурации и отжига. Разновидности базовой ПЦР включают асимметричную ПЦР (Innis et al., PNAS 85:9436-9440 (1988)), инвертированную ПЦР (Ochman et al., Genetics 120(3):621-623, (1988)), ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) (Freeman et al., BioTechniques 26(1):112-22, 124-5 (1999), содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки и т.д.). В ОТ-ПЦР требуемой мишенью является одноцепочечная РНК, которая сначала превращается в двухцепочечную ДНК при воздействии обратной транскриптазы.

[0656] Множество изотермических методов амплификации нуклеиновых кислот *in vitro* было разработано в качестве альтернативы или дополнений к ПЦР. Например, амплификация с замещением цепей (SDA) основана на способности эндонуклеазы рестрикции формировать ник (публикация Walker et al., PNAS 89: 392-396 (1992), которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки)). Последовательность распознавания рестриктазы встроена в отжигаемую последовательность праймера. Праймеры достраиваются ДНК-полимеразой и дНТФ с образованием двойной цепи. Только одна цепи двойной цепи расщепляется рестриктазой. Каждая одиночная цепь при этом становится доступной в качестве матрицы для последующего синтеза. SDA не требует сложного контроля температурного цикла ПЦР.

[0657] Амплификация на основе последовательности нуклеиновых кислот (NASBA), также называемая амплификацией, опосредованной транскрипцией (TMA), также является изотермическим методом амплификации, в котором используется комбинация ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы, РНКазы Н и РНК-полимеразы Т7 (Compton, Nature 350:91-92 (1991)), содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки. Целевая РНК используется в качестве матрицы, и обратная транскриптаза синтезирует ее комплементарную цепь ДНК. РНКаза Н гидролизует РНК матрицу, создавая пространство ДНК-полимеразе для синтеза цепи ДНК, комплементарной первой цепи ДНК, которая комплементарна целевой РНК, с образованием двойной цепи ДНК. РНК-полимераза Т7 непрерывно синтезирует комплементарные цепи РНК этой двойной цепи ДНК. Эти цепи РНК выступают в качестве матриц для новых циклов синтеза ДНК, что приводит к амплификации целевого гена.

[0658] Амплификация по типу катящегося кольца (RCA) амплифицирует одноцепочечный кольцевой полинуклеотид и включает многочисленные циклы изотермического ферментативного синтеза, в котором ДНК-полимераза Ф29 удлиняет праймер, непрерывно перемещаясь по кольцу полинуклеотида, многократно реплицируя его последовательность. В результате получают линейную копию кольцевой матрицы. Затем праймер может отжигаться на этой линейной копии, после чего происходит синтез ее комплементарной цепи. См. публикацию Lizardi et al., Nature Genetics 19:225-232 (1998), содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки. Одноцепочечная кольцевая ДНК может также служить матрицей для синтеза РНК в присутствии РНК-полимеразы (публикация Daubendiek et al., JACS 117:7818-7819 (1995), содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). Инвертированная быстрая амплификация концов кДНК (RACE) в RCA описана Полидоросом с соавт. Матричная РНК (мРНК) подвергается обратной транскрипции в кДНК, с последующей обработкой РНКазой Н для отделения кДНК. Затем кДНК замыкают в кольцо с помощью CircLigase с получением кольцевой ДНК. Амплификацию полученной кольцевой ДНК выполняют с помощью RCA (публикация Polidoros et al., BioTechniques 41:35-42 (2006), содержание которой полностью включена в настоящий

документ посредством отсылки).

[0659] Любой из предшествующих методов может применяться в производстве одной или более областей полинуклеотидов согласно настоящему описанию.

[0660] Сборка полинуклеотидов или нуклеиновых кислот лигазой также широко используется. ДНК или РНК лигазы вызывают межмолекулярное соединение 5' и 3' концов цепей полинуклеотида посредством образования фосфодиэфирной связи. Лигазная цепная реакция (ЛЦР) является многообещающим методом диагностики, основанным на принципе, что два смежных полинуклеотидных зонда гибридизуются с одной цепью целевого гена и соединяются друг с другом лигазой. Если целевой ген не присутствует, или если в целевом гене присутствует некомплементарное основание, такое как однонуклеотидный полиморфизм (SNP), зонды не могут быть лигированы (публикация Wiedmann et al., PCR Methods and Application, vol.3 (4), s51-s64 (1994), содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки). ЛЦР может быть объединена с различными методами амплификации для увеличения чувствительности обнаружения или увеличения количества продуктов в случае ее использования в синтезе полинуклеотидов и нуклеиновых кислот.

[0661] В настоящее время в продаже доступно несколько наборов для получения библиотек нуклеиновых кислот. Они включают ферменты и буферы для превращения малого количества образцов нуклеиновых кислот в индексируемую библиотеку для последующих применений. Например, фрагменты ДНК могут быть помещены в набор NEBNEXT® ULTRATM DNA Library Prep производства NEWENGLAND BIOLABS® для конечной обработки, лигирования, выбора размера, очистки, ПЦР амплификации и конечной очистки.

[0662] Продолжается постоянная разработка для улучшения методов амплификации. Например, в патенте США 8,367,328 (Asada et al.), содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством отсылки, описано применение усилителя реакции для повышения эффективности реакций синтеза ДНК ДНК-полимеразами. Усилитель реакции включает кислотное вещество или катионные комплексы кислотного вещества. В патенте США 7,384,739 (Kitabayashi et al.), содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством отсылки, описано вещество, служащее в качестве источника карбоксилат-иона, которое способствует ферментативному синтезу ДНК, где вещество, являющееся источником карбоксилат-иона, выбрано из щавелевой кислоты, малоновой кислоты, сложных эфиров щавелевой кислоты, сложных эфиров малоновой кислоты, солей малоновой кислоты и сложных эфиров малеиновой кислоты. В патенте США 7,378,262 (Sobek et al.), содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством отсылки, раскрыта ферментная композиция для повышения точности амплификаций ДНК. Композиция включает один фермент с 3'-экзонуклеазной активностью, но без полимеразной активности, и другой фермент, который является полимеразой. Оба фермента являются термостабильными и обратимо модифицированы так, чтобы они были неактивными при более низких температурах.

[0663] В патенте США 7,550,264 (Getts et al.) описан многостадийный синтез смысловых молекул РНК, который проводят путем присоединения олигодеоксинуклеотидных хвостов к 3'-концу молекул кДНК и инициации транскрипции РНК при использовании РНК-полимеразы, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки. В патентной публ. США 2013/0183718 (Rohayem) описан синтез РНК РНК-зависимыми РНК-полимеразами (RdRp), проявляющими РНК-полимеразную активность, на одноцепочечных ДНК матрицах, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

Олигонуклеотиды с нестандартными нуклеотидами могут быть синтезированы с помощью ферментативной полимеризации путем контакта матрицы, включающей нестандартные нуклеотиды, со смесью нуклеотидов, которые комплементарны нуклеотидам матрицы, как раскрыто в патенте США 6,617,106 (Benner), содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

b. Химический синтез

[0664] Стандартные методы могут применяться для синтеза выделенной полинуклеотидной последовательности, кодирующей выделенный полипептид, представляющий интерес, такой как полинуклеотид согласно описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A). Например, может быть синтезирован одиночный ДНК или РНК олигомер, содержащий кодон-оптимизированную нуклеотидную последовательность, кодирующую конкретный выделенный полипептид. В других аспектах могут быть синтезированы несколько небольших олигонуклеотидов, кодирующих фрагменты требуемого полипептида, и затем лигированы. В некоторых аспектах отдельные олигонуклеотиды, как правило, содержат 5' или 3' выступающие концы для комплементарной сборки.

[0665] Полинуклеотид, раскрытый в настоящем документе (например, РНК, например мРНК), может быть химически синтезирован при использовании методов химического синтеза и потенциальных замен нуклеиновых оснований, известных в уровне техники. См., например, публикации международных заявок WO2014093924, WO2013052523; WO2013039857, WO2012135805, WO2013151671; патентные публ. США US20130115272; или патенты США US8999380 или US8710200, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

c. Очистка полинуклеотидов, кодирующих IL12

[0666] Очистка полинуклеотидов, описанных в настоящем документе (например, полинуклеотида, включающего нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), может включать, без ограничения перечисленным, очистку полинуклеотида, проверку качества и контроль качества. Очистка может быть выполнена с помощью способов, известных в уровне техники, таких как, без ограничения перечисленными, гранулы AGENCOURT® (Beckman Coulter Genomics, Danvers, MA), гранулы поли-T, LNA™ олиго-T связывающие зонды (EXIQON® Inc., Vedbaek, Denmark), или способов очистки на основе ВЭЖХ, таких как, без ограничения перечисленными, ВЭЖХ сильного анионного обмена, ВЭЖХ слабого анионного обмена, обращенно-фазовой ВЭЖХ (ОФ-ВЭЖХ) и ВЭЖХ гидрофобных взаимодействий (HIC-ВЭЖХ).

[0667] Термин "очищенный" при использовании в отношении полинуклеотида, такого как "очищенный полинуклеотид", относится к полинуклеотиду, который отделен по меньшей мере от одной примеси. При использовании в настоящем документе "примесь" является любым веществом, которое делает другое вещество непригодным, неочищенным или низкокачественным. Таким образом, очищенный полинуклеотид (например, ДНК и РНК) присутствует в форме или условиях, отличающихся от тех, в которых он присутствует в природе, или в форме или условиях, отличающихся от тех, которые присутствовали до его обработки или очистки.

[0668] В некоторых вариантах осуществления очистка полинуклеотида согласно описанию (например, полинуклеотида, включающего нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A) удаляет примеси, что может уменьшить или устранить нежелательный

иммунный ответ, например, путем уменьшения активности цитокинов.

[0669] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), очищают до введения, с применением колоночной хроматографии (например, ВЭЖХ сильного анионного обмена, ВЭЖХ слабого анионного обмена, обращенно-фазовой ВЭЖХ (ОФ-ВЭЖХ) и ВЭЖХ гидрофобных взаимодействий (HIC-ВЭЖХ) или (ЖХМС)).

[0670] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид согласно описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотид, упорядочивает полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), очищенный с помощью колоночной хроматографии (например, ВЭЖХ сильного анионного обмена, ВЭЖХ слабого анионного обмена, обращенно-фазовой ВЭЖХ (ОФ-ВЭЖХ, ВЭЖХ гидрофобных взаимодействий (HIC-ВЭЖХ) или (ЖХМС)), демонстрирует повышенную экспрессию кодируемого белка IL12 по сравнению с уровнем экспрессии, полученным с таким же полинуклеотидом согласно настоящему описанию, очищенным другим способом очистки.

[0671] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, очищенный с помощью колоночной хроматографии (например, ВЭЖХ сильного анионного обмена, ВЭЖХ слабого анионного обмена, обращенно-фазовая ВЭЖХ (ОФ-ВЭЖХ, ВЭЖХ гидрофобных взаимодействий (HIC-ВЭЖХ) или (ЖХМС)), включает нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, включающие одну или более точечных мутаций, известных в уровне техники.

[0672] В некоторых вариантах осуществления применение полинуклеотида, очищенного с помощью ОФ-ВЭЖХ, увеличивает уровни экспрессии белка IL12 в клетках при введении в эти клетки, например, на 10-100%, т.е. по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100%, по сравнению с уровнями экспрессии белка IL12 в клетках до введения в клетки полинуклеотида, очищенного с помощью ОФ-ВЭЖХ, или после введения в клетки полинуклеотида, очищенного не с помощью ОФ-ВЭЖХ.

[0673] В некоторых вариантах осуществления применение полинуклеотида, очищенного с помощью ОФ-ВЭЖХ, увеличивает уровни экспрессии функционального белка IL12 в клетках при введении в такие клетки, например, на 10-100%, т.е. по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей

мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100%, по сравнению с уровнями экспрессии функционального белка IL12 в клетках до введения в клетки полинуклеотида, очищенного с помощью ОФ-ВЭЖХ, или после введения в клетки полинуклеотида, очищенного не с помощью ОФ-ВЭЖХ.

[0674] В некоторых вариантах осуществления применение полинуклеотида, очищенного с помощью ОФ-ВЭЖХ, увеличивает поддающуюся обнаружению активность IL12 в клетках при введении в такие клетки, например, на 10-100%, т.е. по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100%, по сравнению с уровнями активности функционального IL12 в клетках до введения в клетки полинуклеотида, очищенного с помощью ОФ-ВЭЖХ, или после введения в клетки полинуклеотида, очищенного не с помощью ОФ-ВЭЖХ.

[0675] В некоторых вариантах осуществления очищенный полинуклеотид является чистым по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99% или приблизительно на 100%.

[0676] Проверка качества и/или контроля качества могут быть выполнены при использовании таких методов, как, без ограничения перечисленными, гель-электрофорез, поглощение в УФ-области или аналитическая ВЭЖХ. В другом варианте осуществления полинуклеотид может быть секвенирован с помощью способов, включающих, без ограничения перечисленным, ПЦР с обратной транскриптазой.

d. Количественное определение экспрессированных полинуклеотидов, кодирующих IL12

[0677] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), продукты их экспрессии, а также продукты деградации и метаболиты, могут быть определены количественно согласно способам, известным в уровне техники.

[0678] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды согласно настоящему описанию могут быть количественно определены в экзосомах или когда они получены из одной или более физиологических жидкостей. При использовании в настоящем описании термин "физиологические жидкости" включает периферическую кровь, сыворотку, плазму, асцитную жидкость, мочу, спинномозговую жидкость (СМЖ), мокроту, слюну, костный мозг, синовиальную жидкость, внутриглазную жидкость, амниотическую жидкость, ушную серу, грудное молоко, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, сперму, секрет предстательной железы, секрет куперовой железы или предэякулят, пот, кал, волосы, слезы, жидкость кисты, плевральную и перитонеальную жидкость, перикардиальную жидкость, лимфу, химус, хилус, желчь, интерстициальную

жидкость, менструальные выделения, гной, кожное сало, рвотную массу, вагинальные выделения, секрет слизистой оболочки, кишечный сок, панкреатический сок, смывы из полостей синусов, бронхолегочные аспираты, жидкость из полости бластулы и пуповинную кровь. В альтернативе экзосомы могут быть выделены из органа, выбранного из группы, состоящей из легких, сердца, поджелудочной железы, желудка, кишечника, мочевого пузыря, почек, яичников, яичек, кожи, толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, головного мозга, пищевода, печени и плаценты.

[0679] В способе количественного определения экзосом образец объемом не больше 2 мл получают у субъекта и экзосомы выделяют с помощью эксклюзионной хроматографии, центрифугирования в градиенте плотности, дифференциального центрифугирования, наномембранной ультрафильтрации, иммуноабсорбентного захвата, аффинной очистки, микрофлюидного разделения или их комбинации. В анализе уровень или концентрация полинуклеотида могут быть уровнем экспрессии, присутствием, отсутствием, усечением или изменением вводимой конструкции. Предпочтительно сравнивать уровень с одним или более клиническими фенотипами или с анализом на биомаркер заболевания человека.

[0680] Анализ могут проводить при использовании специфичных в отношении конструкции зондов, цитометрии, кОТ-ПЦР, ПЦР в реальном времени, ПЦР, проточной цитометрии, электрофореза, масс-спектрометрии или их комбинаций, тогда как экзосомы могут быть выделены при использовании иммуногистохимических методов, таких как методы твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Экзосомы также могут быть выделены с помощью эксклюзионной хроматографии, центрифугирования в градиенте плотности, дифференциального центрифугирования, наномембранной ультрафильтрации, иммуноабсорбентного захвата, аффинной очистки, микрофлюидного разделения или их комбинаций.

[0681] Эти способы предоставляют исследователю возможность в режиме реального времени контролировать уровень оставшихся или доставленных полинуклеотидов. Это возможно, поскольку полинуклеотиды согласно настоящему описанию отличаются от эндогенных форм благодаря структурным или химическим модификациям.

[0682] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может быть определен количественно при использовании таких способов, как, без ограничения перечисленными, спектроскопия в УФ-видимой области (УФ/Вид). Неограничивающим примером УФ/Вид-спектрометра является спектрометр NANODROP® (ThermoFisher, Waltham, MA). Количественно определенный полинуклеотид может быть проанализирован для определения, может ли полинуклеотид иметь требуемый размер, и проверки, что не произошло никакого разрушения полинуклеотида. Разрушение полинуклеотида может быть проверено с помощью таких способов, как, без ограничения перечисленными, электрофорез в агарозном геле, методы очистки на основе ВЭЖХ, такие как, без ограничения перечисленными, ВЭЖХ сильного анионного обмена, ВЭЖХ слабого анионного обмена, обращенно-фазовая ВЭЖХ (ОФ-ВЭЖХ) и ВЭЖХ гидрофобных взаимодействий (HIC-ВЭЖХ), жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХМС), капиллярный электрофорез (CE) и капиллярный гель-электрофорез (CGE).

23. Фармацевтические композиции и лекарственные формы

[0683] В настоящем описании предложены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые включают любой из полинуклеотидов, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы дополнительно включают средство доставки.

[0684] В некоторых вариантах осуществления композиция или лекарственная форма может содержать полинуклеотид, включающий оптимизированную последовательность нуклеиновой кислоты, раскрытую в настоящем документе, которая кодирует полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A. В некоторых вариантах осуществления композиция или лекарственная форма могут содержать полинуклеотид (например, РНК, например мРНК), включающий полинуклеотид (например, ORF), обладающий значимой идентичностью последовательности с оптимизированной последовательностью нуклеиновой кислоты, раскрытой в настоящем документе, которая кодирует полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид дополнительно включает участок связывания мкРНК, например, участок связывания мкРНК, который связывает miR-122.

[0685] Фармацевтические композиции или лекарственная форма необязательно могут включать одно или более дополнительных действующих веществ, например, терапевтически и/или профилактически активные вещества. Фармацевтические композиции или лекарственная форма согласно настоящему описанию могут быть стерильными и/или апирогенными. Общие подходы к изготовлению лекарственных форм и/или производству фармацевтических средств можно найти, например, в справочнике Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (полностью включенном в настоящий документ посредством отсылки). В некоторых вариантах осуществления композиции вводят людям, пациентам или субъектам. В рамках настоящего описания фраза "действующее вещество" обычно относится к полинуклеотидам, которые предполагается доставлять, как описано в настоящем документе.

[0686] Лекарственные формы и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены любым известным в области фармакологии способом или способом, который может быть разработан в будущем. В целом такие препаративные способы включают этап соединения действующего вещества со вспомогательным веществом и/или одним или более другими вспомогательными компонентами, и затем, в случае необходимости и/или потребности, деления, формования и/или упаковки продукта в требуемые содержащие однократную дозу или многодозовые единицы.

[0687] Фармацевтическая композиция или лекарственная форма в соответствии с настоящим описанием могут быть изготовлены, упакованы и/или выпущены в продажу в нефасованном виде, в виде единичной стандартной дозы и/или в виде множества единичных стандартных доз. При использовании в настоящем документе "стандартная доза" относится к дискретному количеству фармацевтической композиции, включающей установленное количество действующего вещества. Количество действующего вещества обычно равно дозе действующего вещества, которую могут вводить субъекту, и/или удобной части такой дозы, например, половине или одной трети такой дозы.

[0688] Относительные количества действующего вещества, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных компонентов в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим описанием могут изменяться в зависимости от идентифицирующей информации, размер и/или состояния субъекта, подвергаемого лечению, а также в зависимости от пути, которым предполагают вводить композицию. Например, композиция может включать от 0,1% до 99% (в/в) действующего вещества. В качестве примера, композиция может включать от 0,1% до 100%, например, от 0,5 до 50%, от 1 до 30%, от 5 до 80% или по меньшей

мере 80% (в/в) действующего вещества.

[0689] В некоторых вариантах осуществления композиции и лекарственной формы, описанные в настоящем документе, могут содержать по меньшей мере один полинуклеотид согласно описанию. В качестве неограничивающего примера, композиция или лекарственная форма могут содержать 1, 2, 3, 4 или 5 полинуклеотидов согласно описанию. В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут включать больше одного типа полинуклеотида. В некоторых вариантах осуществления композиция или лекарственная форма могут включать полинуклеотид в линейной и кольцевой форме. В другом варианте осуществления композиция или лекарственная форма могут включать кольцевой полинуклеотид и полинуклеотид IVT. В еще одном варианте осуществления композиция или лекарственная форма могут включать полинуклеотид IVT, химерный полинуклеотид и кольцевой полинуклеотид.

[0690] Хотя описания фармацевтических композиций и лекарственных форм, представленные в настоящем документе, преимущественно направлены на фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые подходят для медицинского применения, специалисту будет очевидно, что такие композиции обычно подходят для введения любому другому животному, например, не относящимся к человеку животным, например, не относящимся к человеку млекопитающим. Модификация фармацевтических композиций или лекарственных форм, подходящих для медицинского применения, направленная на то, чтобы сделать композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и обычно ветеринар-фармаколог средней квалификации может разработать и/или выполнить такую модификацию лишь с применением стандартных, если таковые потребуются, экспериментов. Субъекты, которым предполагают вводить фармацевтические композиции или лекарственные формы, включают, без ограничения перечисленными, людей и/или других приматов; млекопитающих, в том числе млекопитающих коммерческого значения, таких как рогатый скот, свиньей, лошадей, овец, кошек, собак, мышей и/или крыс; и/или птиц, в том числе птиц коммерческого значения, таких как домашнюю птицу, куриц, уток, гусей и/или индеек.

[0691] В настоящем описании предложены фармацевтические композиции, которые включают полинуклеотид, описанный в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A). Полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в лекарственные формы при использовании одного или более вспомогательных веществ для: (1) увеличения стабильности; (2) увеличения трансфекции клеток; (3) обеспечения замедленного или отсроченного высвобождения (например, из депо лекарственной формы полинуклеотида); (4) изменения биораспределения (например, направления полинуклеотида в определенные типы тканей или клеток); (5) увеличения трансляции кодируемого белка *in vivo*; и/или (6) изменения профиля высвобождения кодируемого белка *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает средство доставки (например, соединение, имеющее **Формулу (I)**, например, любое из Соединений 1-147 или любое из Соединений 1-232).

[0692] Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество при использовании в настоящем документе включает, без ограничения перечисленными, любые возможные растворители, дисперсионные среды или другие жидкие разбавители, диспергирующие или суспендирующие добавки, разбавители, гранулирующие и/или диспергирующие

вещества, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, загустители или эмульгирующие вещества, консерванты, связующие вещества, смазывающие вещества или масло, красители, подсластители или ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, противомикробные или противогрибковые вещества, регуляторы осмоляльности, регуляторы pH, буферы, хелатообразователи, криопротекторы и/или наполнители, подходящие для конкретной требуемой лекарственной формы. Различные вспомогательные вещества для изготовления фармацевтических композиций и способы изготовления композиции известны в уровне техники (см. справочник Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006); полностью включенный в настоящий документ посредством отсылки).

[0693] Примеры разбавителей включают, без ограничения перечисленными, карбонат кальция или натрия, фосфат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит и т.д., и/или их комбинации.

[0694] Примеры гранулирующих и/или диспергирующих веществ включают, без ограничения перечисленными, крахмалы, прежелатинизированные крахмалы или микрокристаллический крахмал, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, агар, поливинилпирролидон, повидон, поперечно-сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поперечно-сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу (кроскармелозу), алюмосиликат магния (VEEGUM®), лаурилсульфат натрия и т.д., и/или их комбинации.

[0695] Примеры поверхностно-активных веществ и/или эмульгаторов включают, без ограничения перечисленными, природные эмульгаторы (например, гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, каррагинан, холестерин, ксантановую камедь, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), сложные эфиры сорбитана и жирнвх кислот (например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат [TWEEN®80], сорбитан монопальмитат [SPAN®40], глицерилмоноолеат, полиоксиэтиленовые сложные эфиры, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот (например, CREMOPHOR®), полиоксиэтиленовые эфиры (например, полиоксиэтиленлауриловый эфир [BRIJ®30]), PLURONIC® F-68, POLOXAMER®188 и т.д., и/или их комбинации.

[0696] Примеры связующих веществ включают, без ограничения перечисленными, крахмал, желатин, сахара (например, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, патоку, лактозу, лактит, маннит), аминокислоты (например, глицин), природные и синтетические смолы (например, гуммиарабик, альгинат натрия), этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и т.д., и их комбинации.

[0697] Окисление является потенциальным путем деградации мРНК, в особенности жидких лекарственных форм мРНК. Чтобы предотвратить окисление, в лекарственные формы могут быть добавлены антиоксиданты. Примеры антиоксидантов включают, без ограничения перечисленными, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бензиловый спирт, бутил-гидроксианизол, м-крезол, метионин, бутил-гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит натрия или калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия и т.д., и их комбинации.

[0698] Примеры хелатообразующих веществ включают, без ограничения перечисленными, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), моногидрат лимонной кислоты, эдатат динатрия, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту,

эдатат натрия, винную кислоту, эдатат тринатрия и т.д., и их комбинации.

[0699] Примеры противомикробных или противогрибковых средств включают, без ограничения перечисленными, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, бензойную кислоту, гидроксибензойную кислоту, бензоат калия или натрия, сорбат калия или натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту и т.д., и их комбинации.

[0700] Примеры консервантов включают, без ограничения перечисленными, витамин A, витамин C, витамин E, бета-каротин, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, бутил-гидроксианизол, этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лауретсульфат натрия (SLES) и т.д., и их комбинации.

[0701] В некоторых вариантах осуществления pH растворов полинуклеотида поддерживают в пределах от pH 5 до pH 8 для улучшения стабильности. Примеры буферов для регулирования pH могут включать, без ограничения перечисленными, фосфат натрия, цитрат натрия, сукцинат натрия, гистидин (или гистидин-HCl), малат натрия, карбонат натрия и т.д., и/или их комбинации.

[0702] Примеры смазывающих веществ включают, без ограничения перечисленными, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, солод, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия или магния и т.д., и их комбинации.

[0703] Фармацевтическая композиция или лекарственная форма, описанные в настоящем документе, могут содержать криопротектор для стабилизации полинуклеотида, описанного в настоящем документе, при замораживании. Примеры криопротекторов включают, без ограничения перечисленными, маннит, сахарозу, трегалозу, лактозу, глицерин, декстрозу и т.д., и их комбинации.

[0704] Фармацевтическая композиция или лекарственная форма, описанные в настоящем документе, могут содержать наполнитель в лиофилизированных лекарственных формах полинуклеотида для получения "фармацевтически эстетичного" прессованного материала, для стабилизации лиофилизированных полинуклеотидов в течение длительного хранения (например, 36 месяцев). Примеры наполнителей согласно настоящему описанию могут включать, без ограничения перечисленными, сахарозу, трегалозу, маннит, глицин, лактозу, рафинозу и их комбинации.

[0705] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или лекарственная форма дополнительно включает средство доставки. Средство доставки согласно настоящему описанию может включать, без ограничения, липосомы, наночастицы липиды, липидоиды, полимеры, липоплексы, микровезикулы, экзосомы, пептиды, белки, клетки, трансфицированные полинуклеотидами, гиалуронидазу, имитаторы наночастиц, нанотрубки, конъюгаты и их комбинации.

24. Средства доставки

a. Липидное соединение

[0706] В настоящем описании предложены фармацевтические композиции с выгодные свойствами. В частности, в настоящей заявке предложены фармацевтические композиции, включающие:

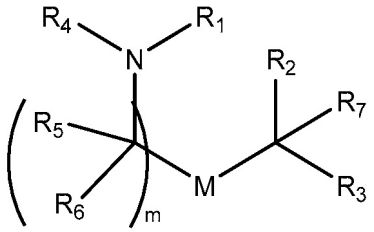
(a) полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A; и

(b) средство доставки.

[0707] В некоторых вариантах осуществления средство доставки согласно настоящему описанию включает любое одно или более соединений, раскрытых в международной заявке PCT/US2016/052352, поданной 16 сентября 2016 года и опубликованной как WO

2017/049245, которая полностью включена в настоящее описание посредством отсылки.

[0708] В некоторых вариантах осуществления средство доставки включает соединение, имеющее формулу (I):



(I),

в которой

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из карбоцикла, гетероцикла, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $N(R)R_8$, $O(CH_2)_nOR$, $N(R)C(=NR9)N(R)_2$, $N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, N(R)C(O)OR, N(OR)C(O)R, $N(OR)S(O)_2R$, N(OR)C(O)OR, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $N(OR)C(S)N(R)_2$, $N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, C(O)N(R)OR и $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или его соли или стереоизомеры.

[0709] В некоторых вариантах осуществления подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из карбоцикла, гетероцикла, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$ и $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их соли или стереоизомеры, где алкильные и алкенильные группы могут быть нормальными или разветвленными.

[0710] В некоторых вариантах осуществления подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых, когда R_4 является $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR или $-CQ(R)_2$, то тогда (i) Q не является $-N(R)_2$, когда n является 1, 2, 3, 4 или 5, или (ii) Q не является 5, 6 или 7-членным гетероциклоалкилом, когда n является 1 или 2.

[0711] В других вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q авбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $N(R)R_8$, $O(CH_2)_nOR$, $N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $OC(O)N(R)_2$, N(R)C(O)OR, N(OR)C(O)R, $N(OR)S(O)_2R$, N(OR)C(O)OR, $N(OR)C(O)N(R)_2$, $N(OR)C(S)N(R)_2$, $N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $C(=NR_9)N(R)_2$, $C(=NR_9)R$, C(O)N(R)OR и 5-14-членного гетероциклоалкила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, который замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O), OH, амино и C_{1-3} алкила, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла; каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H; каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их соли или стереоизомеры.

[0712] В других вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$ и 5-14-членного

гетероциклоалкила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, который замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O), OH, амино и C_{1-3} алкила, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их соли или стереоизомеры.

[0713] В еще одних вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(OR)C(O)R, $-N(OR)S(O)_2R$, -N(OR)C(O)OR, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR и $-C(=NR_9)N(R)_2$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; и когда Q является 5-14-членным гетероциклом, и (i) R_4 является $-(CH_2)_nQ$, в котором n является 1 или 2, или (ii) R_4 является $-(CH_2)_nCHQR$, в котором n является 1, или (iii) R_4 является -CHQR и $-CQ(R)_2$, то тогда Q является либо 5-14-членным гетероарилом, либо 8-14-членным гетероциклоалкилом;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила

и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -$S(O)_2$-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, -OR, -$S(O)_2$R, -$S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их соли или стереоизомеры.

[0714] В еще одних вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, -$(CH_2)_nQ$, -$(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, -$CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, -$O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, -CX_3, -CX_2H, -CXH_2, -CN, -$C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -$N(R)S(O)_2R$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(S)N(R)_2$, -$CRN(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; и когда Q является 5-14-членным гетероциклом, и (i) R_4 является -$(CH_2)_nQ$, в котором n является 1 или 2, или (ii) R_4 является -$(CH_2)_nCHQR$, в котором n является 1, или (iii) R_4 является -CHQR и -$CQ(R)_2$, то тогда Q является либо 5-14-членным гетероарилом, либо 8-14-членным гетероциклоалкилом;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -$S(O)_2$-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и

H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их соли или стереоизомеры.

[0715] В других вариантах осуществления, другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(OR)C(O)R, $-N(OR)S(O)_2R$, -N(OR)C(O)OR, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR и $-C(=NR_9)N(R)_2$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из алкила C_{3-14} и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и
m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,
или их соли или стереоизомеры.

[0716] В других вариантах осуществления, другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и
m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,
или их соли или стереоизомеры.

[0717] В еще одних вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{2-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 является $-(CH_2)_nQ$ или $-(CH_2)_nCHQR$, где Q является $-N(R)_2$, и n выбрано из 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -$S(O)_2$-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{1-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их соли или стереоизомеры.

[0718] В еще одних вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{2-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 является -$(CH_2)_n$Q или -$(CH_2)_n$CHQR, где Q является -$N(R)_2$, и n выбрано из 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -$S(O)_2$-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{1-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,
или их соли или стереоизомеры.

[0719] В других вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR и $-CQ(R)_2$, где Q является $-N(R)_2$, и n выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2$-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{1-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и
m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,
или их соли или стереоизомеры.

[0720] В других вариантах осуществления другая подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения, в которых:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR и $-CQ(R)_2$, где Q является $-N(R)_2$, и n выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C

(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -$S(O)_2$-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR'', -YR'' и H;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{1-12} алкенила;

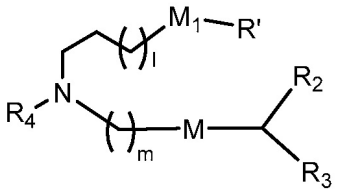
каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их соли или стереоизомеры.

[0721] В некоторых вариантах осуществления подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения Формулы (IA):



(IA),

или их соль или стереоизомер, где l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; m выбрано из 5, 6, 7, 8 и 9; M_1 является связью или M'; R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или -$(CH_2)_nQ$, в котором Q является OH, -NHC(S)$N(R)_2$, -NHC(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)$S(O)_2$R, -N(R)R_8, -NHC(=NR_9)$N(R)_2$, -NHC(=CHR_9)$N(R)_2$, -OC(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, гетероарилом или гетероциклоалкилом; M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

[0722] В некоторых вариантах осуществления подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения Формулы (IA) или их соль или стереоизомер,

где

l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; m выбрано из 5, 6, 7, 8 и 9;

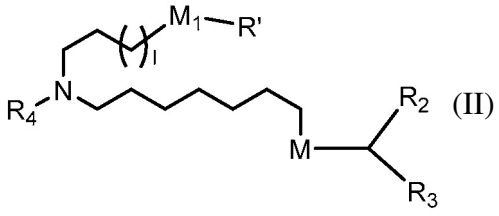
M_1 является связью или M';

R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или -$(CH_2)_nQ$, в котором Q является OH, -NHC(S)$N(R)_2$ или -NHC(O)$N(R)_2$;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

[0723] В некоторых вариантах осуществления подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения Формулы (II):



(II)

или их соль или стереоизомер, где l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; M_1 является связью или M'; R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $-(CH_2)_nQ$, в котором n является 2, 3 или 4, и Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, гетероарилом или гетероциклоалкилом; M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

[0724] В некоторых вариантах осуществления подгруппа соединений Формулы (I) включает соединения Формулы (II) или их соль или стереоизомер, где:

l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

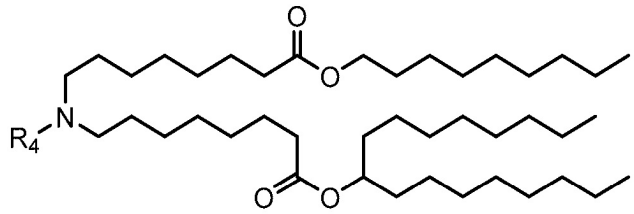
M_1 является связью или M';

R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $-(CH_2)_nQ$, в котором n является 2, 3 или 4, и Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$ или $-NHC(O)N(R)_2$;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

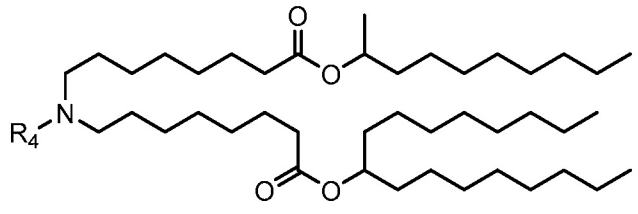
[0725] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет формулу (IIa):



(IIa),

или его соль, где R_4 является таким, как описано выше.

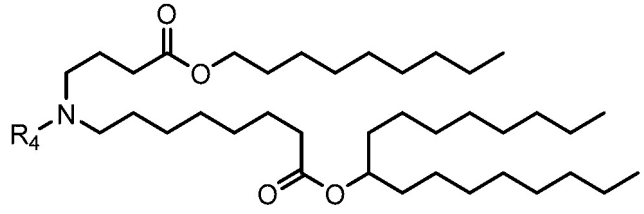
[0726] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет формулу (IIb):



(IIb),

или его соль, где R_4 является таким, как описано выше.

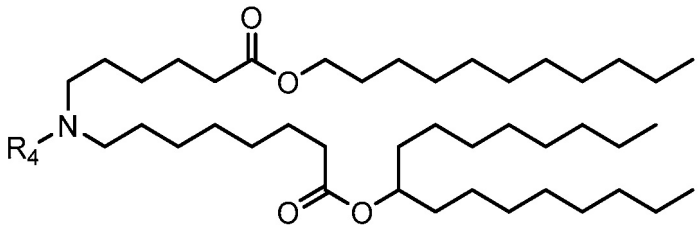
[0727] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет формулу (IIc),



(IIc),

или его соль, где R_4 является таким, как описано выше.

[0728] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет формулу (IIe):



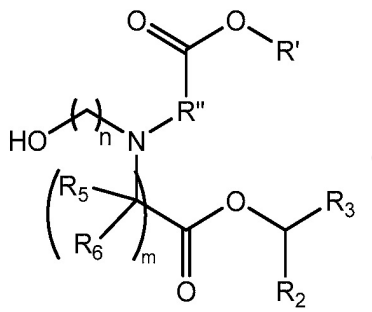
(IIe),

или его соль, где R_4 является таким, как описано выше.

[0729] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IIe) включает R_4, который выбран из $-(CH_2)_nQ$ и $-(CH_2)_nCHQR$, где Q, R и n являются такими, как определено выше.

[0730] В некоторых вариантах осуществления Q выбран из группы, состоящей из -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, -N(H)C(O)N(H)(R), $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, -N(H)C(S)N(H)(R) и гетероцикла, где R является таким, как определено выше. В некоторых аспектах n является 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$ или $-NHC(O)N(R)_2$.

[0731] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет формулу (IId):



(IId),

или его соль, где R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_{5-14} алкила и C_{5-14} алкенила, n выбрано из 2, 3 и 4, и R', R'', R_5, R_6 и m являются такими, как определено выше.

[0732] В некоторых аспектах соединения формулы (IId), R_2 является C_8 алкилом. В некоторых аспектах соединения формулы (IId), R_3 является C_5-C_9 алкилом. В некоторых аспектах соединения формулы (IId), m является 5, 7 или 9. В некоторых аспектах соединения формулы (IId), каждый R_5 является H. В некоторых аспектах соединения формулы (IId), каждый R_6 является H.

[0733] В другом аспекте настоящей заявки предложена липидная композиция (например, липидная наночастица (ЛНЧ)) включающая: (1) соединение, имеющее формулу (I); (2) необязательно, вспомогательный липид (например, фосфолипид); (3) необязательно, структурный липид (например, стерин); (4) необязательно, липидный конъюгат (например, ПЭГ-липид); и (5) необязательно, соединение четвертичного аммония. В примерах осуществления липидная композиция (например, ЛНЧ) дополнительно включает полинуклеотид, кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, например, полинуклеотид, инкапсулированный в ней.

[0734] При использовании в настоящем документе термин "алкил" или "алкильная группа" означает нормальный или разветвленный насыщенный углеводород,

включающий один или более атомов углерода (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать или более атомов углерода).

[0735] Обозначение "C_{1-14} алкил" означает нормальный или разветвленный насыщенный углеводород, включающий 1-14 атомов углерода. Алкильная группа необязательно может быть замещена.

[0736] При использовании в настоящем документе термин "алкенил" или "алкенильная группа" означает нормальный или разветвленный углеводород, включающий два или более атомов углерода (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать или более атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную связь.

[0737] Обозначение "C_{2-14} алкенил" означает нормальный или разветвленный углеводород, включающий 2-14 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Алкенильная группа может включать одну, две, три, четыре или более двойных связей. Например, C_{18} алкенил может включать одну или более двойных связей. C_{18} алкенильная группа, включающая две двойных связи, может быть линолеиловой группой. Алкенильная группа необязательно может быть замещена.

[0738] При использовании в настоящем документе термин "карбоцикл" или "карбоциклическая группа" означает моно- или полициклическую систему, включающую одно или более колец из атомов углерода. Кольца могут быть трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцатичленными кольцами.

[0739] Обозначение "C_{3-6} карбоцикл" означает карбоцикл, включающий одно кольцо, содержащее 3-6 атомов углерода. Карбоциклы могут включать одну или более двойных связей и могут быть ароматическими (например, арильными группами). Примеры карбоциклов включают циклопропильную, циклопентильную, циклогексильную, фенильную, нафтильную и 1,2-дигидронафтильную группы. Карбоциклы необязательно могут быть замещены.

[0740] При использовании в настоящем документе термин "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает моно- или полициклическую систему, включающую одно или более колец, где по меньшей мере одно кольцо включает по меньшей мере один гетероатом. Гетероатомы могут быть, например, атомами азота, кислорода или серы. Кольца могут быть трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцатичленными кольцами. Гетероциклы могут включать одну или более двойных связей и могут быть ароматическими (например, гетероарильными группами). Примеры гетероциклов включают имидазолильную, имидазолидинильную, оксазолильную, оксазолидинильную, тиазолильную, тиазолидинильную, пиразолидинильную, пиразолильную, изоксазолидинильную, изоксазолильную, изотиазолидинильную, изотиазолильную, морфолинильную, пирролильную, пирролидинильную, фурильную, тетрагидрофурильную, тиофенильную, пиридинильную, пиперидинильную, хинолильную и изохинолильную группы. Гетероциклы необязательно могут быть замещены.

[0741] При использовании в настоящем документе, "биоразлагаемая группа" является группой, которая может способствовать ускоренному метаболизму липида у субъекта. Биоразлагаемая группа может быть, без ограничения перечисленными, -C(O)O-, -OC

(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -S$(O)_2$-, арильной группой и гетероарильной группой.

[0742] При использовании в настоящем документе "арильная группа" является карбоциклический группой, включающей одно или более ароматических колец. Примеры арильных групп включают фенильную и нафтильную группы.

[0743] При использовании в настоящем документе "гетероарильная группа" является гетероциклической группой, включающей одно или более ароматических колец. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, фурил, тиофенил, имидазолил, оксазолил и тиазолил. Арильные и гетероарильные группы необязательно могут быть замещены. Например, M и M' могут быть выбраны из неограничивающей группы, состоящей из необязательно замещенного фенила, оксазола и тиазола. В формулах в настоящем документе, M и M' могут быть независимо выбраны из списка биоразлагаемых групп выше.

[0744] Алкильные, алкенильные и циклильные (например, карбоциклильные и гетероциклильные) группы необязательно могут быть замещены, если не определено иное. Дополнительные заместители могут быть выбраны из группы, состоящей из, без ограничения перечисленными, атома галогена (например, хлоридной, бромидной, фторидной или иодидной группы), карбоксильной группы (например, -C(O)OH), спирта (например, гидроксила, -OH), сложного эфира (например, -C(O)OR или -OC(O)R), альдегида (например, -C(O)H), карбонила (например, -C(O)R, альтернативно представленный C=O), галогенангидрида (например, -C(O)X, в котором X является галогеном, выбранным из бромида, фторида, хлорида и иодида), карбонатом (например, -OC(O)OR), алкокси (например, -OR), ацеталем (например, -$C(OR)_2R''''$, в котором все OR являются алкоксигруппами, которые могут быть одинаковыми или разными, и R'''' является алкильной или алкенильной группой), фосфатом (например, $P(O)_4^{3-}$), тиолом (например, -SH), сульфоксидом (например, -S(O)R), сульфиновой кислотой (например, -S(O)OH), сульфоновой кислотой (например, -$S(O)_2$OH), тиалем (например, -C(S)H), сульфатом (например, $S(O)_4^{2-}$), сульфонилом (например, -$S(O)_2$-), амидом (например, -$C(O)NR_2$ или -N(R)C(O)R), азидо (например, -N_3), нитро (например, -NO_2), циано (например, -CN), изоциано (например, -NC), ацилокси (например, -OC(O)R), амино (например, -NR_2, -NRH или -NH_2), карбамоилом (например, -$OC(O)NR_2$, -OC(O)NRH или -$OC(O)NH_2$), сульфонамидом (например, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$NRH, -$S(O)_2NH_2$, -N(R)S$(O)_2$R, -N(H)S$(O)_2$R, -N(R)S$(O)_2$H или -N(H)S$(O)_2$H), алкильной группой, алкенильной группой и циклильной (например, карбоциклильной или гетероциклильной) группой.

[0745] В любом из предыдущего, R является алкильной или алкенильной группой, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления сами замещающие группы могут быть также замещены, например, одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, как определено в настоящем документе. Например, C_{1-6} алкильная группа может быть также замещена одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, как описано в настоящем документе.

[0746] Соединения любой из формул (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) и (IIe) включают один или больше следующих признаков, в соответствующих случаях.

[0747] В некоторых вариантах осуществления R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, -$(CH_2)_n$Q, -$(CH_2)_n$CHQR, -CHQR и -$CQ(R)_2$, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного ароматического или неароматического гетероцикла,

содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O, S и P, -OR, -$O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, -CX_3, -CX_2H, -CXH_2, -CN, -$N(R)_2$, -$C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)$S(O)_2R$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(S)N(R)_2$ и -$C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5.

[0748] В другом варианте осуществления R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, -$(CH_2)_nQ$, -$(CH_2)_nCHQR$, -CHQR и -$CQ(R)_2$, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, -$O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, -CX_3, -CX_2H, -CXH_2, -CN, -$C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)$S(O)_2R$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(S)N(R)_2$, -$C(R)N(R)_2C(O)OR$ и 5-14-членного гетероциклоалкила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, который замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O), OH, амино и C_{1-3} алкила, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5.

[0749] В другом варианте осуществления R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, -$(CH_2)_nQ$, -$(CH_2)_nCHQR$, -CHQR и -$CQ(R)_2$, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероцикла, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, -$O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, -CX_3, -CX_2H, -CXH_2, -CN, -$C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)$S(O)_2R$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(S)N(R)_2$, -$C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5; и когда Q является 5-14-членным гетероциклом, и (i) R_4 является -$(CH_2)_nQ$, в котором n является 1 или 2, или (ii) R_4 является -$(CH_2)_nCHQR$, в котором n является 1, или (iii) R_4 является -CHQR и -$CQ(R)_2$, то тогда Q является либо 5-14-членным гетероарилом, либо 8-14-членным гетероциклоалкилом.

[0750] В другом варианте осуществления R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, -$(CH_2)_nQ$, -$(CH_2)_nCHQR$, -CHQR и -$CQ(R)_2$, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, -$O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, -CX_3, -CX_2H, -CXH_2, -CN, -$C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)$S(O)_2R$, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)C(S)N(R)_2$, -$C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5.

[0751] В другом варианте осуществления R_4 является незамещенным C_{1-4} алкилом, например, незамещенным метилом.

[0752] В некоторых вариантах осуществления в описании предложено соединение, имеющее Формулу (I), где R_4 является -$(CH_2)_nQ$ или -$(CH_2)_nCHQR$, где Q является -$N(R)_2$, и n выбрано из 3, 4 и 5.

[0753] В некоторых вариантах осуществления в описании предложено соединение, имеющее Формулу (I), где R_4 выбран из группы, состоящей из -$(CH_2)_nQ$, -$(CH_2)_nCHQR$, -CHQR и -$CQ(R)_2$, где Q является -$N(R)_2$, и n выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5.

[0754] В некоторых вариантах осуществления в описании предложено соединение, имеющее Формулу (I), где R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_{2-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл, и R_4 является -$(CH_2)_nQ$ или -$(CH_2)_nCHQR$, где Q является -$N(R)_2$, и n выбрано из 3, 4 и 5.

[0755] В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_{2-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе

с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл.

[0756] В некоторых вариантах осуществления R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила и C_{5-20} алкенила.

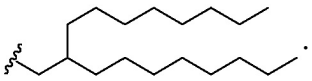
[0757] В других вариантах осуществления R_1 выбран из группы, состоящей из -R*YR", -YR" и -R"M'R'.

[0758] В некоторых вариантах осуществления R_1 выбран из -R*YR" и -YR". В некоторых вариантах осуществления Y является циклопропильной группой. В некоторых вариантах осуществления R* является C_8 алкилом или C_8 алкенилом. В некоторых вариантах осуществления R" является C_{3-12} алкилом. Например, R" может быть C_3 алкилом. Например, R" может быть C_{4-8} алкилом (например, C_4, C_5, C_6, C_7 или C_8 алкилом).

[0759] В некоторых вариантах осуществления R_1 является C_{5-20} алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 является C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 является C_8 алкилом. В других вариантах осуществления R_1 является C_9 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 является C_{14} алкилом. В других вариантах осуществления R_1 является C_{18} алкилом.

[0760] В некоторых вариантах осуществления R_1 является C_{5-20} алкенилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 является C_{18} алкенилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 является линолеилом.

[0761] В некоторых вариантах осуществления R_1 является разветвленным (например, декан-2-илом, ундекан-3-илом, додекан-4-илом, тридекан-5-илом, тетрадекан-6-илом, 2-метилундекан-3-илом, 2-метилдекан-2-илом, 3-метилундекан-3-илом, 4-метилдодекан-4-илом или гептадекан-9-илом). В некоторых вариантах осуществления R_1 является



[0762] В некоторых вариантах осуществления R_1 является незамещенным C_{5-20} алкилом или C_{5-20} алкенилом. В некоторых вариантах осуществления R' является замещенным C_{5-20} алкилом или C_{5-20} алкенилом (например, который замещен C_{3-6} карбоциклом, таким как 1-циклопропилнонил).

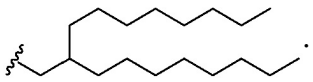
[0763] В других вариантах осуществления R_1 является -R"M'R'.

[0764] В некоторых вариантах осуществления R' выбран из -R*YR" и -YR". В некоторых вариантах осуществления Y является C_{3-8} циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления Y является C_{6-10} арилом. В некоторых вариантах осуществления Y является циклопропильной группой. В некоторых вариантах осуществления Y является циклогексильной группой. В некоторых вариантах осуществления R* является C_1 алкилом.

[0765] В некоторых вариантах осуществления R" выбран из группы, состоящей из C_{3-12} алкила и C_{3-12} алкенила. В некоторых вариантах осуществления R", примыкающий к Y, является C_1 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R", примыкающий к Y, является C_{4-9} алкилом (например, C_4, C_5, C_6, C_7 или C_8, или C_9 алкилом).

[0766] В некоторых вариантах осуществления R' выбран из C_4 алкила и C_4 алкенила. В некоторых вариантах осуществления R' выбран из C_5 алкила и C_5 алкенила. В

некоторых вариантах осуществления R' выбран из C_6 алкила и C_6 алкенила. В некоторых вариантах осуществления R' выбран из C_7 алкила и C_7 алкенила. В некоторых вариантах осуществления R' выбран из C_9 алкила и C_9 алкенила.

[0767] В других вариантах осуществления R' выбран из C_{11} алкила и C_{11} алкенила. В других вариантах осуществления R' выбран из C_{12} алкила, C_{12} алкенила, C_{13} алкила, C_{13} алкенила, C_{14} алкила, C_{14} алкенила, C_{15} алкила, C_{15} алкенила, C_{16} алкила, C_{16} алкенила, C_{17} алкила, C_{17} алкенила, C_{18} алкила и C_{18} алкенила. В некоторых вариантах осуществления R' является разветвленным (например, декан-2-илом, ундекан-3-илом, додекан-4-илом, тридекан-5-илом, тетрадекан-6-илом, 2-метилундекан-3-илом, 2-метилдекан-2-илом, 3-метилундекан-3-илом, 4-метилдодекан-4-илом или гептадекан-9-илом). В некоторых вариантах осуществления R' является  .

[0768] В некоторых вариантах осуществления R' является незамещенным C_{1-18} алкилом. В некоторых вариантах осуществления R' является замещенным C_{1-18} алкилом (например, C_{1-15} алкилом, который замещен C_{3-6} карбоциклом, таким как 1-циклопропилнонил).

[0769] В некоторых вариантах осуществления R'' выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила. В некоторых вариантах осуществления R'' является C_3 алкилом, C_4 алкилом, C_5 алкилом, C_6 алкилом, C_7 алкилом или C_8 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R'' является C_9 алкилом, C_{10} алкилом, C_{11} алкилом, C_{12} алкилом, C_{13} алкилом или C_{14} алкилом.

[0770] В некоторых вариантах осуществления M' является -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления M' является -OC(O)-.

[0771] В других вариантах осуществления M' является арильной группой или гетероарильной группой. Например, M' может быть выбран из группы, состоящей из фенила, оксазола и тиазола.

[0772] В некоторых вариантах осуществления M является -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления M является -OC(O)-. В некоторых вариантах осуществления M является -C(O)N(R')-. В некоторых вариантах осуществления M является -P(O)(OR')O-.

[0773] В других вариантах осуществления M является арильной группой или гетероарильной группой. Например, M может быть выбран из группы, состоящей из фенила, оксазола и тиазола.

[0774] В некоторых вариантах осуществления M идентичен M'. В других вариантах осуществления M отличается от M'.

[0775] В некоторых вариантах осуществления каждый R_5 является H. В некоторых таких вариантах осуществления каждый R_6 также является H.

[0776] В некоторых вариантах осуществления R_7 является H. В других вариантах осуществления R_7 является C_{1-3} алкилом (например, метилом, этилом, пропилом или изопропилом).

[0777] В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 независимо являются C_{5-14} алкилом или C_{5-14} алкенилом.

[0778] В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 являются одинаковыми. В

некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 являются C_8 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 являются C_2 алкилом. В других вариантах осуществления R_2 и R_3 являются C_3 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 являются C_4 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 являются C_5 алкилом. В других вариантах осуществления R_2 и R_3 являются C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3 являются C_7 алкилом.

[0779] В других вариантах осуществления R_2 и R_3 отличаются. В определенных вариантах осуществления R_2 является C_8 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 является C_{1-7} (например, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6 или C_7 алкилом) или C_9 алкилом.

[0780] В некоторых вариантах осуществления R_7 и R_3 являются H.

[0781] В некоторых вариантах осуществления R_2 является H.

[0782] В некоторых вариантах осуществления m является 5, 7 или 9.

[0783] В некоторых вариантах осуществления R_4 выбран из $-(CH_2)_nQ$ и $-(CH_2)_nCHQR$.

[0784] В некоторых вариантах осуществления Q выбран из группы, состоящей из -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, -N(H)C(O)N(H)(R), $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, -N(H)C(S)N(H)(R), $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, карбоцикла и гетероцикла.

[0785] В некоторых вариантах осуществления Q является -OH.

[0786] В некоторых вариантах осуществления Q является замещенным или незамещенным 5-10-членным гетероарилом, например, Q является имидазолом, пиримидином, пурином, 2-амино-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он-9-илом (или гуанин-9-илом), аденин-9-илом, цитозин-1-илом или урацил-1-илом. В некоторых вариантах осуществления Q является замещенным 5-14-членным гетероциклоалкилом, например, замещенным одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O), OH, амино и C_{1-3} алкила. Например, Q является 4-метилпиперазинилом, 4-(4-метоксибензил)-пиперазинилом или изоиндолин-2-ил-1,3-дионом.

[0787] В некоторых вариантах осуществления Q является незамещенным или замещенным C_{6-10} арилом (таким как фенил) или C_{3-6} циклоалкилом.

[0788] В некоторых вариантах осуществления n является 1. В других вариантах осуществления n является 2. В других вариантах осуществления n является 3. В некоторых других вариантах осуществления n является 4. Например, R_4 может быть $-(CH_2)_2OH$. Например, R_4 может быть $-(CH_2)_3OH$. Например, R_4 может быть $-(CH_2)_4OH$. Например, R_4 может быть бензилом. Например, R_4 может быть 4-метоксибензилом.

[0789] В некоторых вариантах осуществления R_4 является C_{3-6} карбоциклом. В некоторых вариантах осуществления R_4 является C_{3-6} циклоалкилом. Например, R_4 может быть циклогексилом, который необязательно замещен, например, OH, галогеном, C_{1-6} алкилом и т.д. Например, R_4 может быть 2-гидроксициклогексилом.

[0790] В некоторых вариантах осуществления R является H.

[0791] В некоторых вариантах осуществления R является незамещенным C_{1-3} алкилом или незамещенным C_{2-3} алкенилом. Например, R_4 может быть $-CH_2CH(OH)CH_3$ или $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$.

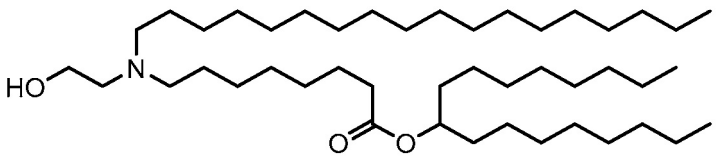
[0792] В некоторых вариантах осуществления R является замещенным C_{1-3} алкилом, например, CH_2OH. Например, R_4 может быть $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

[0793] В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-14-членный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O, S и P. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C_{3-20} карбоцикл (например, C_{3-18} карбоцикл, C_{3-15} карбоцикл, C_{3-12} карбоцикл или C_{3-10} карбоцикл), ароматический или неароматический. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} карбоцикл. В других вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_6 карбоцикл, такой как циклогексильную или фенильную группу. В некоторых вариантах осуществления, гетероцикл или C_{3-6} карбоцикл замещен одной или более алкильными группами (например, на одном и том же атоме в кольце или на соседних или несоседних атомах в кольце). Например, R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать циклогексильную или фенильную группу, несущую одну или более C_5 алкильных замен. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл или C_{3-6} карбоцикл, который образуют R_2 и R_3, замещен карбоциклическими группами. Например, R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать циклогексильную или фенильную группу, которая замещена циклогексилом. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{7-15} карбоцикл, такой как циклогептильную, циклопентадеканильную или нафтильную группу.

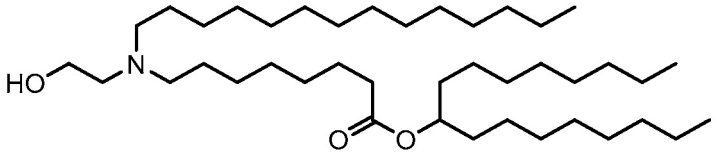
[0794] В некоторых вариантах осуществления R_4 выбран из $-(CH_2)_nQ$ и $-(CH_2)_nCHQR$. В некоторых вариантах осуществления Q выбран из группы, состоящей из -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, -N(H)C(O)N(H)(R), $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, -N(H)C(S)N(H)(R) и гетероцикла. В других вариантах осуществления Q выбран из группы, состоящей из имидазола, пиримидина и пурина.

[0795] В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} карбоцикл, такой как фенильную группу. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл или C_{3-6} карбоцикл замещен одной или более алкильными группами (например, на одном и том же атоме в кольце или на соседних или несоседних атомах в кольце). Например, R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать фенильную группу, несущую одну или более C_5 алкильных замен.

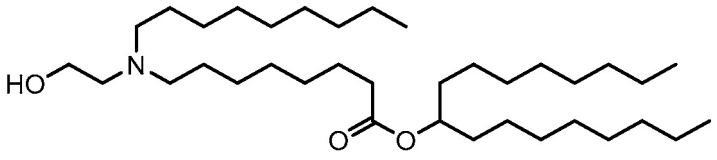
[0796] В некоторых вариантах осуществления фармацевтических композиций согласно настоящему описанию, соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из следующего:



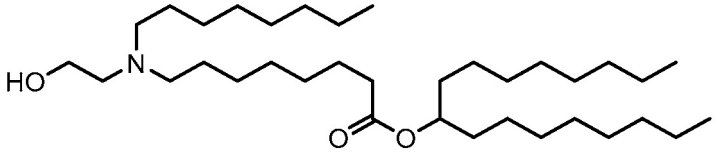
(Соединение 1),



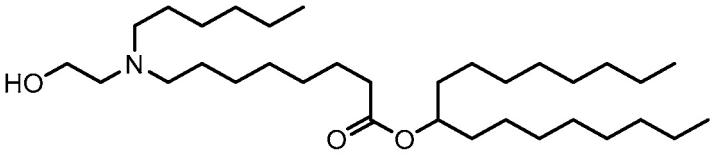
(Соединение 2),



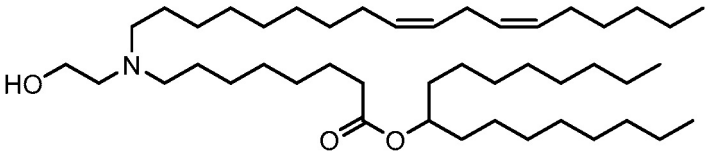
(Соединение 3),



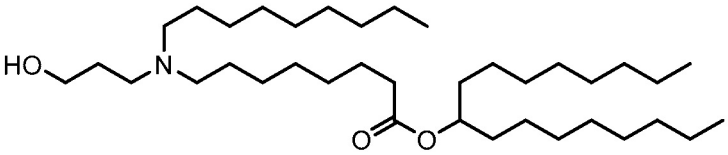
(Соединение 4),



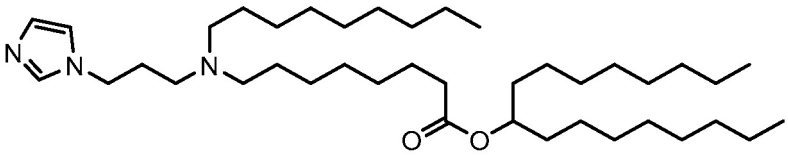
(Соединение 5),



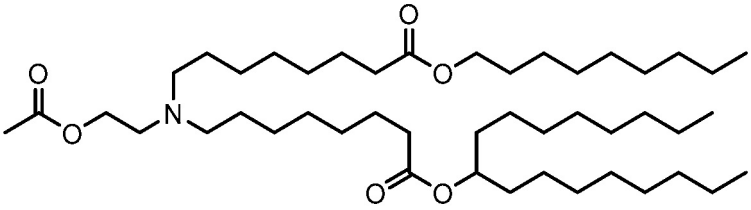
(Соединение 6),



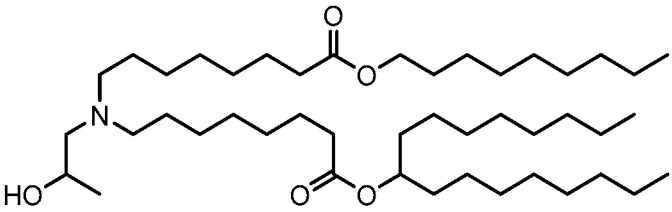
(Соединение 7),



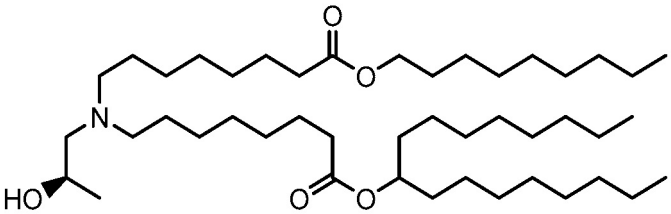
(Соединение 8),



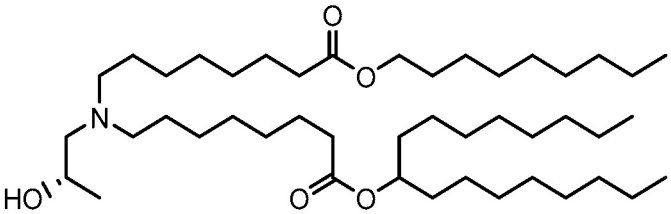
(Соединение 9),



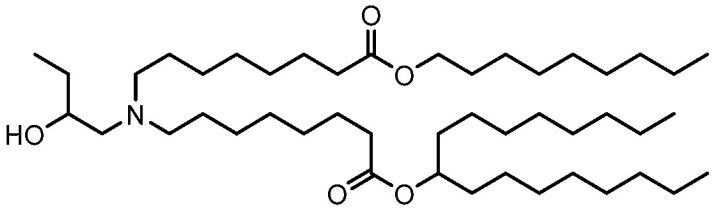
(Соединение 10),



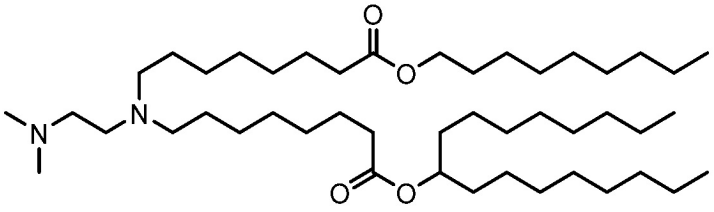
(Соединение 11),



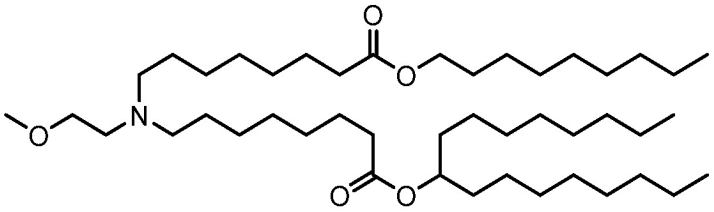
(Соединение 12),



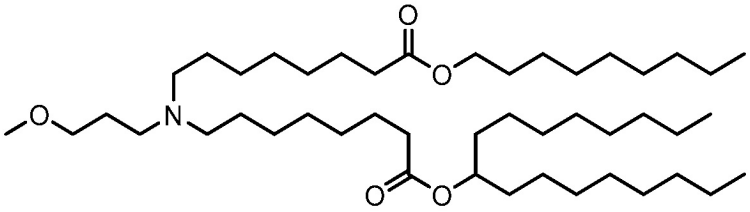
(Соединение 13),



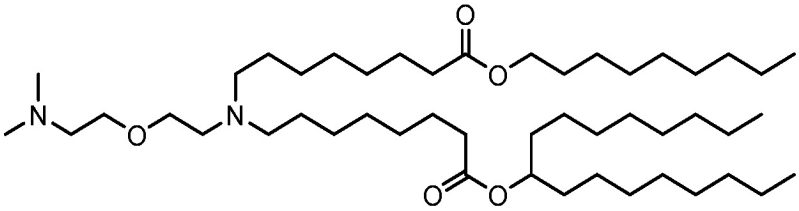
(Соединение 14),



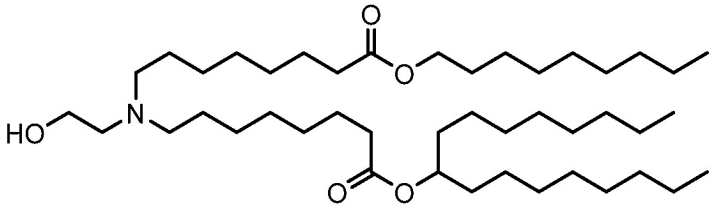
(Соединение 15),



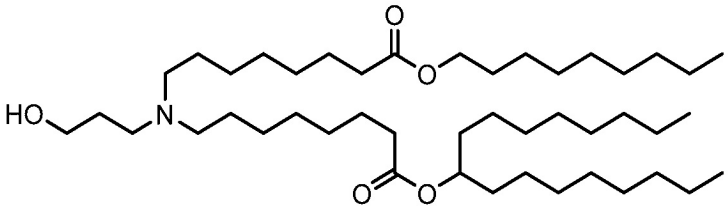
(Соединение 16),



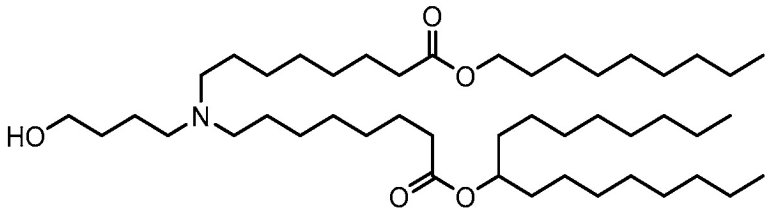
(Соединение 17),



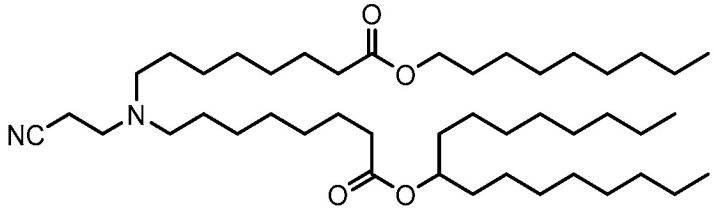
(Соединение 18),



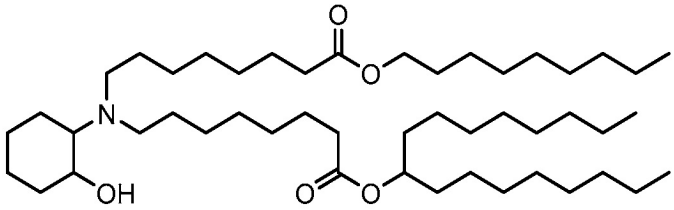
(Соединение 19),



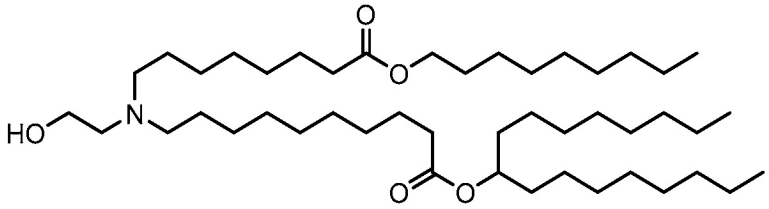
(Соединение 20),



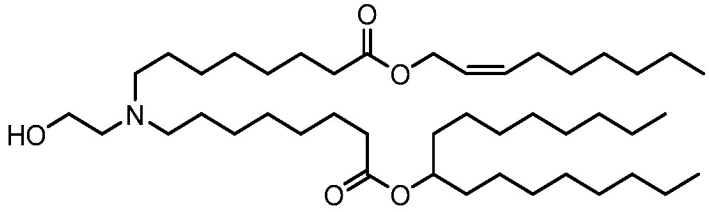
(Соединение 21),



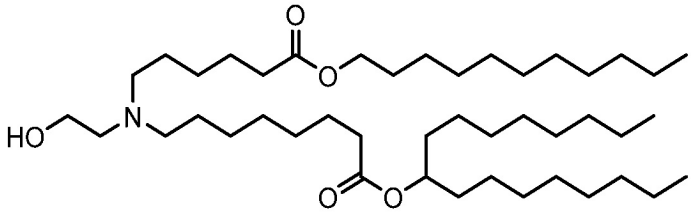
(Соединение 22),



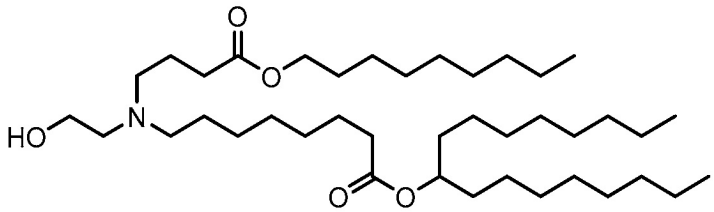
(Соединение 23),



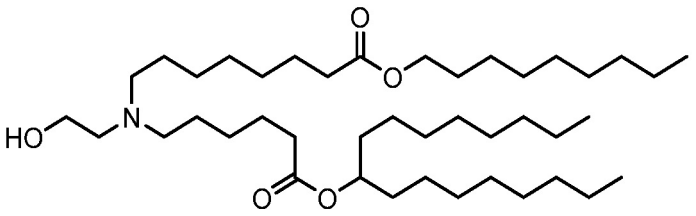
(Соединение 24),



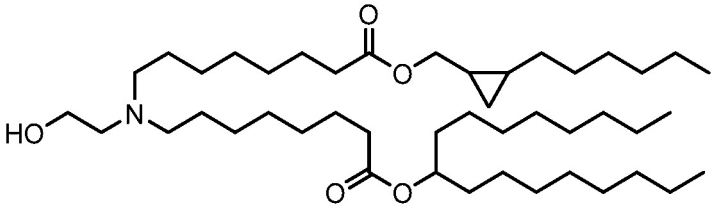
(Соединение 25),



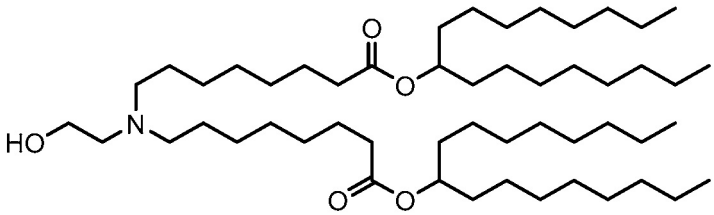
(Соединение 26),



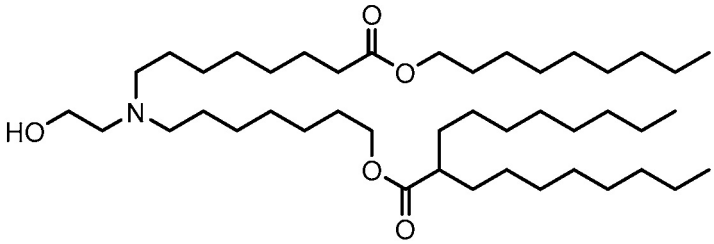
(Соединение 27),



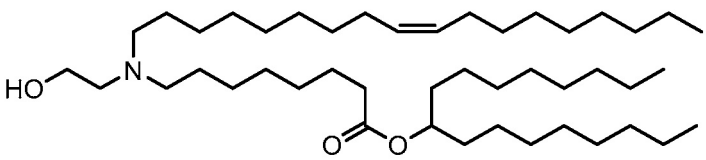
(Соединение 28),



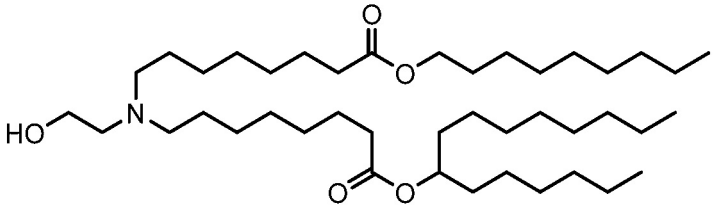
(Соединение 29),



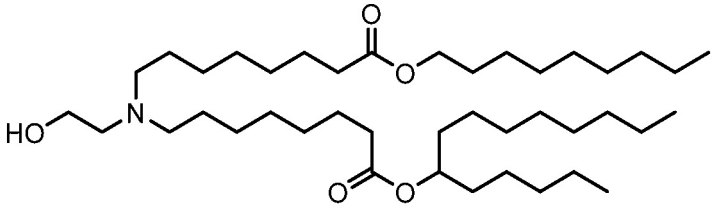
(Соединение 30),



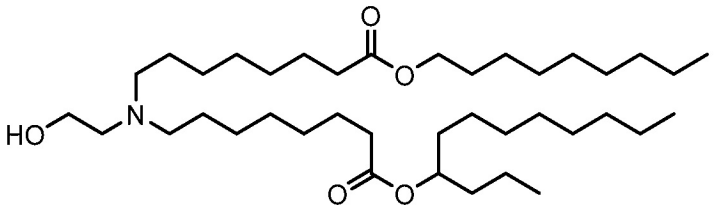
(Соединение 31),



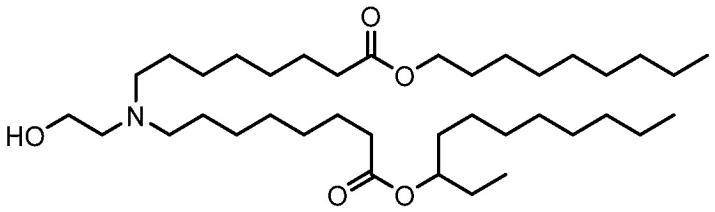
(Соединение 32),



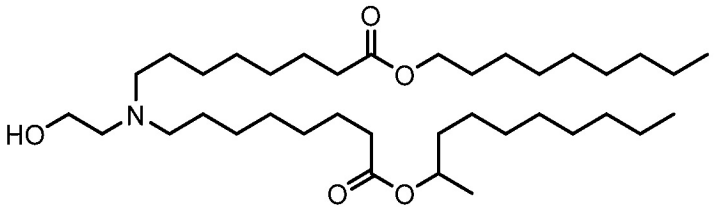
(Соединение 33),



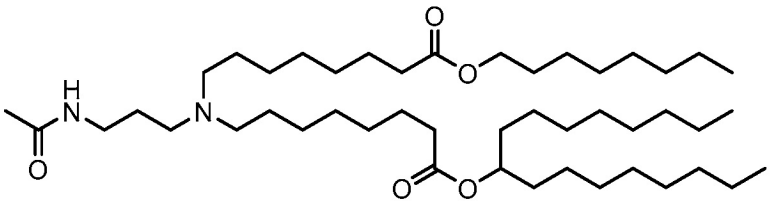
(Соединение 34),



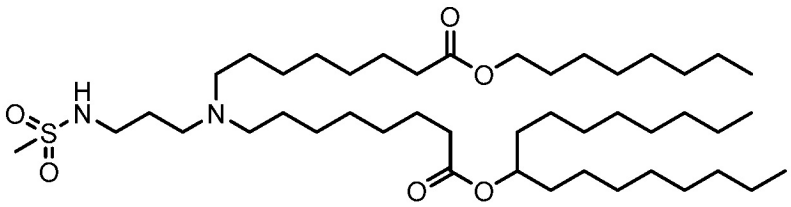
(Соединение 35),



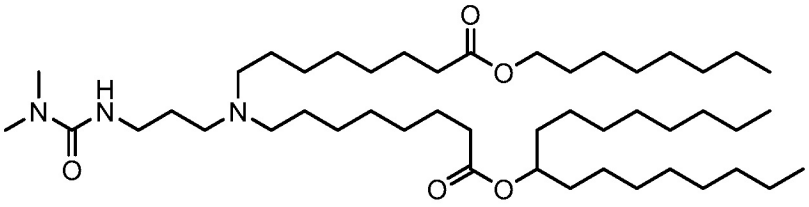
(Соединение 36),



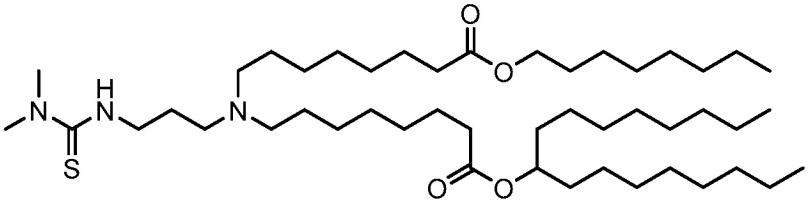
(Соединение 37),



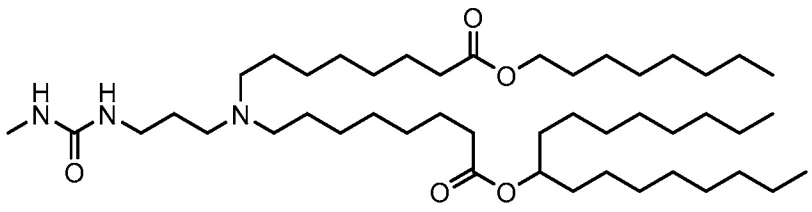
(Соединение 38),



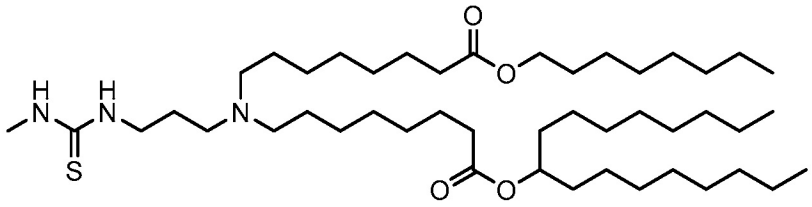
(Соединение 39),



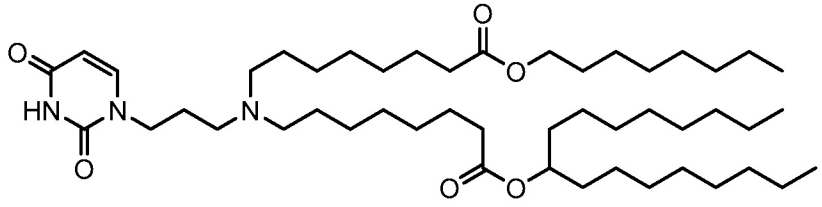
(Соединение 40),



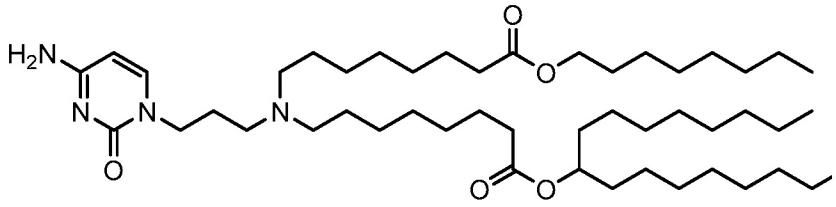
(Соединение 41),



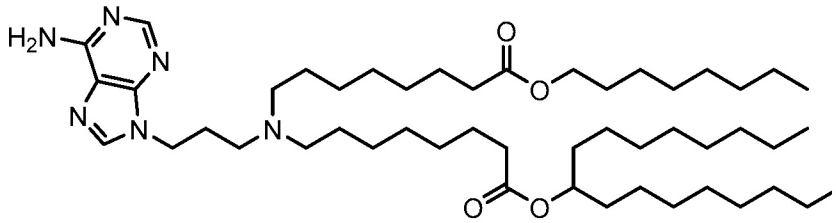
(Соединение 42),



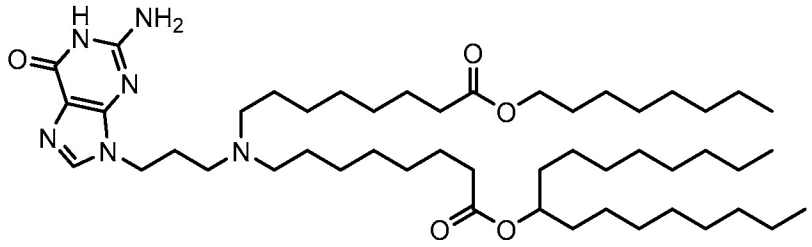
(Соединение 43),



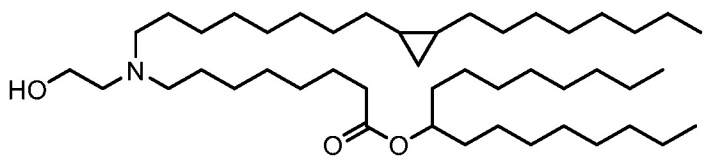
(Соединение 44),



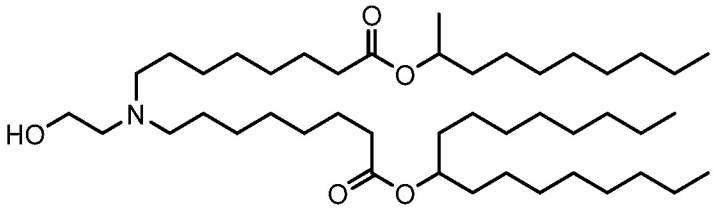
(Соединение 45),



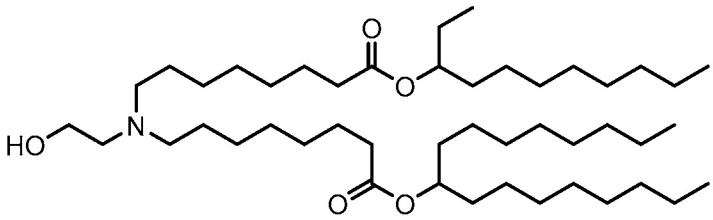
(Соединение 46),



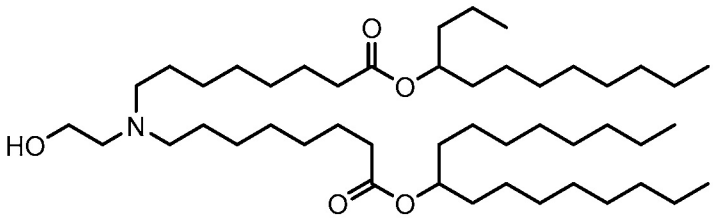
(Соединение 47),



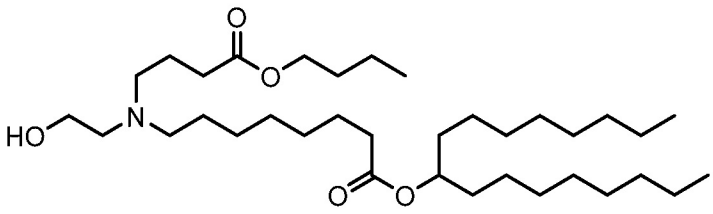
(Соединение 48),



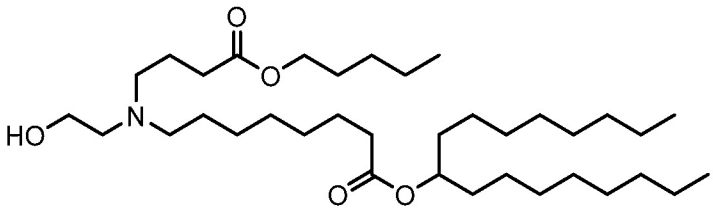
(Соединение 49),



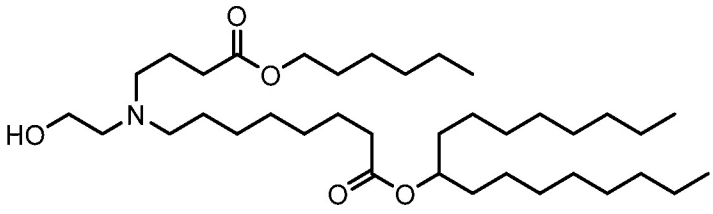
(Соединение 50),



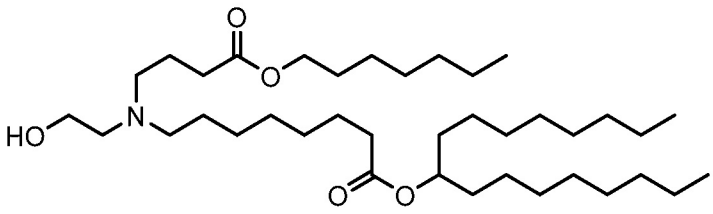
(Соединение 51),



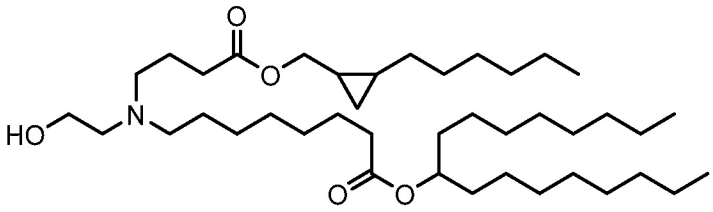
(Соединение 52),



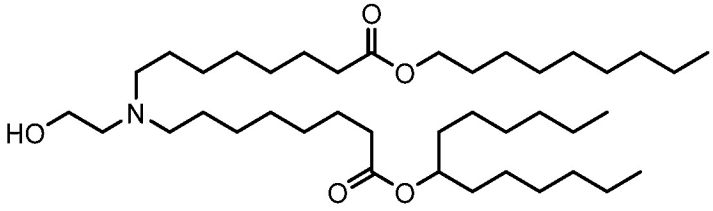
(Соединение 53),



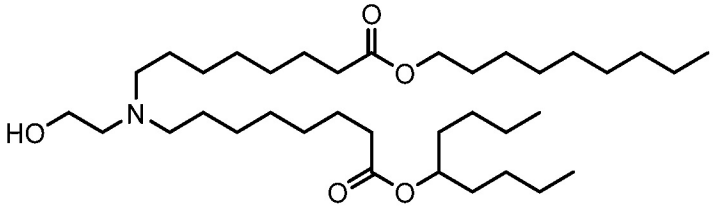
(Соединение 54),



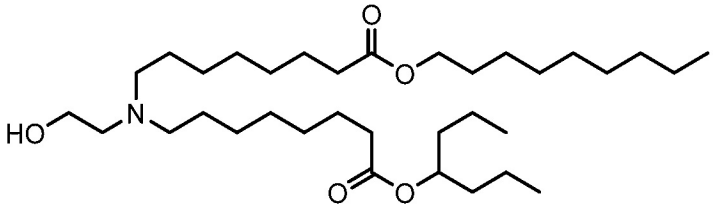
(Соединение 55),



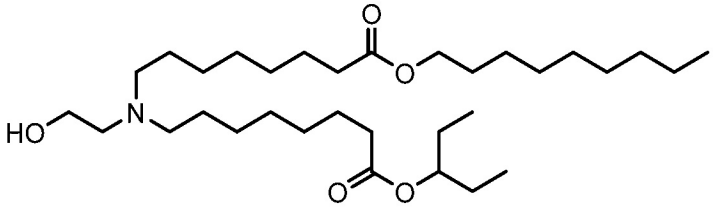
(Соединение 56),



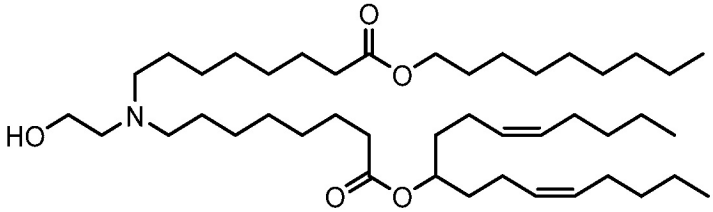
(Соединение 57),



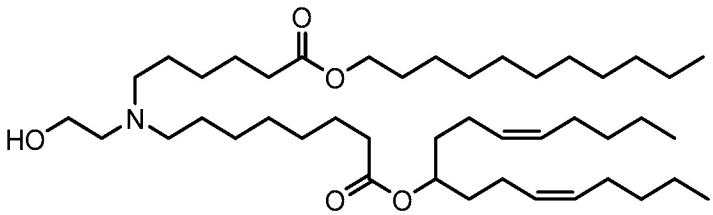
(Соединение 58),



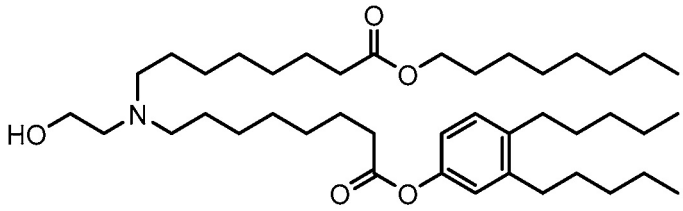
(Соединение 59),



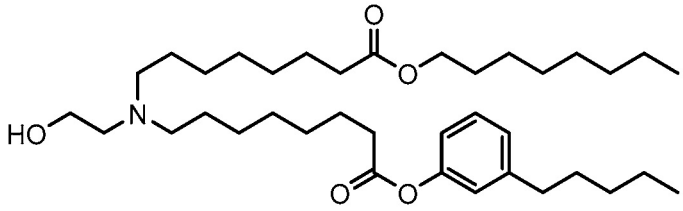
(Соединение 60),



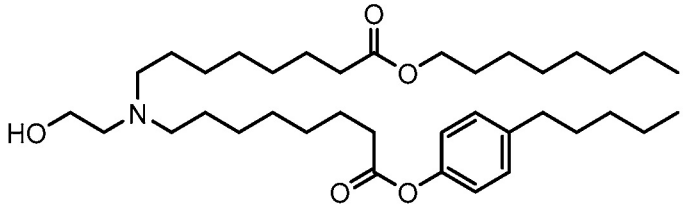
(Соединение 61),



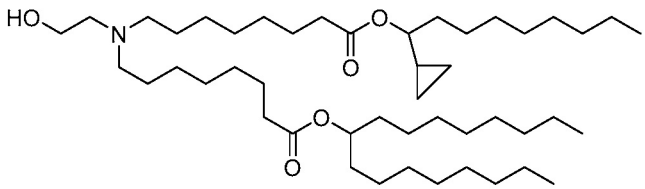
(Соединение 62),



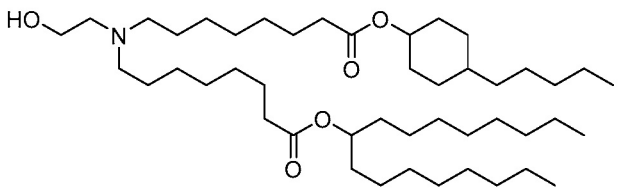
(Соединение 63),



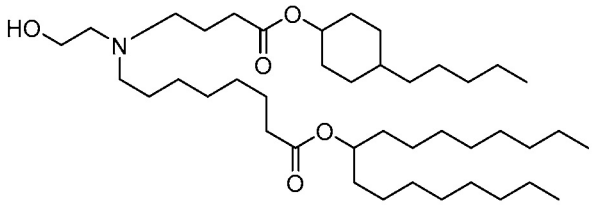
(Соединение 64),



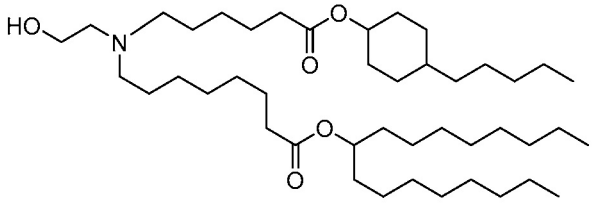
(Соединение 65),



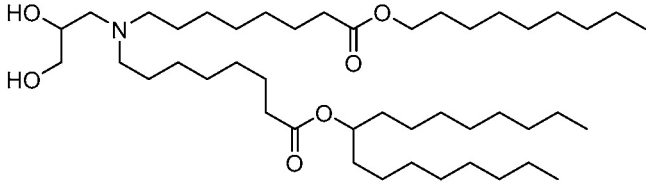
(Соединение 66),



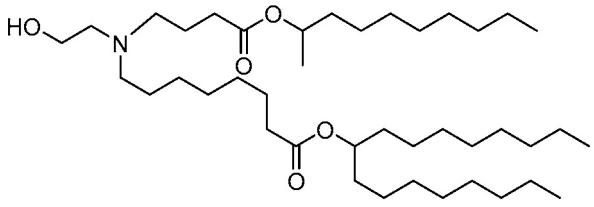
(Соединение 67),



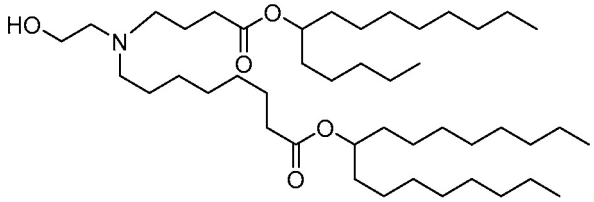
(Соединение 68),



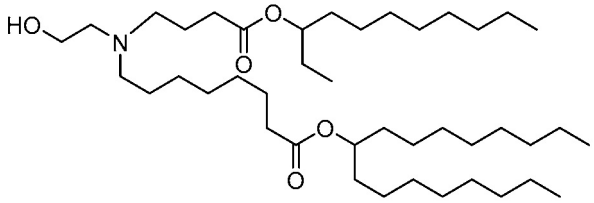
(Соединение 69),



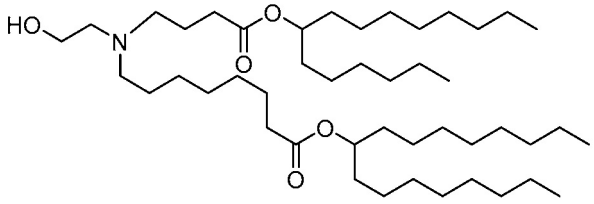
(Соединение 70),



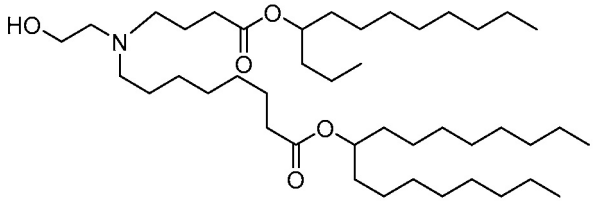
(Соединение 71),



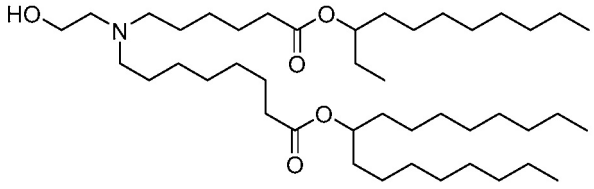
(Соединение 72),



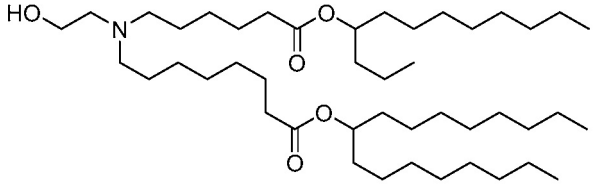
(Соединение 73),



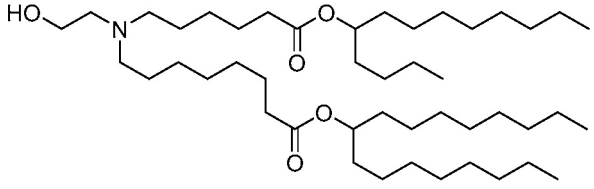
(Соединение 74),



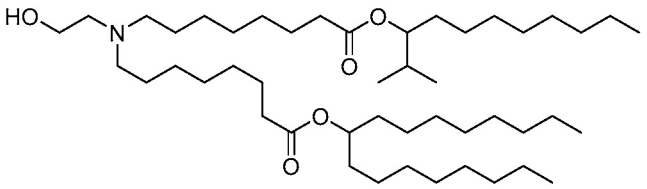
(Соединение 75),



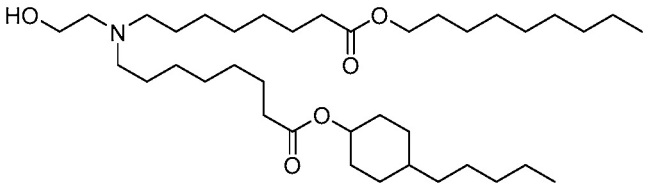
(Соединение 76),



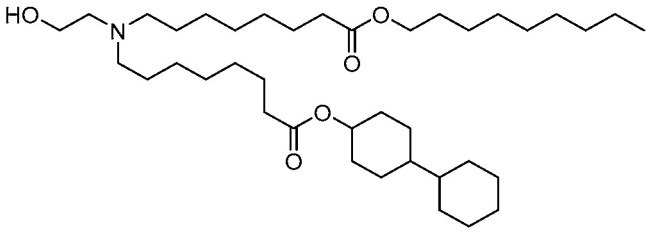
(Соединение 77),



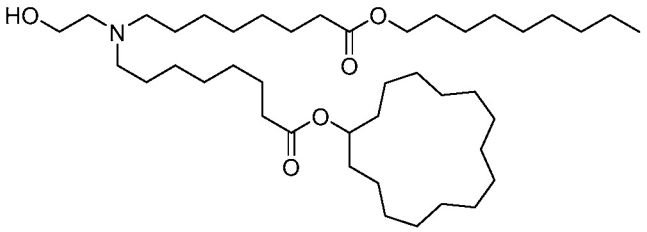
(Соединение 78),



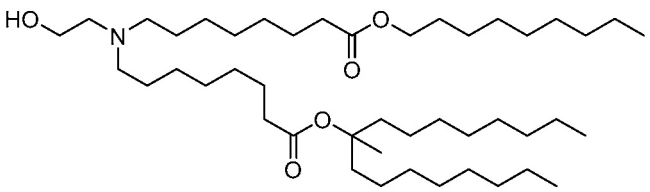
(Соединение 79),



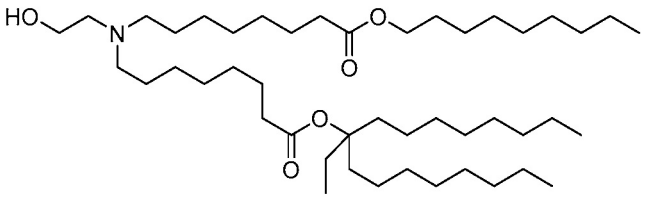
(Соединение 80),



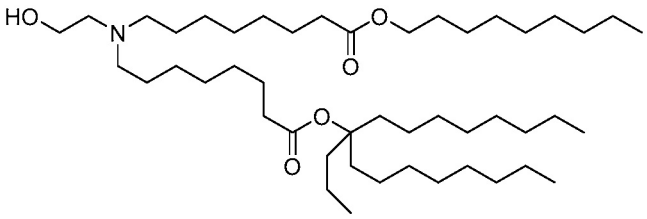
(Соединение 81),



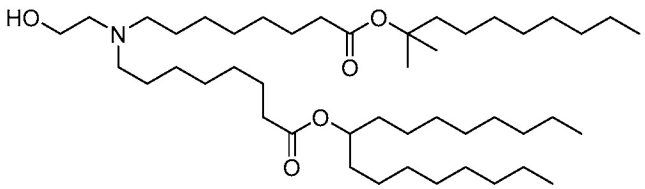
(Соединение 82),



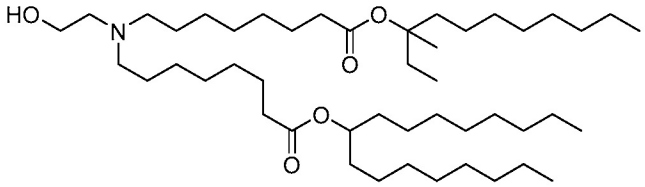
(Соединение 83),



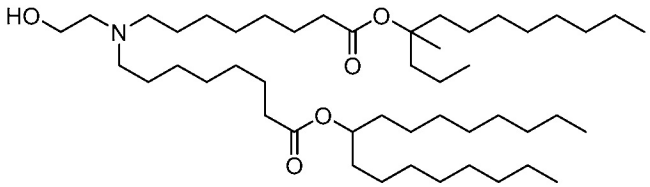
(Соединение 84),



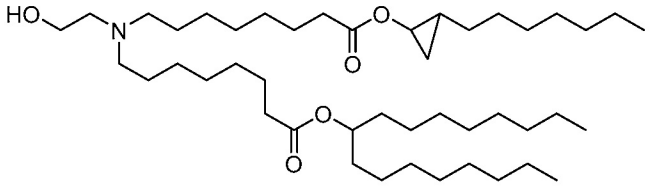
(Соединение 85),



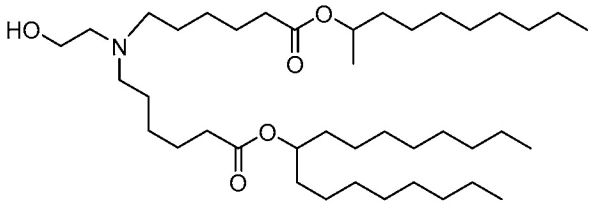
(Соединение 86),



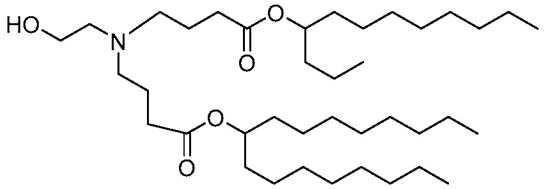
(Соединение 87),



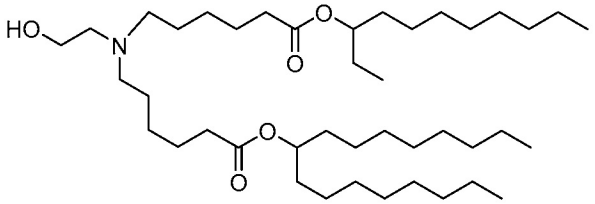
(Соединение 88),



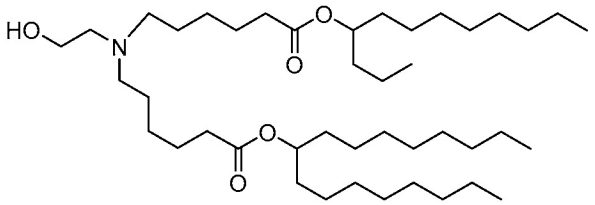
(Соединение 89),



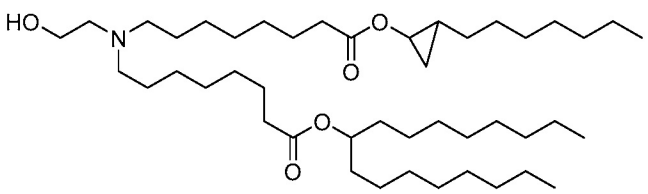
(Соединение 90),



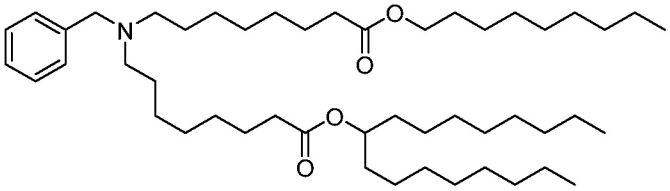
(Соединение 91),



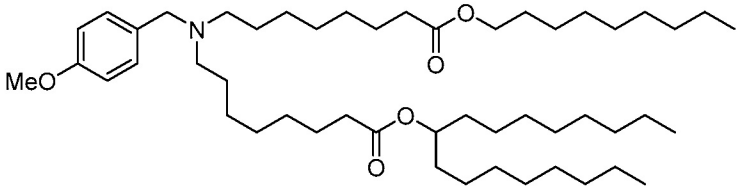
(Соединение 92),



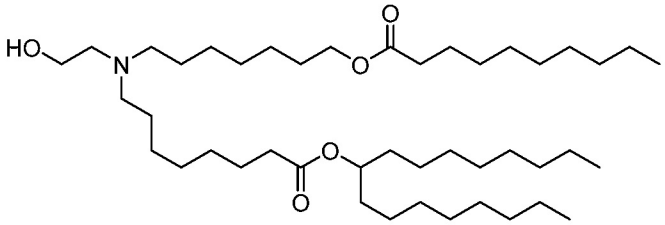
(Соединение 93),



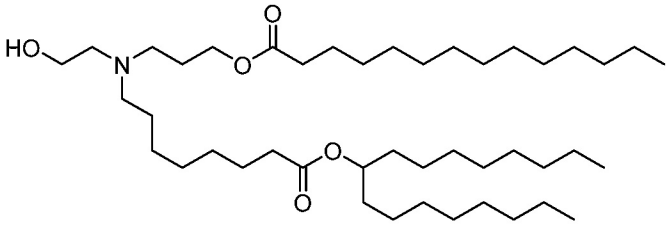
(Соединение 94),



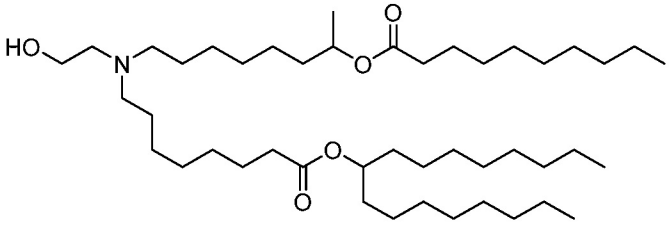
(Соединение 95),



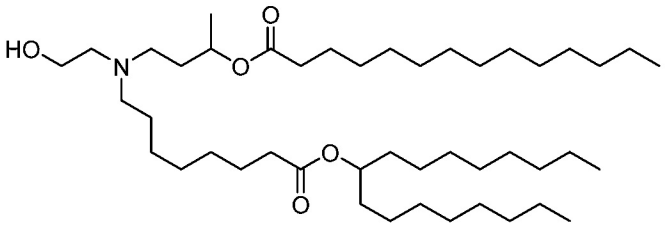
(Соединение 96),



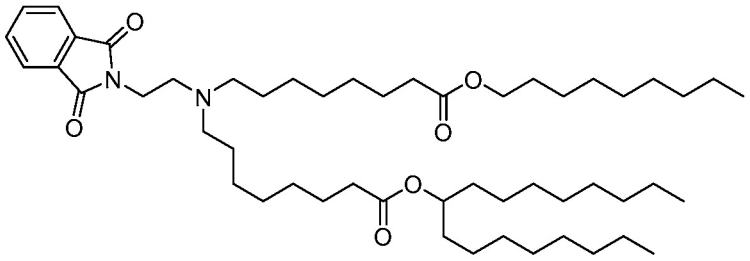
(Соединение 97),



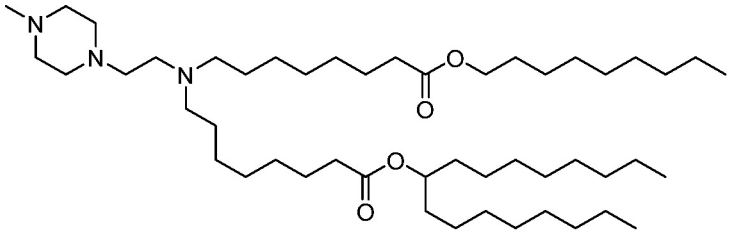
(Соединение 98),



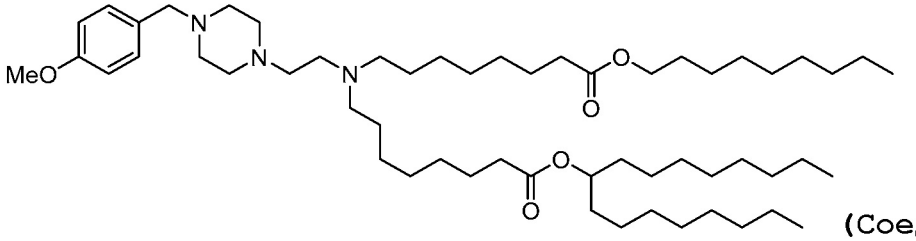
(Соединение 99),



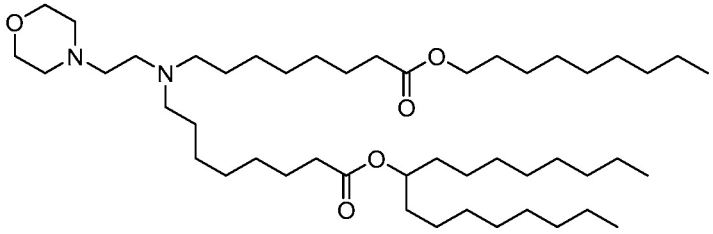
(Соединение 100),



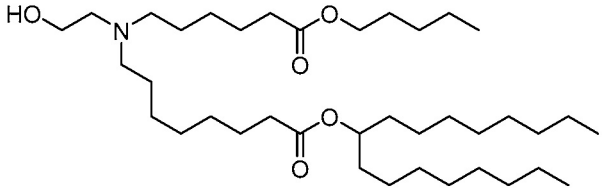
(Соединение 101),



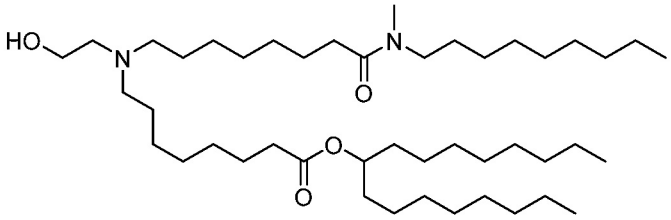
(Соединение 102),



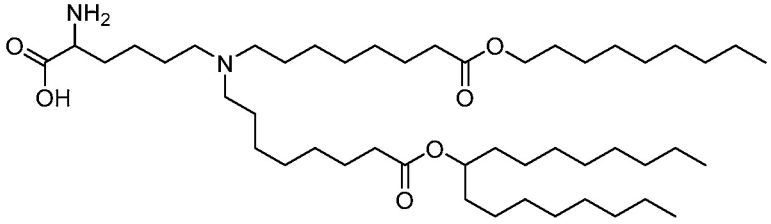
(Соединение 103),



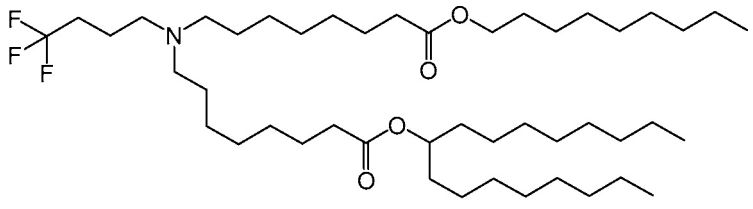
(Соединение 104),



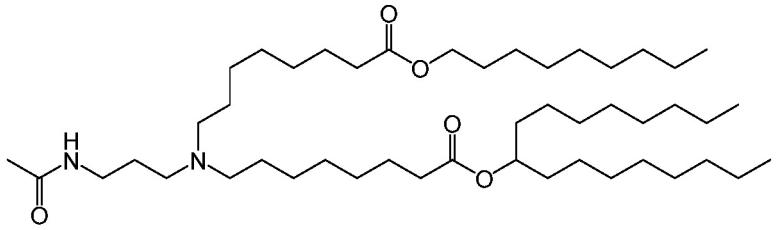
(Соединение 105),



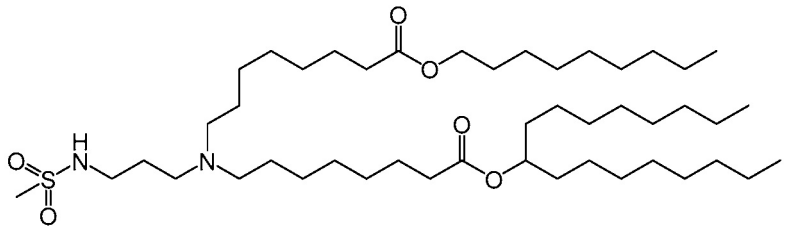
(Соединение 106),



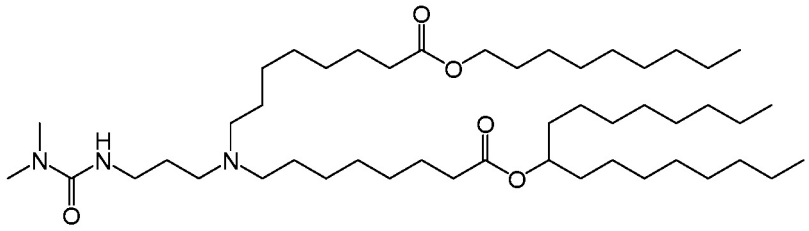
(Соединение 107),



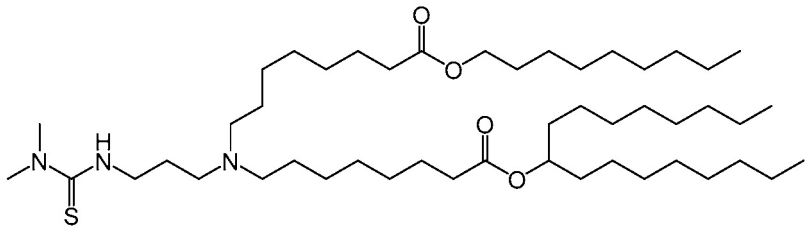
(Соединение 108),



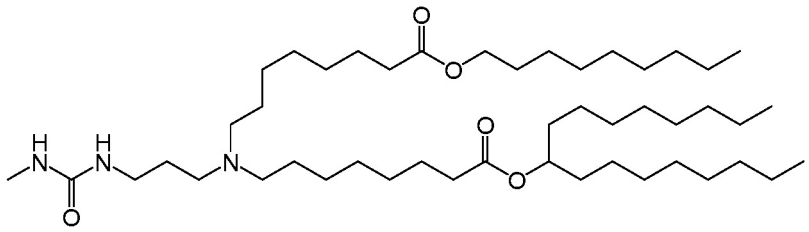
(Соединение 109),



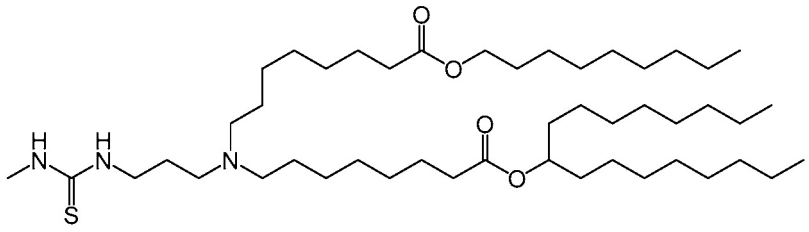
(Соединение 110),



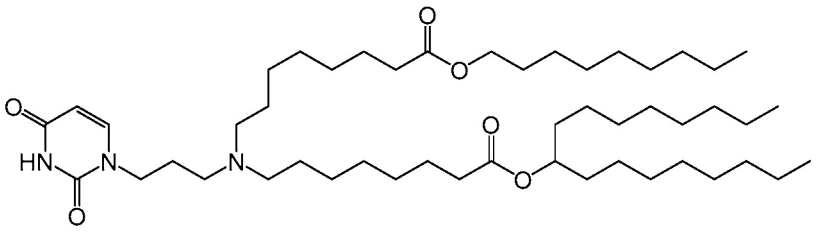
(Соединение 111),



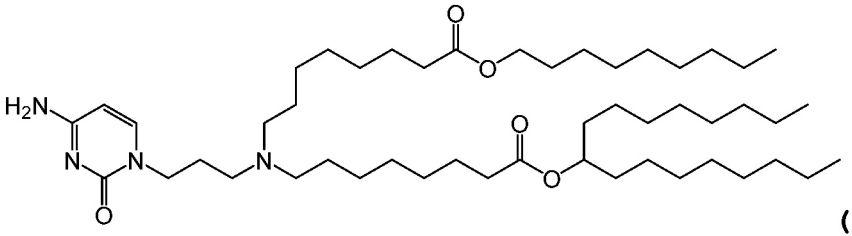
(Соединение 112),



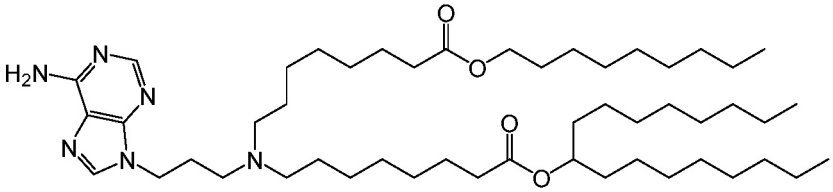
(Соединение 113),



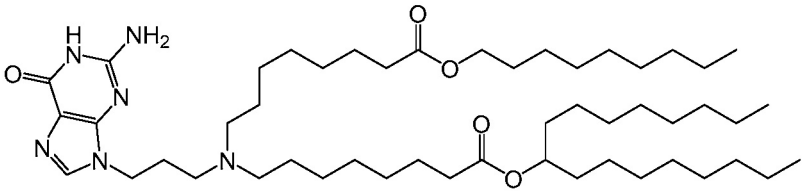
(Соединение 114),



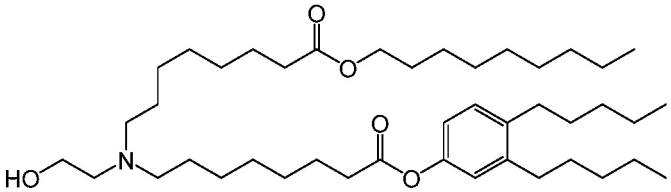
(Соединение 115),



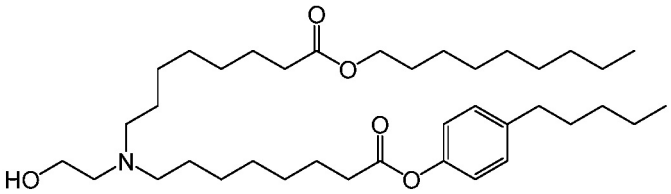
(Соединение 116),



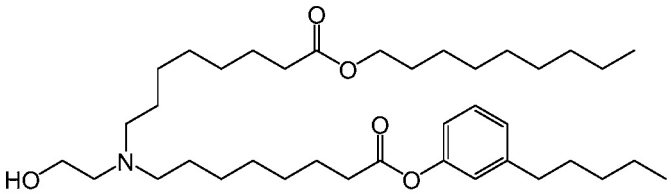
(Соединение 117),



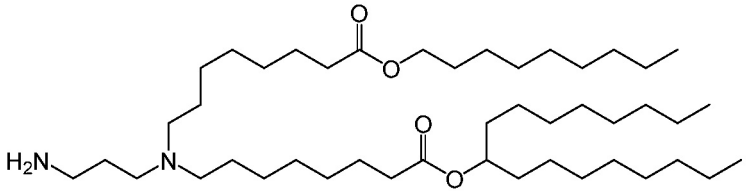
(Соединение 118),



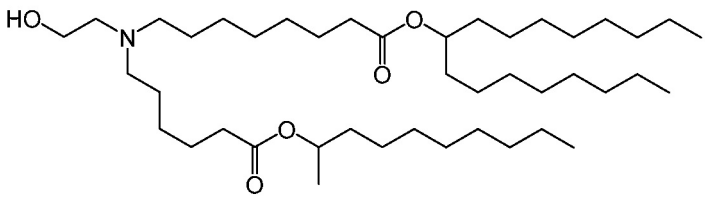
(Соединение 119),



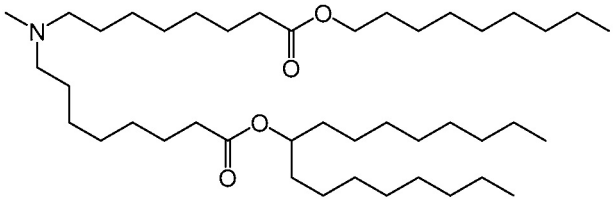
(Соединение 120),



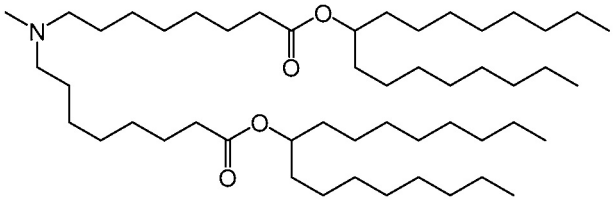
(Соединение 121),



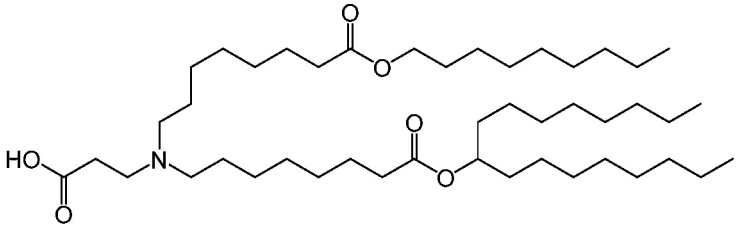
(Соединение 122),



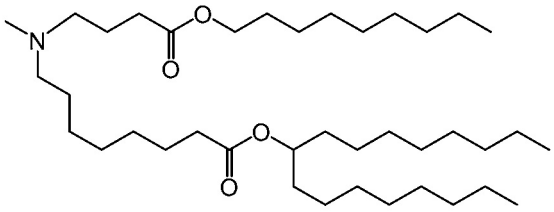
(Соединение 123),



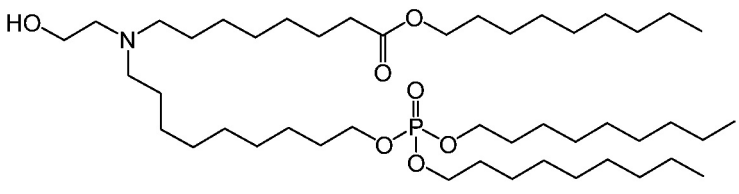
(Соединение 124),



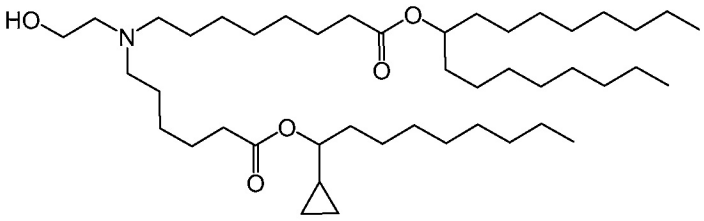
(Соединение 125),



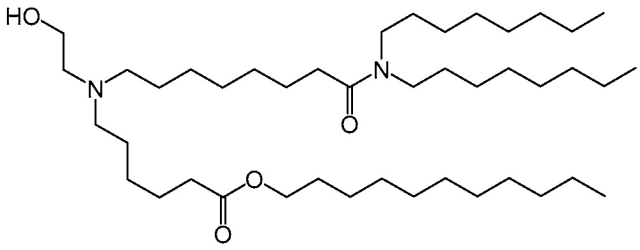
(Соединение 126),



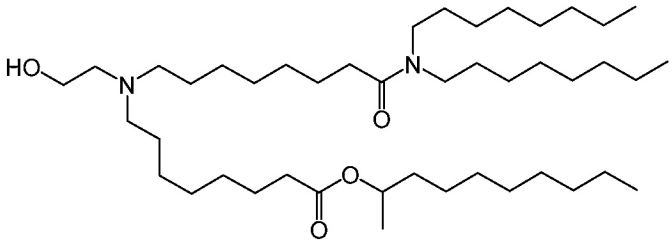
(Соединение 127),



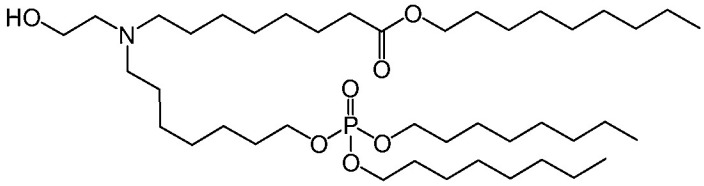
(Соединение 128),



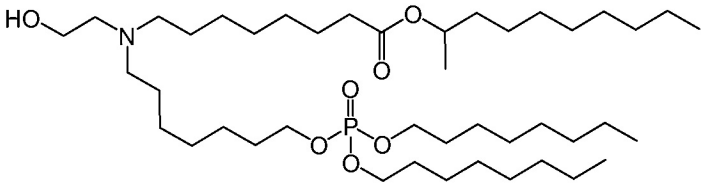
(Соединение 129),



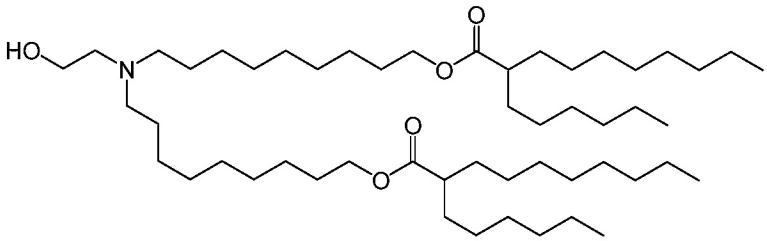
(Соединение 130),



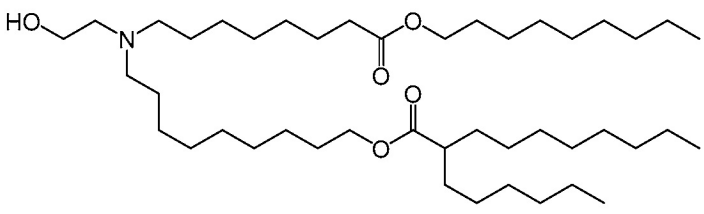
(Соединение 131),



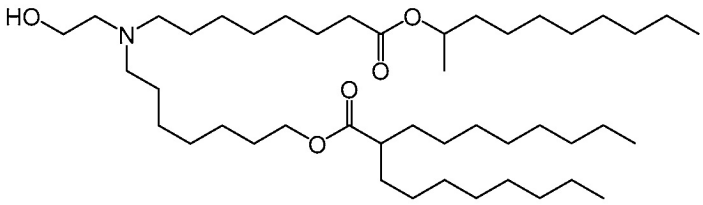
(Соединение 132),



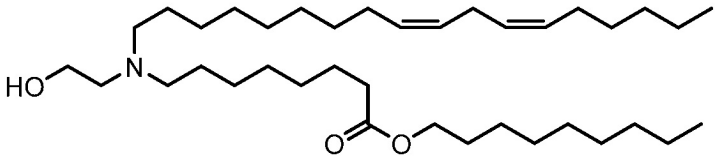
(Соединение 133),



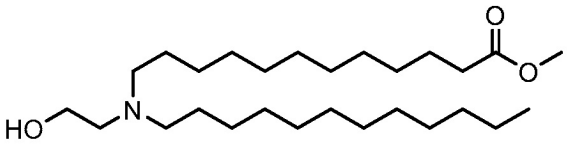
(Соединение 134),



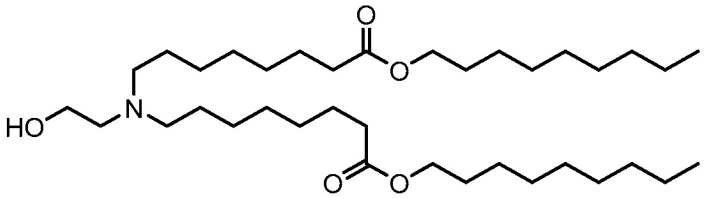
(Соединение 135),



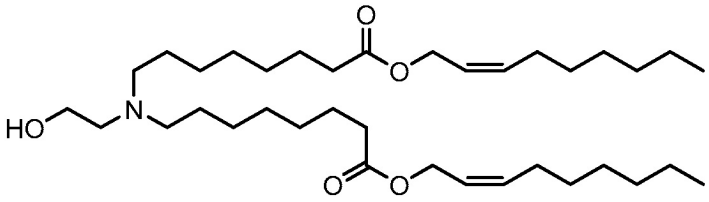
(Соединение 136),



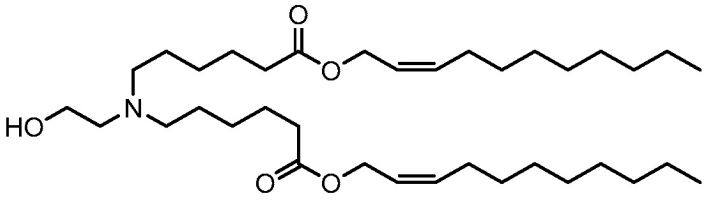
(Соединение 137),



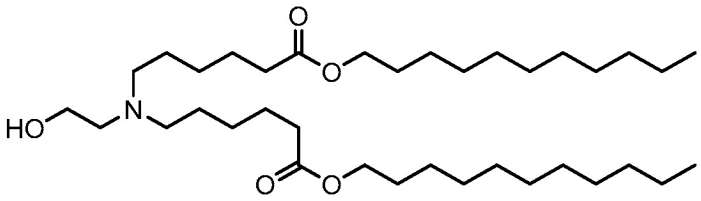
(Соединение 138),



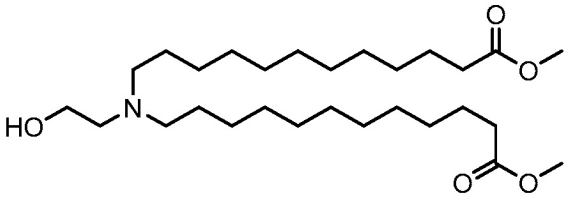
(Соединение 139),



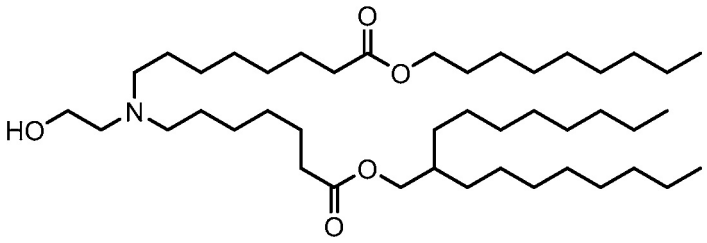
(Соединение 140),



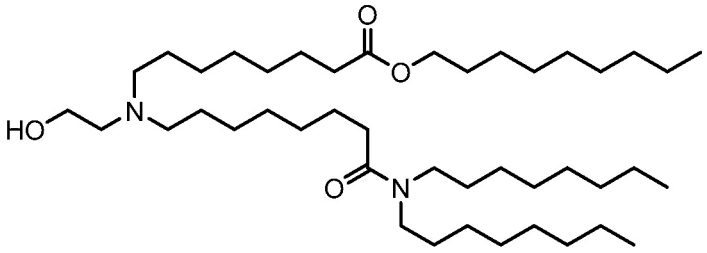
(Соединение 141),



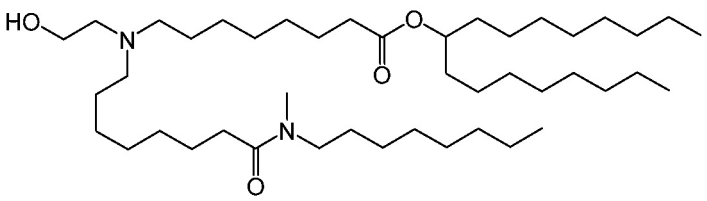
(Соединение 142),



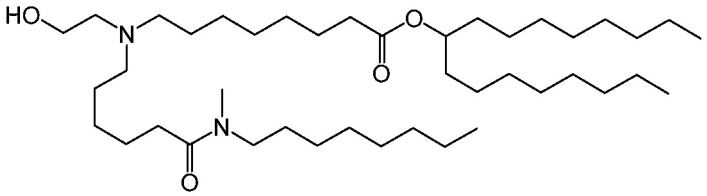
(Соединение 143),



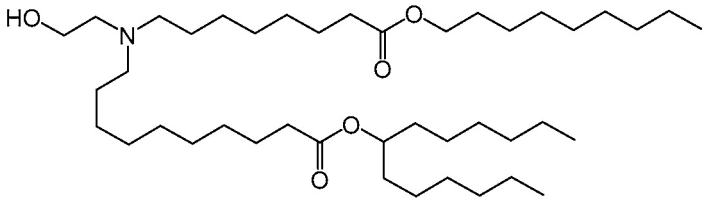
(Соединение 144),



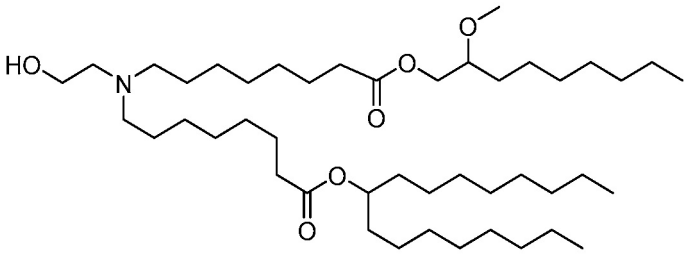
(Соединение 145),



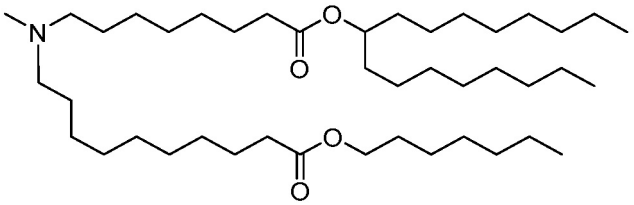
(Соединение 146),



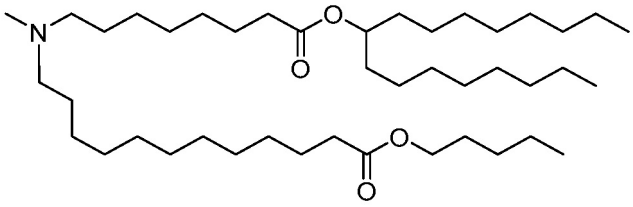
(Соединение 147),



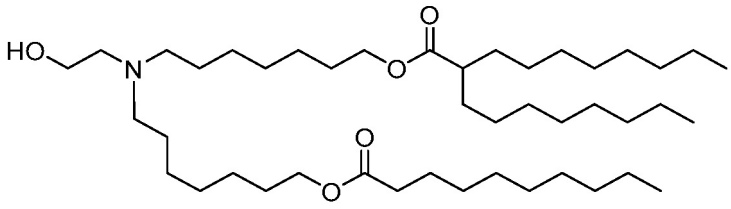
(Соединение 148),



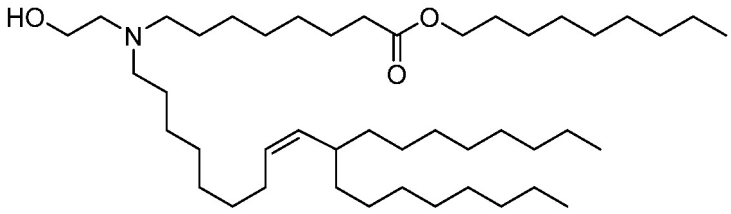
(Соединение 149),



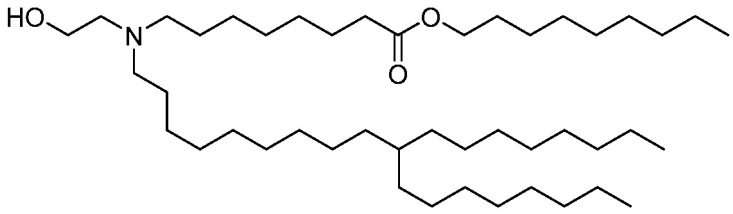
(Соединение 150),



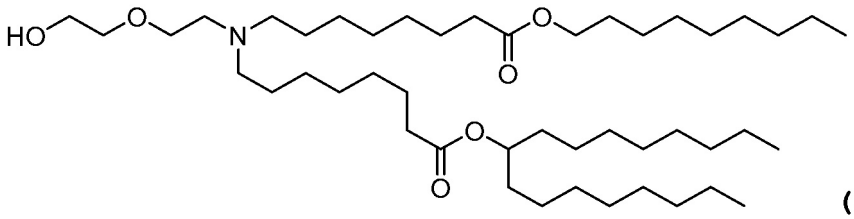
(Соединение 151),



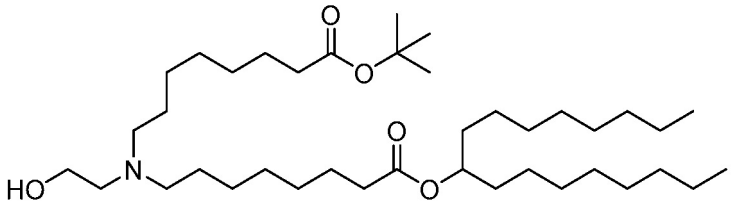
(Соединение 152),



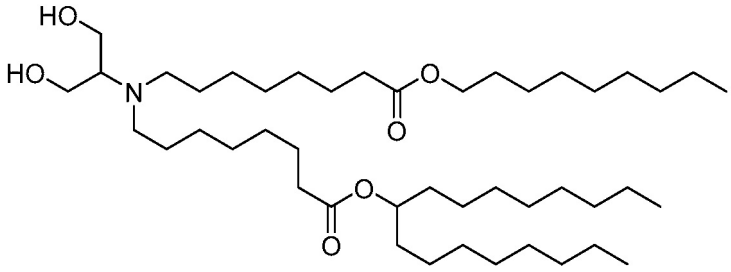
(Соединение 153),



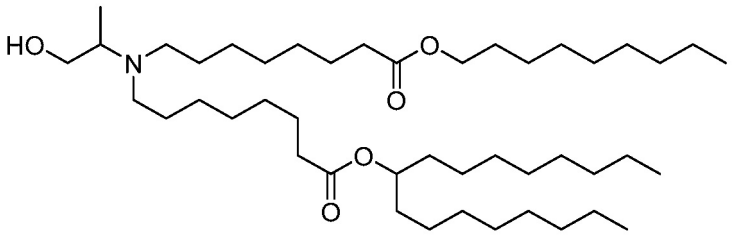
(Соединение 154),



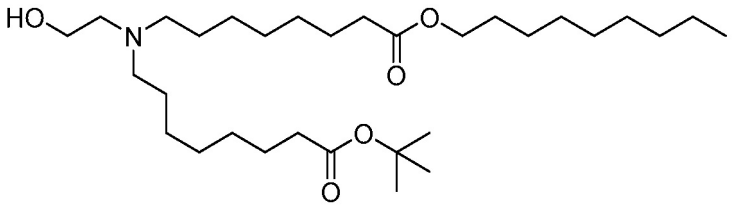
(Соединение 155),



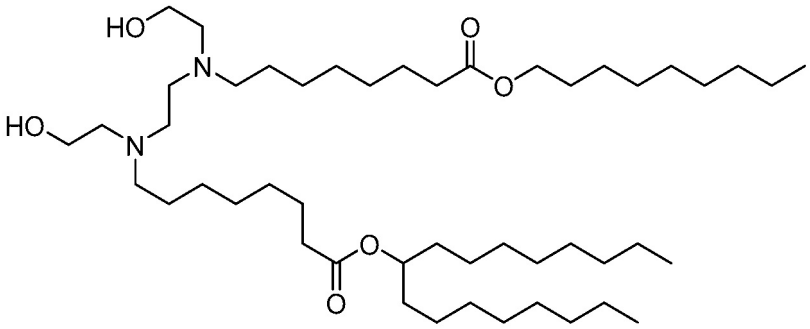
(Соединение 156),



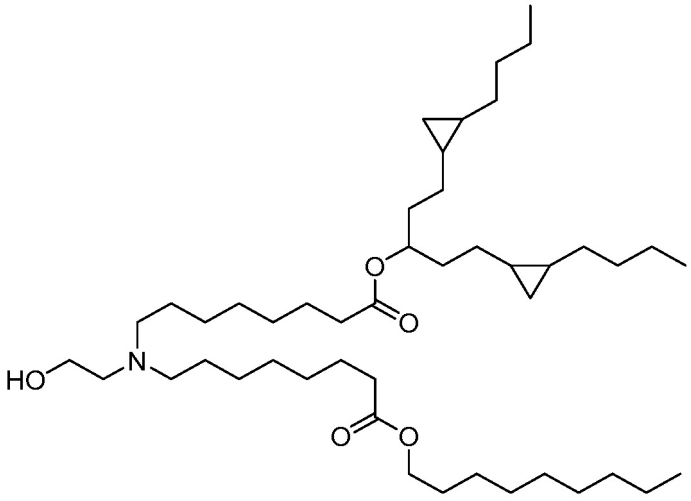
(Соединение 157),



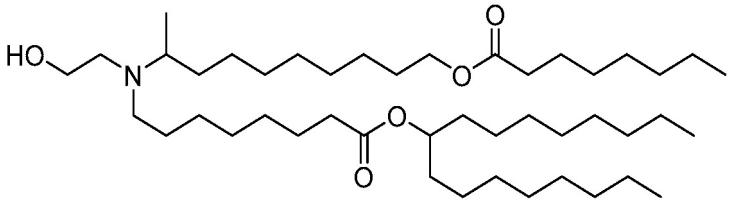
(Соединение 158),



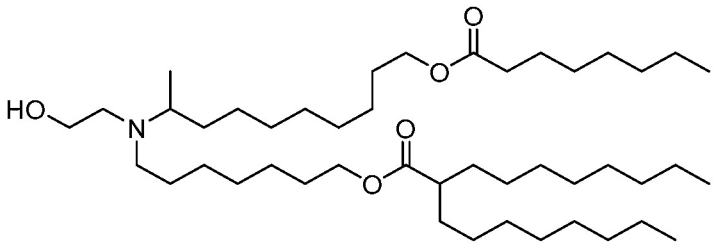
(Соединение 159),



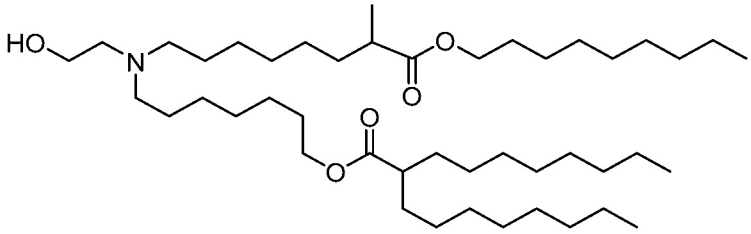
(Соединение 160),



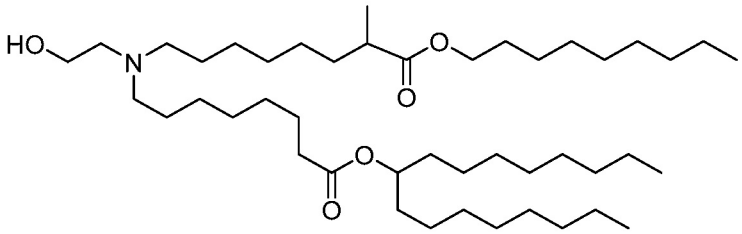
(Соединение 161),



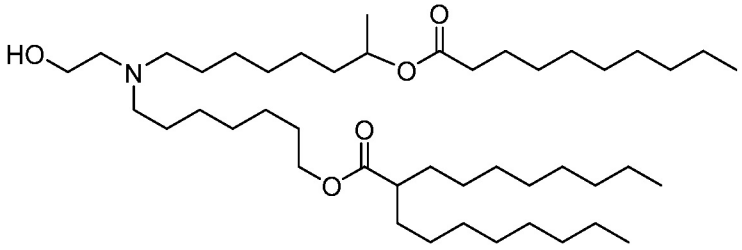
(Соединение 162),



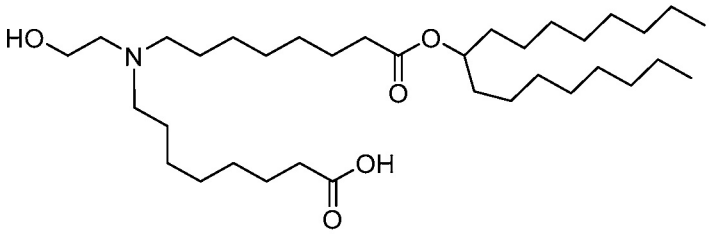
(Соединение 163),



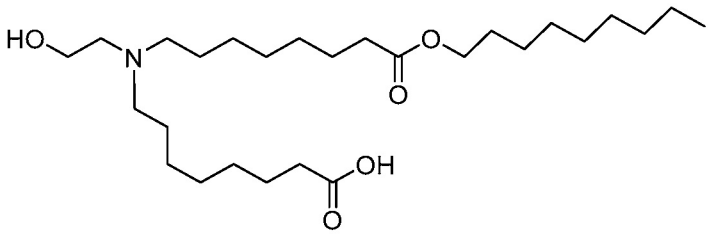
(Соединение 164),



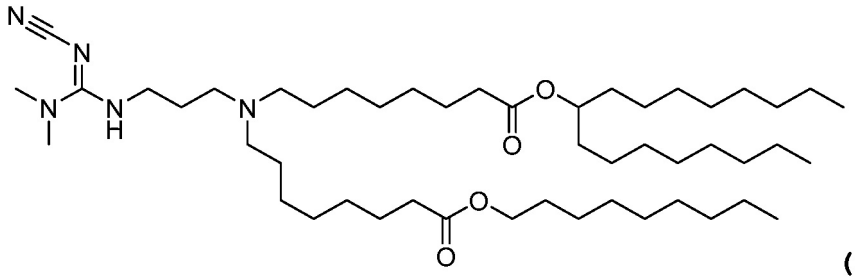
(Соединение 165),



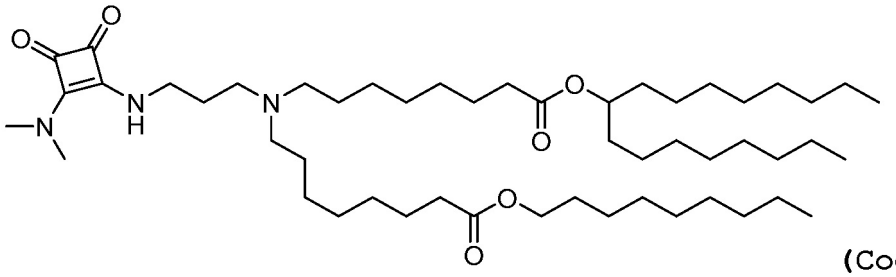
(Соединение 166),



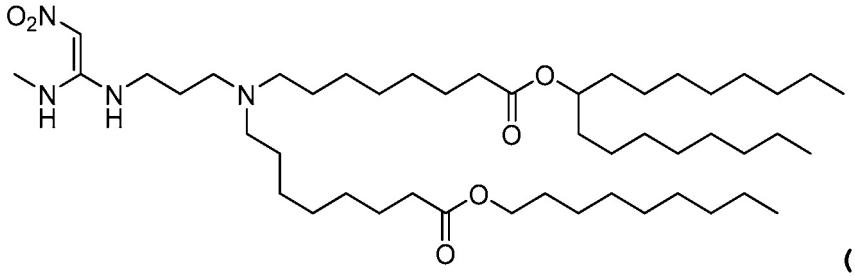
(Соединение 167),



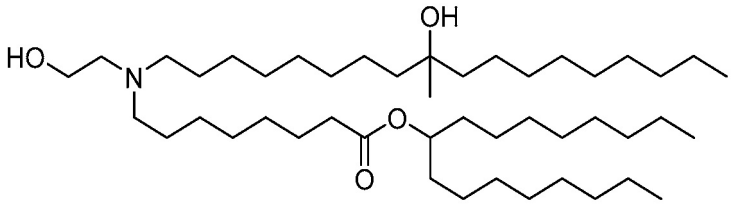
(Соединение 168),



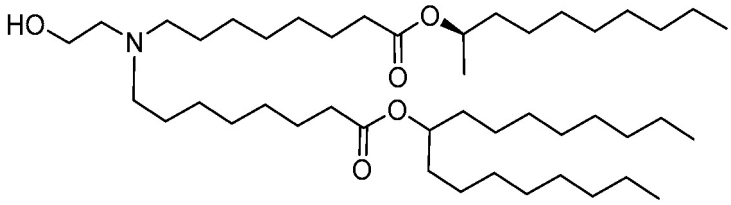
(Соединение 169),



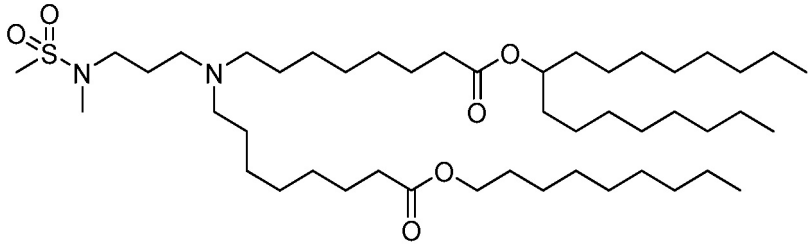
(Соединение 170),



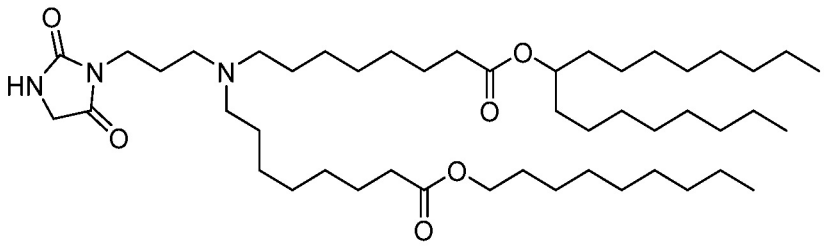
(Соединение 171),



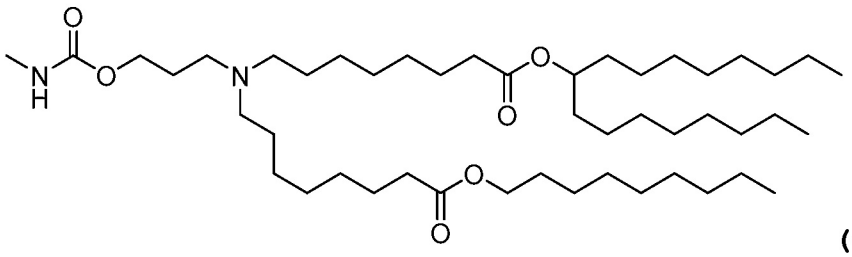
(Соединение 172),



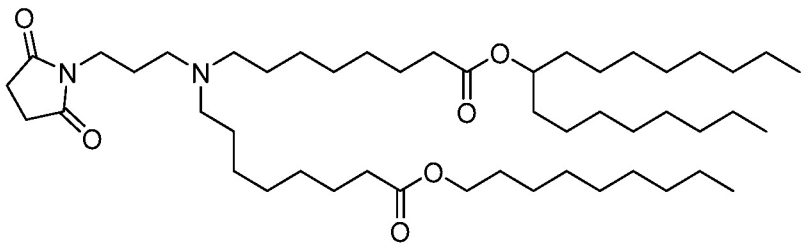
(Соединение 173),



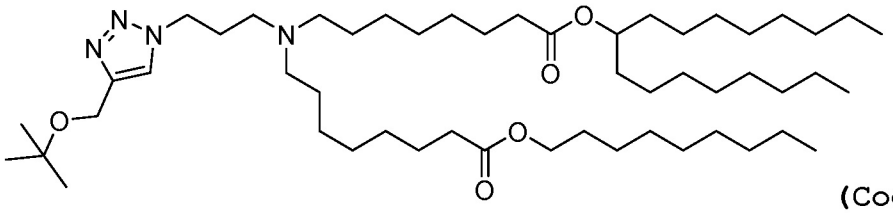
(Соединение 174),



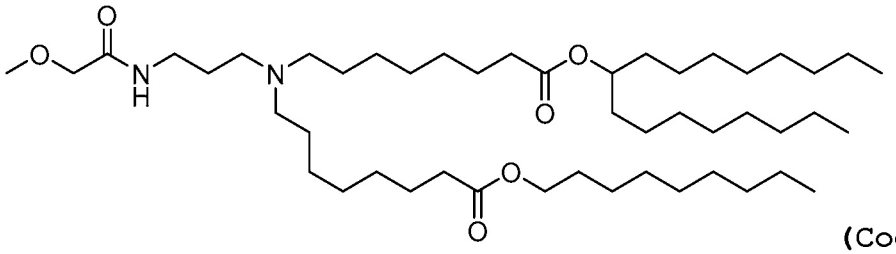
(Соединение 175),



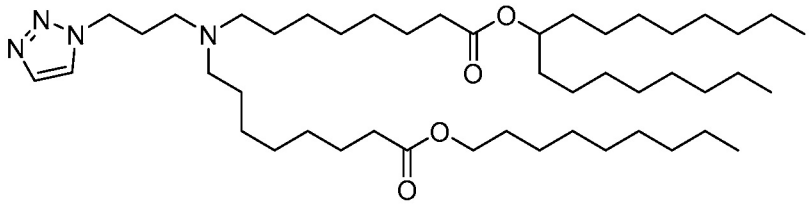
(Соединение 176),



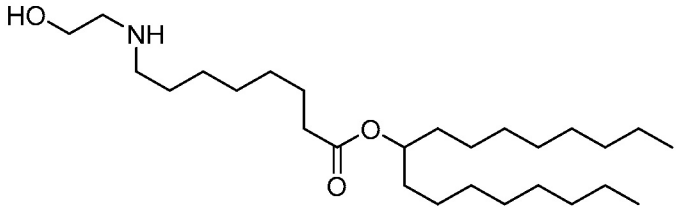
(Соединение 177),



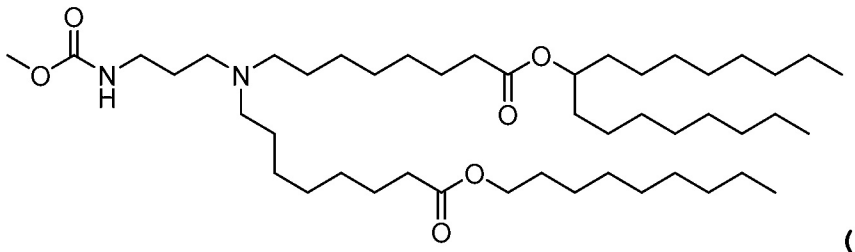
(Соединение 178),



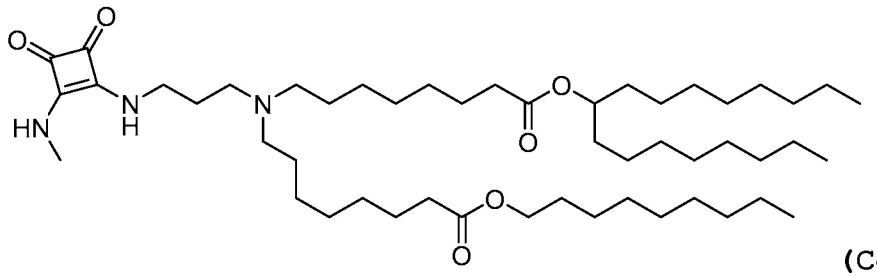
(Соединение 179),



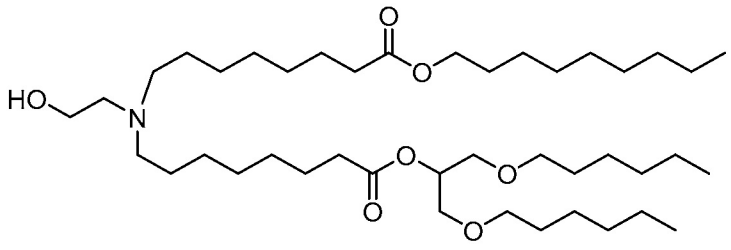
(Соединение 180),



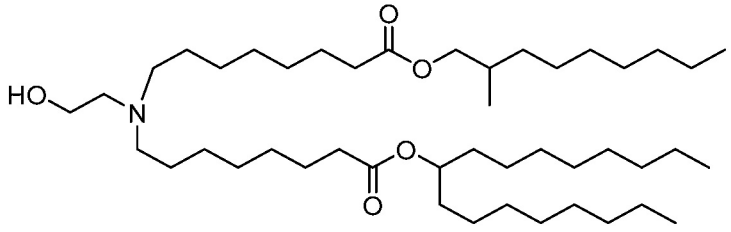
(Соединение 181),



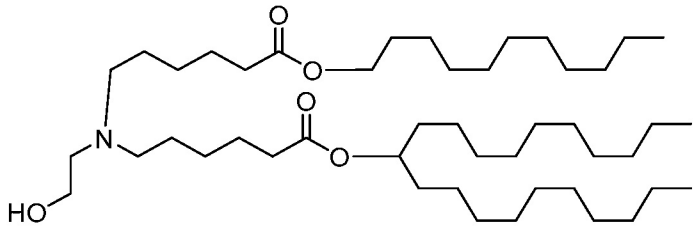
(Соединение 182),



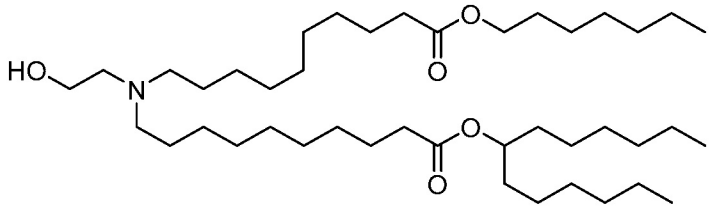
(Соединение 183),



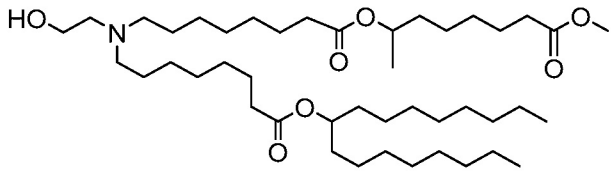
(Соединение 184),



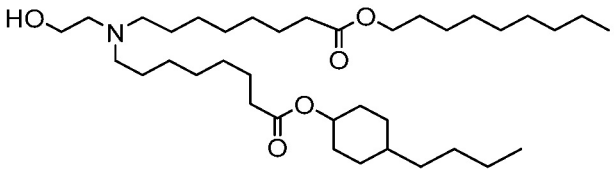
(Соединение 185),



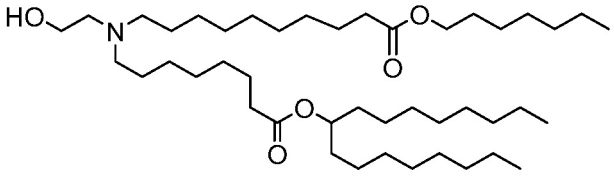
(Соединение 186),



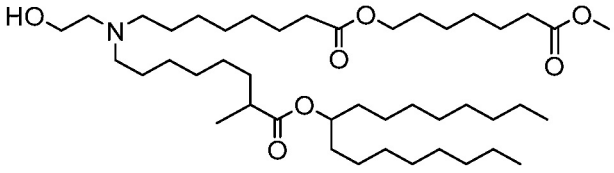
(Соединение 187),



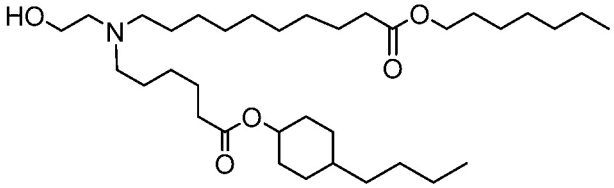
(Соединение 188),



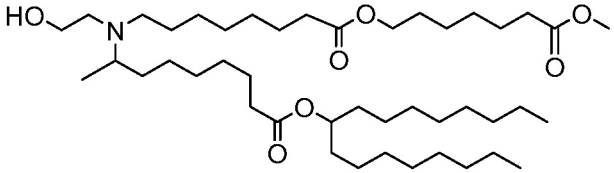
(Соединение 189),



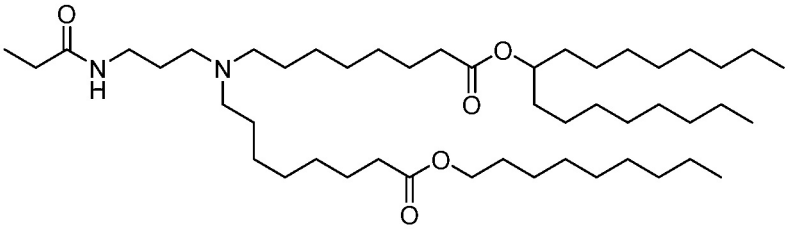
(Соединение 190),



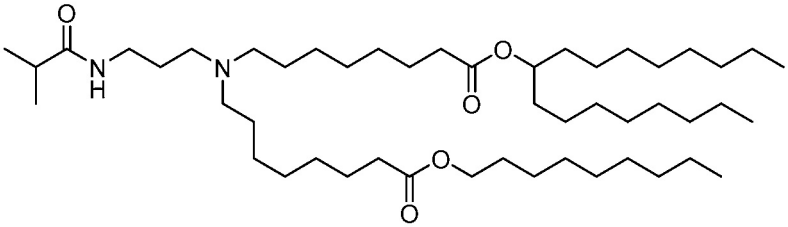
(Соединение 191),



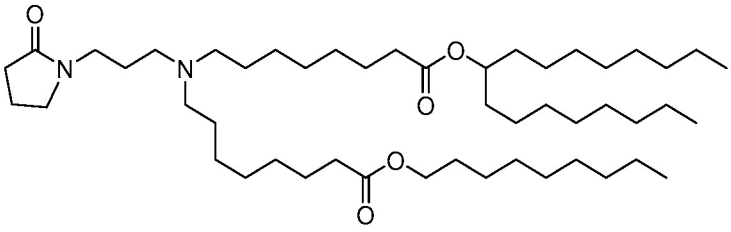
(Соединение 192),



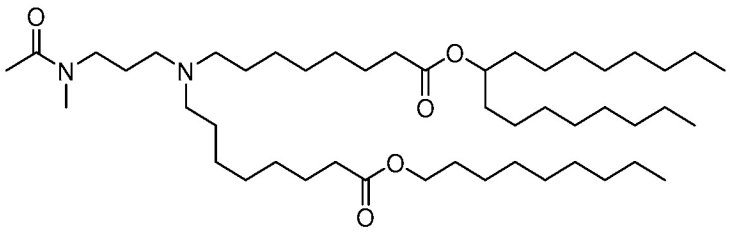
(Соединение 193),



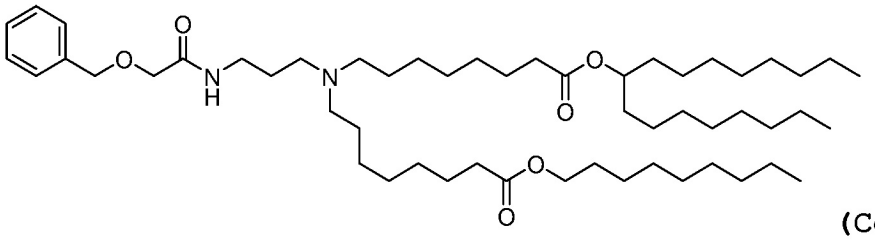
(Соединение 194),



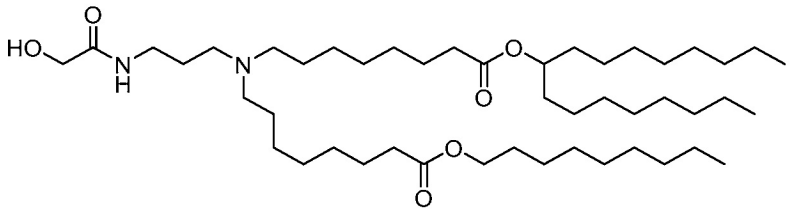
(Соединение 195),



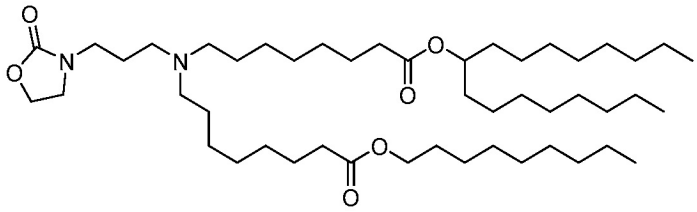
(Соединение 196),



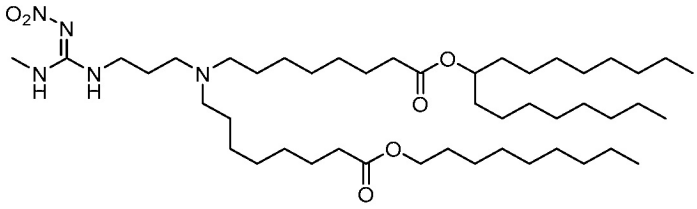
(Соединение 197),



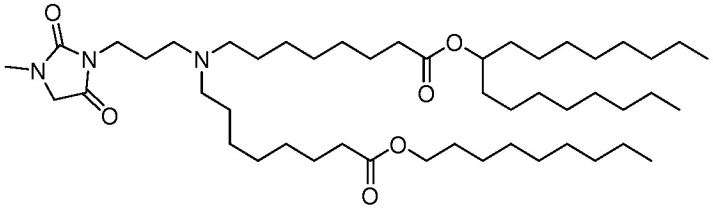
(Соединение 198),



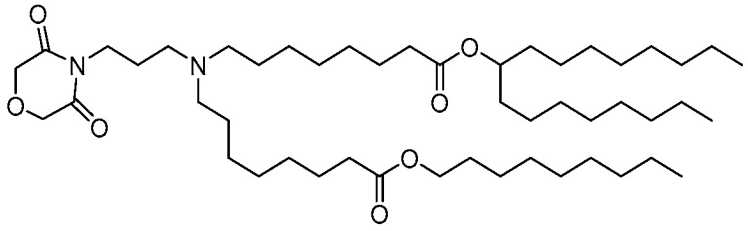
(Соединение 199),



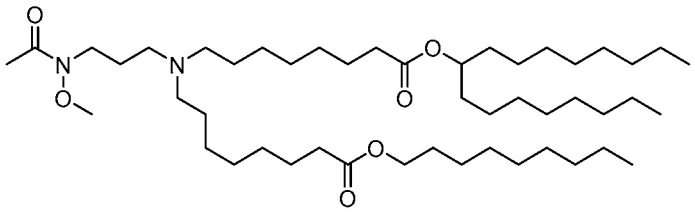
(Соединение 200),



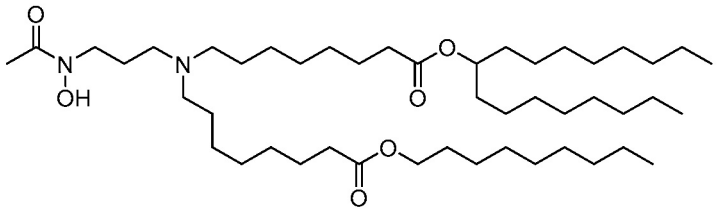
(Соединение 201),



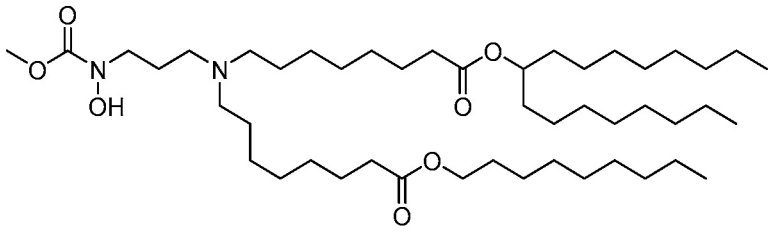
(Соединение 202),



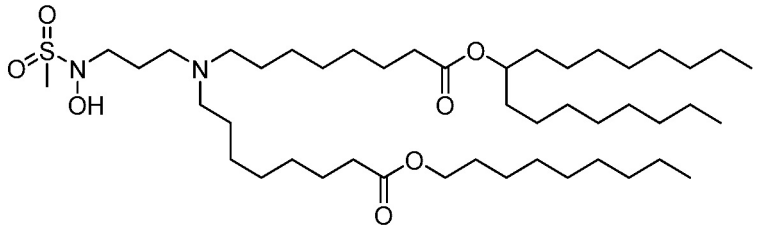
(Соединение 203),



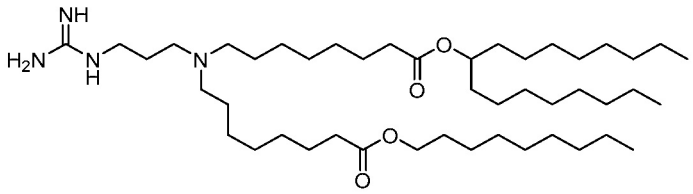
(Соединение 204),



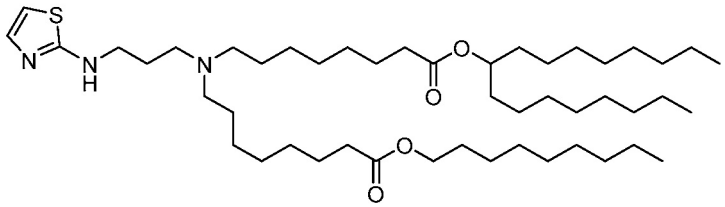
(Соединение 205),



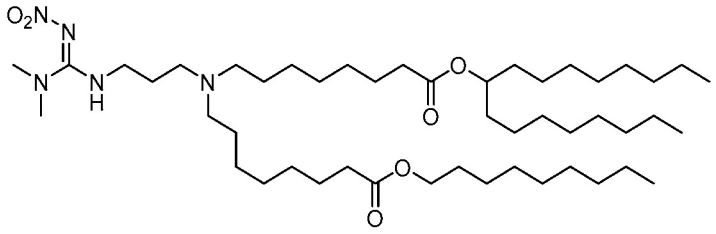
(Соединение 206),



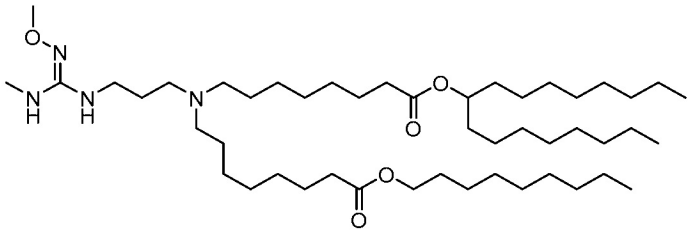
(Соединение 207),



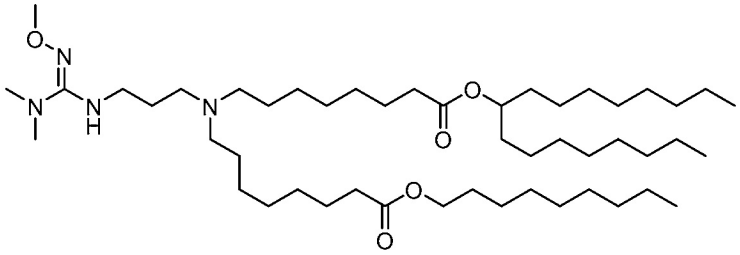
(Соединение 208),



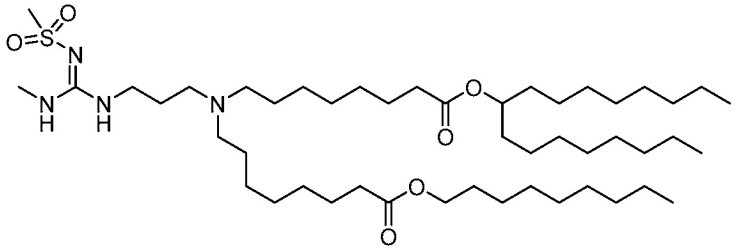
(Соединение 209),



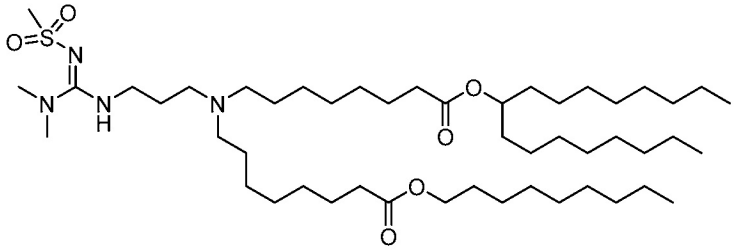
(Соединение 210),



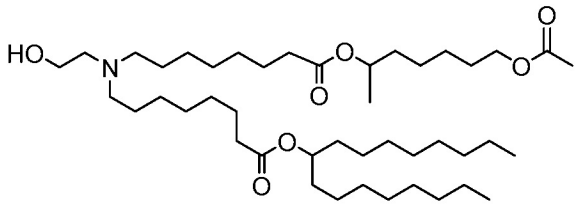
(Соединение 211),



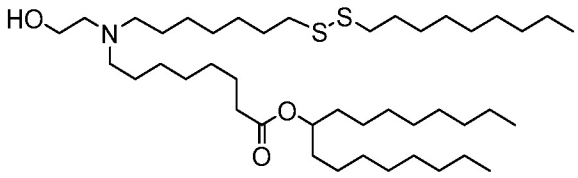
(Соединение 212),



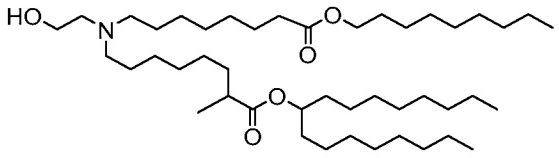
(Соединение 213),



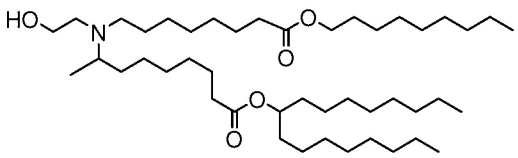
(Соединение 214),



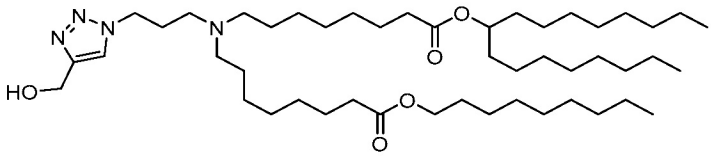
(Соединение 215),



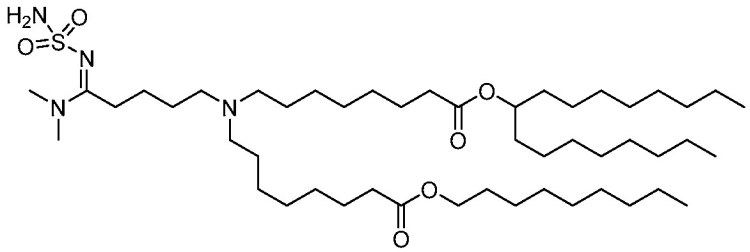
(Соединение 216),



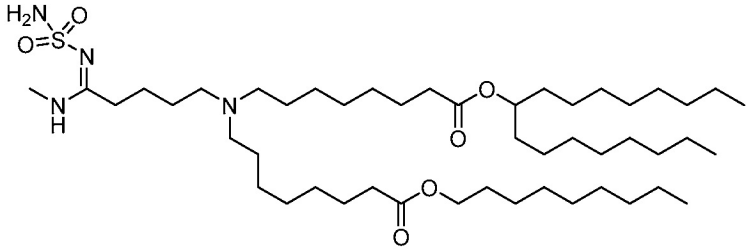
(Соединение 217),



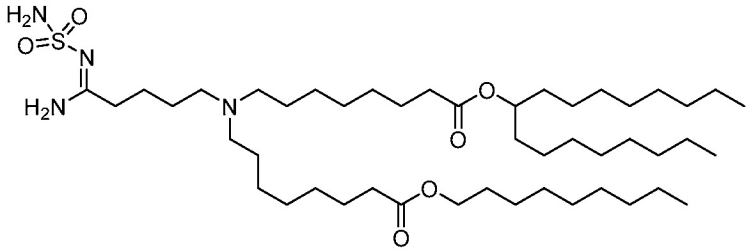
(Соединение 218),



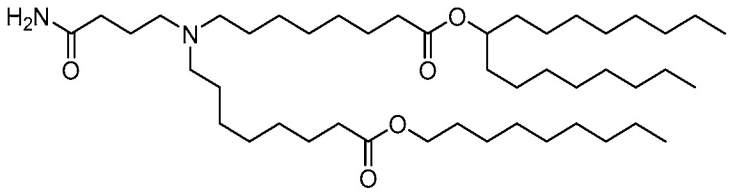
(Соединение 219),



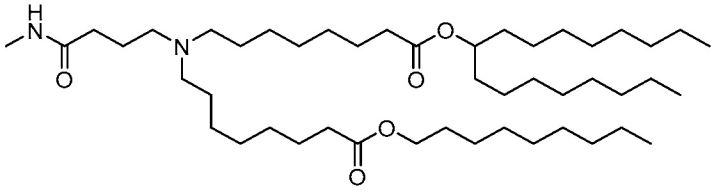
(Соединение 220),



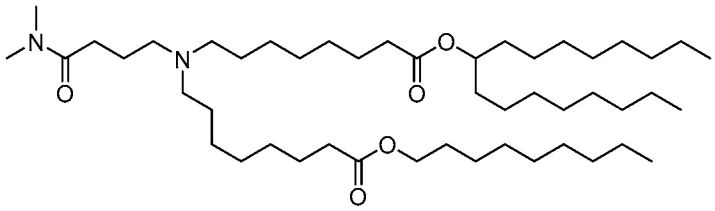
(Соединение 221),



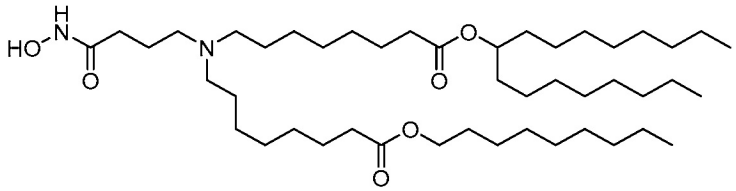
(Соединение 222),



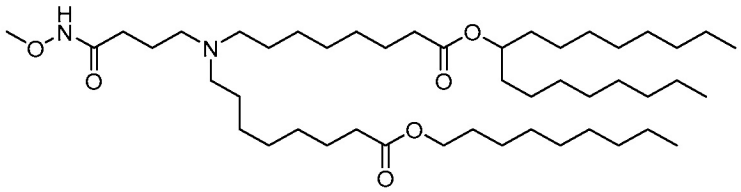
(Соединение 223),



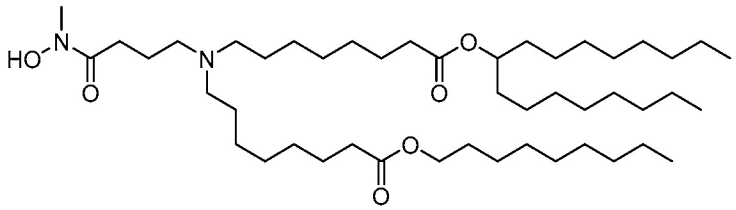
(Соединение 224),



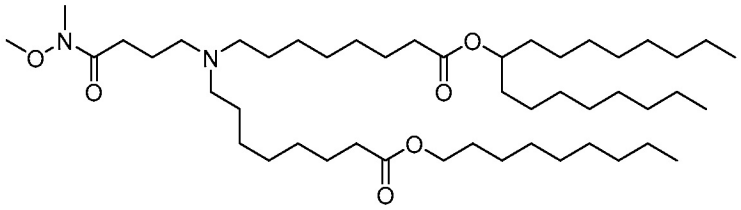
(Соединение 225),



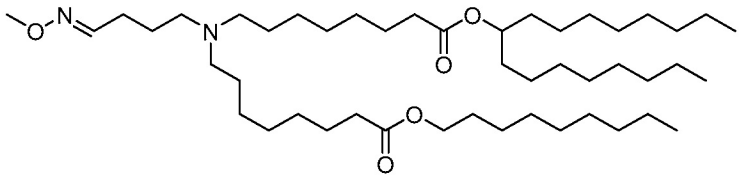
(Соединение 226),



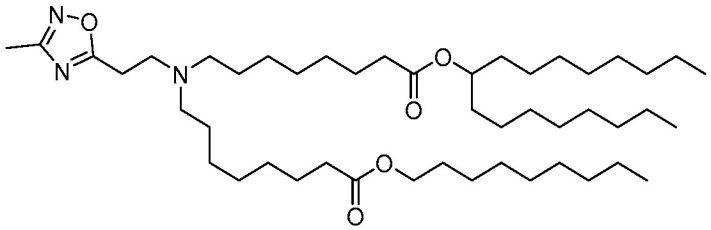
(Соединение 227),



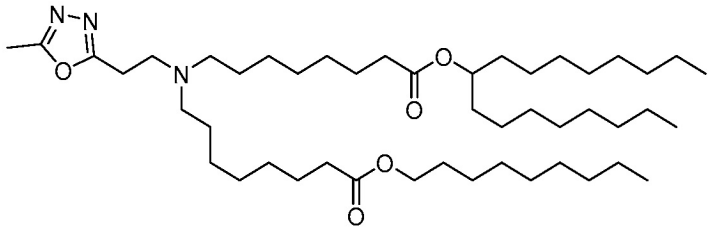
(Соединение 228),



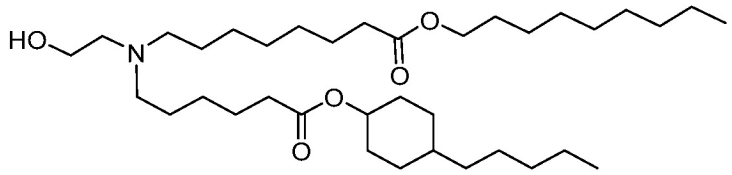
(Соединение 229),



(Соединение 230),



(Соединение 231),



(Соединение 232),

и их солей или стереоизомеров.

[0797] В других вариантах осуществления соединение Формулы (I) выбрано из группы, состоящей из Соединения 1 - Соединения 147 или их соли или стереоизомеров.

[0798] Аминогруппы липидных соединений, раскрытых в настоящем документе, при определенных условиях могут быть протонированы. Например, центральная аминогруппа липида согласно формуле (I), как правило, протонирована (т.е. положительно заряжена) при pH ниже pKa аминогруппы и по существу не заряжена при pH выше pKa. Такие липиды могут именоваться ионизируемыми аминолипидами.

[0799] В одном определенном варианте осуществления ионизируемые аминолипиды - Соединение 18.

[0800] В некоторых вариантах осуществления количество ионизируемого аминолипида, например, соединения формулы (I), изменяется в пределах от приблизительно 1 мол.% до 99 мол.% в липидной композиции.

[0801] В одном варианте осуществления количество ионизируемого аминолипида, например, соединения формулы (I), составляет по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 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, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99 мол.% в липидной композиции.

[0802] В одном варианте осуществления количество ионизируемого аминолипида, например, соединения формулы (I), изменяется в пределах от приблизительно 30 мол.% до приблизительно 70 мол.%, от приблизительно 35 мол.% до приблизительно 65 мол.%, от приблизительно 40 мол.% до приблизительно 60 мол.% и от приблизительно 45 мол.% до приблизительно 55 мол.% в липидной композиции.

[0803] В одном определенном варианте осуществления количество ионизируемого аминолипида, например, соединения формулы (I), составляет приблизительно 50 мол.% в липидной композиции.

[0804] В дополнение к ионизируемому аминолипиду, раскрытому в настоящем документе, например, соединению формулы (I), липидная композиция фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, может включать дополнительные компоненты, такие как фосфолипиды, структурные липиды, соединения четвертичного аммония, ПЭГ-липиды и их любую комбинацию.

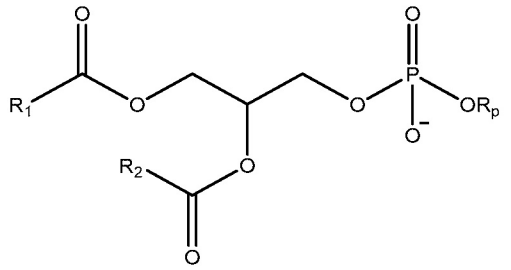
[0805] В других аспектах липидная наночастица включает молярное отношение приблизительно 20-60% ионизируемого аминолипида: 5-25% фосфолипида: 25-55% стерина; и 0,5-15% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная

наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 20-60% Соединения 18: 5-25% фосфолипида: 25-55% холестерина; и 0,5-15% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 50% ионизируемого аминолипида: приблизительно 10% фосфолипида: приблизительно 38,5% холестерина; и приблизительно 1,5% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 50% Соединения 18: приблизительно 10% фосфолипида: приблизительно 38,5% холестерина; и приблизительно 1,5% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 49,83% ионизируемого аминолипида: приблизительно 9,83% фосфолипида: приблизительно 30,33% холестерина; и приблизительно 2,0% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 49,83% Соединения 18: приблизительно 9,83% фосфолипида: приблизительно 30,33% холестерина; и приблизительно 2,0% ПЭГ-модифицированного липида.

b. Дополнительные компоненты в липидной композиции

(i) Фосфолипиды

[0806] Липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может включать один или более фосфолипидов, например, один или более насыщенных или (поли)ненасыщенных фосфолипидов или их комбинацию. Как правило, фосфолипиды включают фосфолипидную группу и одну или более жирнокислотных групп. Например, фосфолипид может быть липидом, соответствующим формуле (VII):



(VII)

в которой R_p обозначает фосфолипидную группу, а R_1 и R_2 обозначают жирнокислотные группы с или без ненасыщенности, которые могут быть одинаковыми или различными.

[0807] Фосфолипидная группа может быть выбрана, например, из неограничивающей группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидилсерина, фосфатидной кислоты, 2-лизофосфатидилхолина и сфингомиелина.

[0808] Жирнокислотная группа может быть выбрана, например, из неограничивающей группы, состоящей из лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, миристолеиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, альфа-линолевой кислоты, эруковой кислоты, фитановой кислоты, арахиновой кислоты, арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, бегеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты.

[0809] Конкретные фосфолипиды могут способствовать слиянию мембран. Например, катионный фосфолипид может взаимодействовать с одним или более отрицательно заряженными фосфолипидами мембраны (например, клеточной или внутриклеточной мембраны). Слияние фосфолипида с мембраной может позволить одному или более элементам (например, терапевтическому средству) липидсодержащей композиции

(например, ЛНЧ) проходить через мембрану, обеспечивая, например, доставку одного или более элементов в целевую ткань (например, опухолевую ткань).

[0810] Неприродные виды фосфолипидов, включающие природные виды с модификациями и заменами, включая разветвление, окисление, циклизацию и алкины, также рассматриваются. Например, фосфолипид может быть функционализирован или сшит с одним или более алкинами (например, алкенильной группой, в которой одна или более двойных связей заменены тройной связью). При подходящих условиях реакции алкиновая группа может подвергаться катализируемому медью циклоприсоединению под воздействием азида. Такие реакции могут применяться при функционализации липидного бислоя композиции наночастиц для облегчения проникновения через мембрану или клеточного распознавания или при конъюгировании композиции наночастиц с полезным компонентом, таким как направляющая или визуализирующая группа (например, краситель).

[0811] Фосфолипиды включают, без ограничения перечисленными, глицерофосфолипиды, такие как фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилинозитолы, фосфатидилглицерины и фосфатидные кислоты. Фосфолипиды также включают фосфосфинголипид, такой как сфингомиелин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для внутриопухолевой доставки, раскрытая в настоящем документе, может включать больше одного фосфолипида. При использовании больше одного фосфолипида, такие фосфолипиды могут относится к одному классу фосфолипидов (например, MSPC и DSPC) или разным классам (например, MSPC и MSPE).

[0812] Фосфолипиды могут быть симметричного или асимметричного типа. При использовании в настоящем документе, термин "симметричный фосфолипид" включает глицерофосфолипиды, имеющие одинаковые жирнокислотные группы, и сфинголипиды, в которых переменная жирнокислотная группа и углеводородная цепь сфингозинового скелета включают сопоставимое количество атомов углерода. При использовании в настоящем документе термин "асимметричный фосфолипид" включает лизолипиды, глицерофосфолипиды, имеющие разные жирнокислотные группы (например, жирнокислотные группы с различным количеством атомов углерода и/или ненасыщенностью (например, двойными связями)), а также сфинголипиды, в которые переменная жирнокислотная группа и углеводородная цепь сфингозинового скелета включают разное количество атомов углерода (например, переменная жирнокислотная половина включает по меньшей мере на два атома углерода больше, чем углеводородная цепь, или по меньшей мере на два атома углерода меньше, чем углеводородная цепь).

[0813] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, включает по меньшей мере один симметричный фосфолипид. Симметричные фосфолипиды могут быть выбраны из неограничивающей группы, состоящей из следующего:

1,2-дипропионил-sn-глицеро-3-фосфохолин (03:0 PC),
1,2-дибутирил-sn-глицеро-3-фосфохолин (04:0 PC),
1,2-дипентаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (05:0 PC),
1,2-дигексаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (06:0 PC),
1,2-дигептаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (07:0 PC),
1,2-диоктаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (08:0 PC),
1,2-динонаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (09:0 PC),
1,2-дидеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (10:0 PC),
1,2-диундеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (11:0 PC, DUPC),

1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфохолин (12:0 PC),
1,2-дитридеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (13:0 PC),
1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (14:0 PC, DMPC),
1,2-дипентадеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (15:0 PC),
1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0 PC, DPPC),
1,2-дифитаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (4ME 16:0 PC),
1,2-дигептадеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (17:0 PC),
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0 PC, DSPC),
1,2-динонадеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (19:0 PC),
1,2-диарахидоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (20:0 PC),
1,2-дигенарахидоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (21:0 PC),
1,2-дибегеноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (22:0 PC),
1,2-дитрикозаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (23:0 PC),
1,2-дилигноцероил-sn-глицеро-3-фосфохолин (24:0 PC),
1,2-димиристолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (14:1 (Δ9-цис) PC),
1,2-димиристэлаидоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (14:1 (Δ9-транс) PC),
1,2-дипальмитолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:1 (Δ9-цис) PC),
1,2-дипальмитэлаидоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:1 (Δ9-транс) PC),
1,2-дипетроселиноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:1 (δ6-цис) PC),
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:1 (Δ9-цис) PC, DOPC),
1,2-диэлаидоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:1 (Δ9-транс) PC),
1,2-дилинолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:2 (цис) PC, DLPC),
1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:3 (цис) PC, DLnPC),
1,2-диэйкозеноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (20:1 (цис) PC),
1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (20:4 (цис) PC, DAPC),
1,2-диэрукоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (22:1 (цис) PC),
1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (22:6 (цис) PC, DHAPC),
1,2-динервоноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (24:1 (цис) PC),
1,2-дигексаноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (06:0 PE),
1,2-диоктаноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (08:0 PE),
1,2-дидеканоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (10:0 PE),
1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (12:0 PE),
1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (14:0 PE),
1,2-дипентадеканоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (15:0 PE),
1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (16:0 PE),
1,2-дифитаноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (4ME 16:0 PE),
1,2-дигептадеканоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (17:0 PE),
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:0 PE, DSPE),
1,2-дипальмитолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (16:1 PE),
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:1 (Δ9-цис) PE, DOPE),
1,2-диэлаидоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:1 (Δ9-транс) PE),
1,2-дилинолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:2 PE, DLPE),
1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:3 PE, DLnPE),
1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (20:4 PE, DAPE),
1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (22:6 PE, DHAPE),
1,2-ди-O-октадецинил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0 PC диэфир),
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-рац-(1-глицерин), натриевая соль (DOPG), и их любой комбинации.

[0814] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, включает по меньшей мере один симметричный фосфолипид, выбранный из неограничивающей группы, состоящей из DLPC, DMPC, DOPC, DPPC, DSPC, DUPC, 18:0 PC диэфира, DLnPC, DAPC, DHAPC, DOPE, 4ME 16:0 PE, DSPE, DLPE, DLnPE, DAPE, DHAPE, DOPG и их любой комбинации.

[0815] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, включает по меньшей мере один асимметричный фосфолипид. Асимметричные фосфолипиды могут быть выбраны из неограничивающей группы, состоящей из следующего:

1-миристоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (14:0-16:0 PC, MPPC),
1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (14:0-18:0 PC, MSPC),
1-пальмитоил-2-ацетил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0-02:0 PC),
1-пальмитоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0-14:0 PC, PMPC),
1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0-18:0 PC, PSPC),
1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0-18:1 PC, POPC),
1-пальмитоил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0-18:2 PC, PLPC),
1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0-20:4 PC),
1-пальмитоил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (14:0-22:6 PC),
1-стеароил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0-14:0 PC, SMPC),
1-стеароил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0-16:0 PC, SPPC),
1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3- фосфохолин (18:0-18:1 PC, SOPC),
1-стеароил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0-18:2 PC),
1-стеароил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0-20:4 PC),
1-стеароил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0-22:6 PC),
1-олеоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:1-14:0 PC, OMPC),
1-олеоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:1-16:0 PC, OPPC),
1-олеоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:1-18:0 PC, OSPC),
1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (16:0-18:1 PE, POPE),
1-пальмитоил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (16:0-18:2 PE),
1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (16:0-20:4 PE),
1-пальмитоил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (16:0-22:6 PE),
1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:0-18:1 PE),
1-стеароил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:0-18:2 PE),
1-стеароил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:0-20:4 PE),
1-стеароил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:0-22:6 PE),
1-олеоил-2-холестерилгемисукциноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (OChemsPC), и их любой комбинации.

[0816] Асимметричные липиды, применимые в липидной композиции, также могут быть лизолипидами. Лизолипиды могут быть выбраны из неограничивающей группы, состоящей из следующего:

1-гексаноил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (06:0 Lyso PC),
1-гептаноил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (07:0 Lyso PC),
1-октаноил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (08:0 Lyso PC),
1-нонаноил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (09:0 Lyso PC),
1-деканоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (10:0 Lyso PC),
1-ундеканоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (11:0 Lyso PC),
1-лауроил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (12:0 Lyso PC),
1-тридеканоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (13:0 Lyso PC),

1-миристоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (14:0 Lyso PC),
1-пентадеканоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (15:0 Lyso PC),
1-пальмитоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (16:0 Lyso PC),
1-гептадеканоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (17:0 Lyso PC),
1-стеароил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0 Lyso PC),
1-олеоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:1 Lyso PC),
1-нонадеканоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (19:0 Lyso PC),
1-арахидоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (20:0 Lyso PC),
1-бегеноил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (22:0 Lyso PC),
1-лигноцероил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (24:0 Lyso PC),
1-гексакозаноил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолин (26:0 Lyso PC),
1-миристоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (14:0 Lyso PE),
1-пальмитоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (16:0 Lyso PE),
1-стеароил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:0 Lyso PE),
1-олеоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (18:1 Lyso PE),
1 гексадецил-sn-глицеро-3-фосфохолин (C16 Lyso PC), и
их любой комбинации.

[0817] В некотором варианте осуществления липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, включает по меньшей мере один асимметричный фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из MPPC, MSPC, PMPC, PSPC, SMPC, SPPC и их любой комбинации. В некоторых вариантах осуществления асимметричным фосфолипидом является 1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (MSPC). В конкретном варианте асимметричным фосфолипидом является один или более фосфолипидов, раскрытых в международной заявке PCT/US17/27492, поданной 13 апреля 2017 года, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0818] В некоторых вариантах осуществления липидные композиции, раскрытые в настоящем документе, могут содержать один или более симметричных фосфолипидов, один или более асимметричных фосфолипидов или их комбинацию. В случае присутствия множества фосфолипидов, они могут присутствовать в эквимолярных отношениях или неэквимолярных отношениях.

[0819] В одном варианте осуществления липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, включает общее количество фосфолипида (например, MSPC), которое изменяется в пределах от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 10 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 15 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 10 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 10 мол.% в липидной композиции. В одном варианте осуществления количество фосфолипида составляет от приблизительно 8 мол.% до приблизительно 15 мол.% в липидной композиции. В одном варианте осуществления количество фосфолипида (например, MSPC) составляет приблизительно 10 мол.% в липидной композиции.

[0820] В некоторых аспектах количество определенного фосфолипида (например, MSPC) составляет по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мол.% в липидной композиции.

(ii) Соединения четвертичного аммония

[0821] Липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем

документе, может включать одно или более соединений четвертичного аммония (например, DOTAP). Термин "соединение четвертичного аммония" используется для включения таких соединений, которые содержат одну или более групп четвертичного аммония (например, триалкиламиногруппы) и постоянно несущие положительный заряд и существующие в форме соли. Например, одна или более групп четвертичного аммония могут присутствовать в липиде или полимере (например, ПЭГ). В некоторых вариантах осуществления соединение четвертичного аммония включает: (1) группу четвертичного аммония и (2) по меньшей мере одну гидрофобную концевую группу, включающую: (i) углеводородную цепь, нормальную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную, и, (ii) необязательно, эфирную, сложноэфирную, карбонильную или кеталевую связь между группой четвертичного аммония и углеводородной цепью. В некоторых вариантах осуществления группа четвертичного аммония может быть триметиламмониевой группой. В некоторых вариантах осуществления соединение четвертичного аммония включает две идентичных углеводородных цепи. В некоторых вариантах осуществления соединение четвертичного аммония включает две разных углеводородных цепи.

[0822] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, включает по меньшей мере одно соединение четвертичного аммония. Соединение четвертичного аммония может быть выбрано из неограничивающей группы, состоящей из следующего:

1,2-диолеоил-3-триметиламмоний-пропан (DOTAP),

N-[1-(2,3-диолеоилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмонийхлорид (DOTMA),

1-[2-(олеоилокси)этил]-2-олеил-3-(2-гидроксиэтил)-имидазолинийхлорид (DOTIM),

2,3-диолеилокси-N-[2(сперминкарбоксамидо)этил]-N,N-диметил-1-пропанаминийтрифторацетат (DOSPA),

N,N-дистеарил-N,N-диметиламмонийбромид (DDAB),

N-(1,2-димиристилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтил-аммонийбромид (DMRIE),

N-(1,2-диолеоилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтил-аммонийбромид (DORIE),

N,N-диолеил-N,N-диметиламмонийхлорид (DODAC),

1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DLePC),

1,2-дистеароил-3-триметиламмонийпропан (DSTAP),

1,2-дипальмитоил-3-триметиламмонийпропан (DPTAP),

1,2-дилинолеоил-3-триметиламмонийпропан (DLTAP),

1,2-димиристоил-3-триметиламмонийпропан (DMTAP)

1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DSePC)

1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DPePC),

1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DMePC),

1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DOePC),

1,2-ди-(9Z-тетрадеценоил)-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (14:1 EPC),

1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (16:0-18:1 EPC),

и их любой комбинации.

[0823] В одном варианте осуществления соединением четвертичного аммония является 1,2-диолеоил-3-триметиламмоний-пропан (DOTAP).

[0824] Соединения четвертичного аммония известны в уровне техники, например, такие, как описанные в US 2013/0245107 A1, US 2014/0363493 A1, US 8,158,601, WO 2015/123264 A1 и WO 2015/148247 A1, которые полностью включены в настоящий документ

посредством отсылки.

[0825] В одном варианте осуществления количество соединения четвертичного аммония (например, DOTAP) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, изменяется в пределах от приблизительно 0,01 мол.% до приблизительно 20 мол.%.

[0826] В одном варианте осуществления количество соединения четвертичного аммония (например. DOTAP) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, изменяется в пределах от приблизительно 0,5 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 0,5 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 0,5 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 2 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 2 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 2 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 3 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 3 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 3 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 4 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 4 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 4 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 6 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 6 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 6 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 7 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 7 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 7 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 8 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 8 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 8 мол.% до приблизительно 10 мол.%, от приблизительно 9 мол.% до приблизительно 20 мол.%, от приблизительно 9 мол.% до приблизительно 15 мол.%, от приблизительно 9 мол.% до приблизительно 10 мол.%.

[0827] В одном варианте осуществления количество соединения четвертичного аммония (например, DOTAP) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, изменяется в пределах от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 10 мол.%.

[0828] В одном варианте осуществления количество соединения четвертичного аммония (например, DOTAP) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, составляет приблизительно 5 мол.%. В одном варианте осуществления количество соединения четвертичного аммония (например, DOTAP) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, составляет приблизительно 10 мол.%.

[0829] В некоторых вариантах осуществления количество соединения четвертичного аммония (например, DOTAP) составляет по меньшей мере приблизительно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5 или 20 мол.% в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе.

[0830] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, включает соединение формулы (I). В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48) к соединению четвертичного аммония (например, DOTA) составляет от приблизительно 100:1 до приблизительно 2,5:1. В одном варианте

осуществления молярное отношение соединения формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48) к соединению четвертичного аммония (например, DOTAP) составляет приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1 или приблизительно 2,5:1. В одном варианте осуществления молярное отношение соединения формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48) к соединению четвертичного аммония (например, DOTAP) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, составляет приблизительно 10:1.

[0831] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, включает липидную композицию, раскрытую в международной заявке PCT/US2017/027492, поданной 13 апреля 2017 года, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0832] В некоторых аспектах липидная композиция фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, не включает соединение четвертичного аммония. В некоторых аспектах липидная композиция фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, не включает DOTAP.

(iii) Структурные липиды

[0833] Липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может включать один или более структурных липидов. При использовании в настоящем документе термин "структурный липид" относится к стеринам, а также к липидам, содержащим стериновые группы. В некоторых вариантах осуществления структурный липид выбран из группы, состоящей из холестерина, фекостерина, ситостерина, эргостерина, кампестерина, стигмастерина, брассикастерина, томатидина, томатин, урсоловой кислоты, альфа-токоферола и их смесей. В некоторых вариантах осуществления структурным липидом является холестерин.

[0834] В одном варианте осуществления количество структурного липида (например, стерина, такой как холестерин) в липидной композиции фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, изменяется в пределах от приблизительно 20 мол.% до приблизительно 60 мол.%, от приблизительно 25 мол.% до приблизительно 55 мол.%, от приблизительно 30 мол.% до приблизительно 50 мол.% или от приблизительно 35 мол.% до приблизительно 45 мол.%.

[0835] В одном варианте осуществления количество структурного липида (например, стерина, такого как холестерин) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, изменяется в пределах от приблизительно 25 мол.% до приблизительно 30 мол.% от приблизительно 30 мол.% до приблизительно 35 мол.% или от приблизительно 35 мол.% до приблизительно 40 мол.%.

[0836] В одном варианте осуществления количество структурного липида (например, стерина, такого как холестерин) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, составляет приблизительно 23,5 мол.%, приблизительно 28,5 мол.%, приблизительно 33,5 мол.% или приблизительно 38,5 мол.%.

[0837] В некоторых вариантах осуществления количество структурного липида (например, стерина, такого как холестерин) в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, составляет по меньшей мере приблизительно 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, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 мол.%.

[0838] В некоторых аспектах компонент липидной композиции фармацевтических

композиций для раскрытой внутриопухолевой доставки не включает холестерин.

(iv) Полиэтиленгликоль (ПЭГ)-липиды

[0839] Липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может включать один или более полиэтиленгликоль (ПЭГ)-липидов.

[0840] При использовании в настоящем документе термин "ПЭГ-липид" относится к полиэтиленгликоль (ПЭГ)-модифицированным липидам. Неограничивающие примеры ПЭГ-липидов включают ПЭГ-модифицированный фосфатидилэтаноламин и фосфатидную кислоту, ПЭГ-церамид конъюгаты (например, ПЭГ-CerC14 или ПЭГ-CerC20), ПЭГ-модифицированные диалкиламины и ПЭГ-модифицированные 1,2 диацилоксипропан-3-амины. Такие липиды также именуются ПЭГилированными липидами. Например, ПЕГ-липидом может быть ПЭГ-c-DOMG, ПЭГ-DMG, ПЭГ-DLPE, ПЕГ-DMPE, ПЭГ-DPPC или ПЭГ-DSPE липид.

[0841] В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-липид включает, без ограничения перечисленными, 1,2-димиристоил-sn-глицерин-метоксиполиэтиленгликоль (ПЭГ-DMG), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[амино(полиэтиленгликоль)] (ПЭГ-DSPE), ПЭГ-дистерилглицерин (ПЭГ-DSG), ПЭГ-дипальмитолеил, ПЭГ-диолеил, ПЭГ-дистеарил, ПЭГ-диацилгликамид (ПЭГ-DAG), ПЭГ-дипальмитоил-фосфатидилэтаноламин (ПЭГ-DPPE) или ПЭГ-1,2-димиристилоксипропил-3-амин (ПЭГ-c-DMA).

[0842] В одном варианте осуществления ПЭГ-липид выбран из группы, состоящей из ПЭГ-модифицированного фосфатидилэтаноламина, ПЭГ-модифицированной фосфатидной кислоты, ПЭГ-модифицированного церамида, ПЭГ-модифицированного диалкиламина, ПЭГ-модифицированного диацилглицерина, ПЭГ-модифицированного диалкилглицерина и их смесей.

[0843] В некоторых вариантах осуществления липидная группа ПЭГ-липидов включает липиды, которые имеют длину от приблизительно C_{14} до приблизительно C_{22}, предпочтительно от приблизительно C_{14} до приблизительно C_{16}. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-группа, например mПЭГ-NH_2, имеет размер приблизительно 1000, 2000, 5000, 10000, 15000 или 20000 дальтон. В одном варианте осуществления ПЭГ-липидом является $ПЭГ_{2k}$-DMG.

[0844] В одном варианте осуществления липидные наночастицы, описанные в настоящем документе, могут включать ПЭГ-липид, который является недиффундирующим ПЭГ. Неограничивающие примеры недиффундирующих ПЭГ включают ПЭГ-DSG и ПЭГ-DSPE.

[0845] ПЭГ-липиды известны в уровне техники, такие как описанные в патенте США 8158601 и публ. международной заявки WO 2015/130584 A2, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

[0846] В одном варианте осуществления количество ПЭГ-липида в липидной композиции фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, изменяется в пределах от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 5 мол.%, от приблизительно 0,5 мол.% до приблизительно 5 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 5 мол.%, от приблизительно 1,5 мол.% до приблизительно 5 мол.%, от приблизительно 2 мол.% до приблизительно 5 мол.% мол.%, от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 4 мол.%, от приблизительно 0,5 мол.% до приблизительно 4 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 4 мол.%, от приблизительно 1,5 мол.% до приблизительно 4 мол.%, от приблизительно 2 мол.% до приблизительно 4 мол.%, от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 3 мол.%, от приблизительно

0,5 мол.% до приблизительно 3 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 3 мол.%, от приблизительно 1,5 мол.% до приблизительно 3 мол.%, от приблизительно 2 мол.% до приблизительно 3 мол.%, от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 2 мол.%, от приблизительно 0,5 мол.% до приблизительно 2 мол.%, от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 2 мол.%, от приблизительно 1,5 мол.% до приблизительно 2 мол.%, от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 1,5 мол.%, от приблизительно 0,5 мол.% до приблизительно 1,5 мол.% или от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 1,5 мол.%.

[0847] В одном варианте осуществления количество ПЭГ-липида в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, составляет приблизительно 1,5 мол.%.

[0848] В одном варианте осуществления количество ПЭГ-липида в липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, составляет по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5 мол.%.

[0849] В некоторых аспектах липидная композиция фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, не включает ПЭГ-липид.

[0850] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция, раскрытая в настоящем документе, включает ионизируемый аминолипид, например, соединение формулы (I), и асимметричный фосфолипид. В некоторых вариантах осуществления липидная композиция включает соединение 18 и MSPC.

[0851] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция, раскрытая в настоящем документе, включает ионизируемый аминолипид, например, соединение формулы (I), и соединение четвертичного аммония. В некоторых вариантах осуществления липидная композиция включает соединение 18 и DOTAP.

[0852] В некоторых вариантах осуществления липидная композиция, раскрытая в настоящем документе, включает ионизируемый аминолипид, например, соединение формулы (I), асимметричный фосфолипид и соединение четвертичного аммония. В некоторых вариантах осуществления липидная композиция включает соединение 18, MSPC и DOTAP.

[0853] В одном варианте осуществления липидная композиция включает приблизительно 50 мол.% соединения формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48), приблизительно 10 мол.% DSPC или MSPC, приблизительно 33,5 мол.% холестерина, приблизительно 1,5 мол.% ПЭГ-DMG и приблизительно 5 мол.% DOTAP. В одном варианте осуществления липидная композиция включает приблизительно 50 мол.% соединения формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48), приблизительно 10 мол.% DSPC или MSPC, приблизительно 28,5 мол.% холестерина, приблизительно 1,5 мол.% ПЭГ-DMG и приблизительно 10 мол.% DOTAP.

[0854] В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица включает молярное отношение приблизительно 20-60% ионизируемого аминолипида: 5-25% фосфолипида: 25-55% стерина; и 0,5-15% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 20-60% Соединения 18: 5-25% фосфолипида: 25-55% холестерина; и 0,5-15% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 50% ионизируемого аминолипида: приблизительно 10% фосфолипида: приблизительно 38,5% холестерина; и приблизительно 1,5% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 50% Соединения

18: приблизительно 10% фосфолипида: приблизительно 38,5% холестерина; и приблизительно 1,5% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 49,83% ионизируемого аминолипида: приблизительно 9,83% фосфолипида: приблизительно 30,33% холестерина; и приблизительно 2,0% ПЭГ-модифицированного липида. В других аспектах липидная наночастица-носитель включает молярное отношение приблизительно 49,83% Соединения 18: приблизительно 9,83% фосфолипида: приблизительно 30,33% холестерина; и приблизительно 2,0% ПЭГ-модифицированного липида.

[0855] Компоненты липидной наночастицы могут быть подобраны для оптимальной доставки полинуклеотидов в зависимости от требуемого результата. В качестве неограничивающего примера, липидная наночастица может включать 40-60 мол.% ионизируемого аминолипида (например, соединения формулы (I)), 8-16 мол.% фосфолипида, 30-45 мол.% холестерина, 1-5 мол.% ПЭГ-липида и, необязательно, 1-15 мол.% соединения четвертичного аммония.

[0856] В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может включать 45-65 мол.% ионизируемого аминолипида (например, соединения формулы (I)), 5-10 мол.% фосфолипида, 25-40 мол.% холестерина, 0,5-5 мол.% ПЭГ-липида и, необязательно, 1-15 мол.% соединения четвертичного аммония.

[0857] Неограничивающие примеры липидных частиц нуклеиновой кислоты раскрыты в патентной публикации США 20140121263, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

(v) Другие ионизируемые аминолипиды

[0858] Липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может включать один или более ионизируемых липидов в дополнение к липиду согласно формуле (I). При использовании в настоящем документе термин "ионизируемый липид" имеет свое обычное значение в уровне техники и может относиться к липиду, включающему один или более заряженных групп. В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид может быть положительно заряжен или отрицательно заряжен. Ионизируемый липид может быть положительно заряжен, в этом случае он может называться "катионным липидом". Например, ионизируемая молекула может включать аминогруппу, называемую ионизируемыми аминолипидами.

[0859] Ионизируемые липиды могут быть выбраны из неограничивающей группы, состоящей из следующего:

3-(дидодециламино)-N1,N1,4-тридодецил-1-пиперазинэтанамин (KL10),

N1-[2-(дидодециламино)этил]-N1,N4,N4-тридодецил-1,4-пиперазиндиэтанамин (KL22),

14,25-дитридецил-15,18,21,24-тетрааза-октатриаконтан (KL25),

1,2-дилинолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DLin-DMA),

2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил-[1,3]-диоксолан (DLin-K-DMA),

гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)-бутаноат (DLin-MC3-DMA),

2,2-дилинолеил-4-(2-диметиламиноэтил)-[1,3]-диоксолан (DLin-KC2-DMA),

1,2-диолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DODMA),

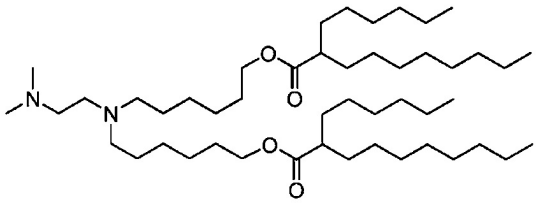
(13Z,165Z)-N,N-диметил-3-нонилдокоза-13-16-диен-1-амин (L608),

2-({8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин (Октил-CLinDMA),

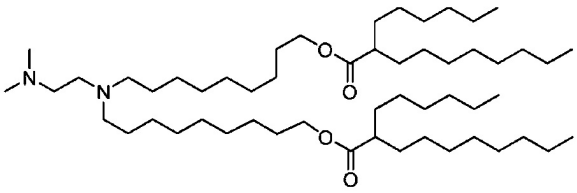
(2R)-2-({8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин (Октил-CLinDMA (2R)), и

(2S)-2-({8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин (Октил-CLinDMA (2S)). В дополнение к этому ионизируемый аминолипид также может быть липидом, включающим циклическую аминогруппу.

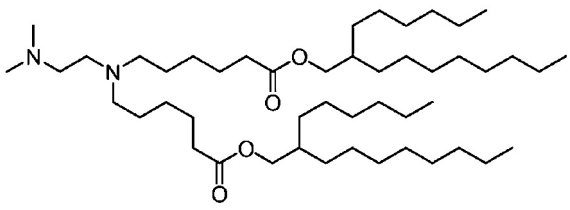
[0860] Ионизируемые липиды также могут быть соединениями, раскрытыми в публикации международной заявки WO 2015/199952 A1, настоящим полностью включенной посредством отсылки. Например, ионизируемые аминолипиды включают, без ограничения перечисленными:

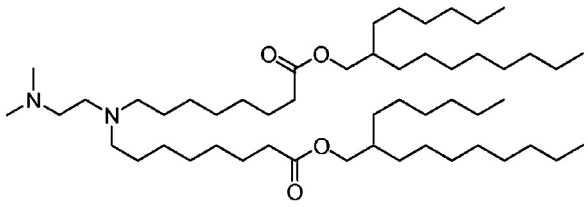


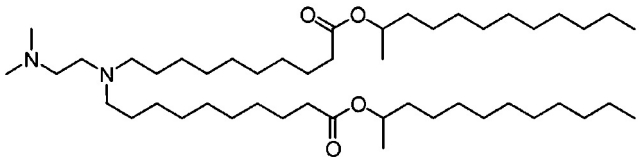
;

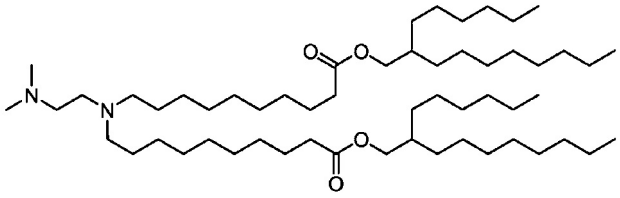


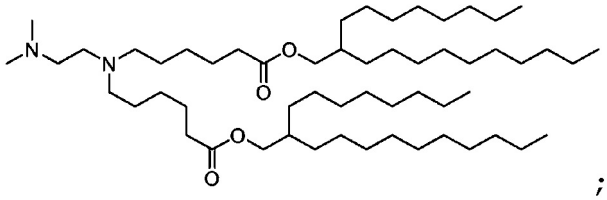
;

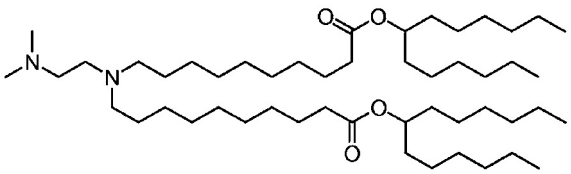

;

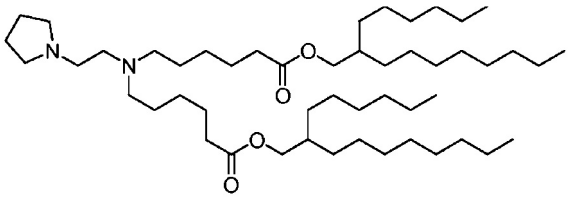

;

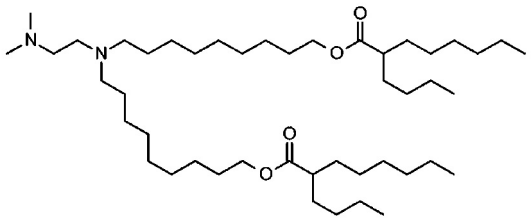

;


;


;


;


;


;

и их любую комбинацию.

(vi) Другие компоненты липидной композиции

[0861] Липидная композиция фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может включать один или более компонентов в дополнение к описанным выше. Например, липидная композиция может включать одну или более молекул, усиливающих проникновение, углеводы, полимеры, вещества, изменяющие поверхность (например, ПАВ), или другие компоненты. Например, усиливающая проникновение молекула может быть молекулой, описанной в публикации заявки на патент США 2005/0222064. Углеводы могут включать простые сахара (например, глюкозу) и полисахариды (например, гликоген и его производные и аналоги). Липидная композиция может включать буфер, такой как, без ограничения перечисленными, цитрат или фосфат, pH 7, соль и/или сахар. Соль и/или сахар могут быть включены в лекарственные формы, описанные в настоящем документе, для регулирования изотоничности.

[0862] Полимер может быть включен в состав и/или может использоваться для инкапсулирования или частичного инкапсулирования фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе (например, фармацевтической композиции в форме липидных наночастиц). Полимер может быть биоразлагаемым и/или биосовместимым. Полимер может быть выбран, без ограничения перечисленными, из полиаминов, полиэфиров, полиамидов, сложных полиэфиров, поликарбаматов, полимочевин, поликарбонатов, полистиролов, полиимидов, полисульфонов, полиуретанов, полиацетиленов, полиэтиленов, полиэтилениминов, полиизоцианатов, полиакрилатов, полиметакрилатов, полиакрилонитрилов и полиарилатов.

[0863] Отношение между липидной композицией и полинуклеотидом может составлять от приблизительно 10:1 до приблизительно 60:1 (вес/вес).

[0864] В некоторых вариантах осуществления отношение между липидной композицией и полинуклеотидом может составлять приблизительно 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1 или 60:1 (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления вес/вес отношение липидной композиции к полинуклеотиду, кодирующему терапевтическое средство, составляет приблизительно 20:1 или приблизительно 15:1.

[0865] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, может содержать больше одного полипептида. Например, фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, может содержать два или более полинуклеотидов (например, РНК, например мРНК).

[0866] В одном варианте осуществления липидные наночастицы, описанные в настоящем документе, могут включать полинуклеотиды (например, мРНК) при весовом отношении липида:полинуклеотида 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1 или 70:1, или в диапазоне любого из этих отношений, таком как, без ограничения перечисленными, от 5:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 30:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 35:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 40:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 45:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 55:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 60:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 70:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 30:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 35:1, от

приблизительно 10:1 до приблизительно 40:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 45:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 55:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 60:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 70:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 30:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 35:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 40:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 45:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 55:1, от приблизительно 15:1 до приблизительно 60:1 или от приблизительно 15:1 до приблизительно 70:1.

[0867] В одном варианте осуществления липидные наночастицы, описанные в настоящем документе, могут включать полинуклеотид в концентрации от примерно 0,1 мг/мл до 2 мг/мл, например, без ограничения перечисленными, 0,1 мг/мл, 0,2 мг/мл, 0,3 мг/мл, 0,4 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,6 мг/мл, 0,7 мг/мл, 0,8 мг/мл, 0,9 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,1 мг/мл, 1,2 мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,4 мг/мл, 1,5 мг/мл, 1,6 мг/мл, 1,7 мг/мл, 1,8 мг/мл, 1,9 мг/мл, 2,0 мг/мл или больше 2,0 мг/мл.

[0868] В одном варианте осуществления лекарственные формы, включающие полинуклеотиды и липидные наночастицы, описанные в настоящем документе, могут включать от 0,15 мг/мл до 2 мг/мл полинуклеотида, описанного в настоящем документе (например, мРНК). В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма может дополнительно включать 10 мм цитратного буфера, и лекарственная форма может дополнительно включать до 10% в/в сахарозы (например, по меньшей мере 1% в/в, по меньшей мере 2% в/в/, по меньшей мере 3% в/в, по меньшей мере 4% в/в, по меньшей мере 5% в/в, по меньшей мере 6% в/в, по меньшей мере 7% в/в, по меньшей мере 8% в/в, по меньшей мере 9% в/в или 10% в/в).

(vii) Композиции наночастиц

[0869] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, изготовлены в форме липидных наночастиц (ЛНЧ). Таким образом, в настоящем описании также предложены композиции наночастиц, включающие: (i) липидную композицию, включающую средство доставки, такое как соединение формулы (I), как описано в настоящем документе, и (ii) полинуклеотид, кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A. В такой композиции наночастиц липидная композиция, раскрытая в настоящем документе, может инкапсулировать полинуклеотид, кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A.

[0870] Композиции наночастиц, как правило, имеют размер частиц порядка нескольких микрометров или меньше и могут включать липидный бислой. Композиции наночастиц охватывают липидные наночастиц (ЛНЧ), липосомы (например, липидные везикулы) и липоплексы. Например, композиция наночастиц может быть липосомой, имеющей липидный бислой, диаметром 500 нм или меньше.

[0871] Композиции наночастиц включают, например, липида наночастицы (ЛНЧ), липосомы и липоплексы. В некоторых вариантах осуществления композиции наночастиц представляют собой везикулы, включающие один или более липидных бислоев. В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает два или более концентрических бислоя, разделенных водными компартементами. Липидные бислои могут быть функционализированы и/или сшиты друг с другом. Липидные бислои могут включать один или более лигандов, белков или каналов.

[0872] Композиции наночастиц согласно настоящему описанию включают по меньшей

мере одно соединение согласно формуле (I). Например, композиция наночастиц может включать одно или более Соединений 1-147 или одно или более Соединений 1-342. Композиции наночастиц также могут включать множество других компонентов. Например, композиция наночастиц может включать один или более других липидов в дополнение к липиду согласно формуле (I), таких как (i) по меньшей мере один фосфолипид, (ii) по меньшей мере одно соединение четвертичного аммония, (iii) по меньшей мере один структурный липид, (iv) по меньшей мере один ПЭГ-липид или (v) их любую комбинацию.

[0873] В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает соединение формулы (I), (например, Соединения 18, 25, 26 или 48). В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает соединение формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48) и фосфолипид (например, DSPC или MSPC). В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает соединение формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48), фосфолипид (например, DSPC или MSPC) и соединение четвертичного аммония (например, DOTAP). В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает соединение формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48), и соединение четвертичного аммония (например, DOTAP).

[0874] В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает липидную композицию, состоящую или состоящую по существу из соединения формулы (I) (например, Соединений 18, 25, 26 или 48). В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает липидную композицию, состоящую или состоящую по существу из соединения формулы (I) (например, Соединения 18, 25, 26 или 48) и фосфолипида (например, DSPC или MSPC). В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает липидную композицию, состоящую или состоящую по существу из соединения формулы (I) (например, Соединений 18, 25, 26 или 48), фосфолипида (например, DSPC или MSPC) и соединения четвертичного аммония (например, DOTAP). В некоторых вариантах осуществления композиция наночастиц включает липидную композицию, состоящую или состоящую по существу из соединения формулы (I) (например, Соединений 18, 25, 26 или 48) и соединения четвертичного аммония (например, DOTAP).

[0875] В одном варианте осуществления композиция наночастиц включает: (1) липидную композицию, включающую приблизительно 50 молярных % соединения формулы (I) (например, Соединений 18, 25, 26 или 48); приблизительно 10 молярных % DSPC или MSPC; приблизительно 33,5 молярных % холестерина; приблизительно 1,5 молярных % ПЭГ-DMG (например, PEG2k-DMG); приблизительно 5 молярных % DOTAP; и (2) полинуклеотид.

[0876] В одном варианте осуществления композиция наночастиц включает: (1) липидную композицию, включающую приблизительно 50 молярных % соединения формулы (I) (например, Соединений 18, 25, 26 или 48); приблизительно 10 молярных % DSPC или MSPC; приблизительно 28,5 молярных % холестерина; приблизительно 1,5 молярных % ПЭГ-DMG (например, PEG2k-DMG); приблизительно 10 молярных % DOTAP; и (2) полинуклеотид.

[0877] В одном варианте осуществления композиция наночастиц включает: (1) липидную композицию, включающую приблизительно 50 молярных % соединения формулы (I) (например, Соединений 18, 25, 26 или 48); приблизительно 10 молярных % DSPC или MSPC; приблизительно 23,5 молярных % холестерина; приблизительно 1,5 молярных % ПЭГ-DMG (например, PEG2k-DMG); приблизительно 15 молярных %

DOTAP; и (2) полинуклеотид.

[0878] Композиции наночастиц могут быть исследованы множеством способов. Например, микроскопия (например, просвечивающая электронная микроскопия или сканирующая электронная микроскопия) может использоваться для исследования морфологии и распределения частиц по размерам композиции наночастиц. Динамическое светорассеяние или потенциометрия (например, потенциометрическое титрование) могут использоваться для измерения дзэта-потенциалов. Динамическое светорассеяние также может использоваться для определения размера частиц. Такие приборы, как Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Worcestershire, UK), также могут использоваться для измерения различных показателей композиции наночастиц, таких как размер частиц, коэффициент полидисперсности и дзэта-потенциал.

[0879] Как обычно определено в настоящем документе, термин "липид" относится к малой молекуле, которая обладает гидрофобными или амфифильными свойствами. Липиды могут быть природными или синтетическими. Примеры классов липидов включают, без ограничения перечисленными, жиры, воска, стеринсодержащие метаболиты, витамины, жирные кислоты, глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды, сахаролипиды, поликетиды и преноллипиды. В некоторых случаях амфифильные свойства некоторых липидов приводят к тому, что они образуют липосомы, везикулы или мембраны в водных средах.

[0880] В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица (ЛНЧ) может включать ионизируемый липид. При использовании в настоящем документе термин "ионизируемый липид" имеет свое обычное значение в уровне техники и может относиться к липиду, включающему одну или более заряженных групп. В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид может быть положительно заряжен или отрицательно заряжен. Ионизируемый липид может быть положительно заряжен, в этом случае он может называться "катионным липидом". Например, ионизируемая молекула может включать аминогруппу, называемую ионизируемыми аминолипидами. При использовании в настоящем документе "заряженная группа" является химической группой, которая несет формальный электронный заряд, например, одновалентной (+1 или -1), двухвалентной (+2 или -2), трехвалентной (+3 или -3) и т.д. Заряженная группа может быть анионной (т.е. отрицательно заряженной) или катионной (т.е. положительно заряженной). Примеры положительно заряженных групп включают аминогруппы (например, первичные, вторичные и/или третичные амины), аммониевые группы, пиридиниевую группу, гуанидиновую группу и имидазолиевые группы. В конкретном варианте заряженные группы включают аминогруппы. Примеры отрицательно заряженных групп или их предшественников включают карбоксильные группы, сульфонатные группы, сульфатные группы, фосфонатные группы, фосфатные группы, гидроксильные группы и т.п. Заряд заряженной группы может изменяться, в некоторых случаях, в зависимости от окружающих условий, например, изменения pH могут менять заряд группы и/или делать группу заряженной или незаряженной. Как правило, плотность заряда молекулы могут выбирать в зависимости от необходимости.

[0881] Следует понимать, что термины "заряженный" или "заряженная группа" не относятся к "частичному отрицательному заряду" или "частичному положительному заряду" на молекуле. Термины "частичный отрицательный заряд" и "частичный положительный заряд" имеют свое обычное значение, известное в данной области. "Частичный отрицательный заряд" может возникать, когда функциональная группа содержит связь, которая становится поляризованной, в результате чего электронная плотность смещается к одному атому соединения, создавая частичный отрицательный

заряд на атоме. Средним специалистам в данной области в целом известны соединения, которые могут поляризоваться таким образом.

[0882] В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид является ионизируемым аминолипидом, иногда называемым в уровне техники "ионизируемым катионным липидом". В одном варианте осуществления ионизируемый аминолипид может иметь положительно заряженную гидрофильную головку и гидрофобный хвост, которые связаны через линкерную структуру.

[0883] Размер наночастиц может способствовать предотвращению таких биологических реакций, как, без ограничения перечисленными, воспаление, или может усиливать биологическое действие полинуклеотида.

[0884] При использовании в настоящем документе "размер" или "средний размер" в отношении композиций наночастиц относится к среднему диаметру частиц в композиции наночастиц.

[0885] В одном варианте осуществления полинуклеотид, кодирующий полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, включен в липидные наночастицы, имеющие диаметр от приблизительно 10 до приблизительно 100 нм такой как, без ограничения перечисленными, от приблизительно 10 до приблизительно 20 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 30 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 40 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 30 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 40 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 40 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 70 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 70 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 70 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 100 нм и/или от приблизительно 90 до приблизительно 100 нм.

[0886] В одном варианте осуществления наночастицы имеют диаметр от приблизительно 10 до 500 нм. В одном варианте осуществления наночастица имеет диаметр больше 100 нм, больше 150 нм, больше 200 нм, больше 250 нм, больше 300 нм, больше 350 нм, больше 400 нм, больше 450 нм, больше 500 нм, больше 550 нм, больше 600 нм, больше 650 нм, больше 700 нм, больше 750 нм, больше 800 нм, больше 850 нм,

больше 900 нм, больше 950 нм или больше 1000 нм.

[0887] В некоторых вариантах осуществления наибольший размер частицы в композиции наночастиц составляет 1 мкм или меньше (например, 1 мкм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм, 175 нм, 150 нм, 125 нм, 100 нм, 75 нм, 50 нм или меньше).

[0888] Композиция наночастиц может быть относительно гомогенной. Коэффициент полидисперсности может использоваться для указания гомогенности композиции наночастиц, например, распределения частиц композиции наночастиц по размерам. Малый (например, меньше 0,3) коэффициент полидисперсности обычно указывает на узкое распределение частиц по размерам. Композиция наночастиц может иметь коэффициент полидисперсности от приблизительно 0 до приблизительно 0,25, такой как 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24 или 0,25. В некоторых вариантах осуществления коэффициент полидисперсности композиции наночастиц, раскрытой в настоящем документе, может составлять от приблизительно 0,10 до приблизительно 0,20.

[0889] Дзэта-потенциал композиции наночастиц может использоваться для указания электрокинетического потенциала композиции. Например, дзэта-потенциал может описывать поверхностный заряд композиции наночастиц. Как правило, желательны композиции наночастиц с относительно низкими зарядами, положительными или отрицательными, поскольку частицы с более высокими зарядами могут нежелательно взаимодействовать с клетками, тканями и другими элементами в теле. В некоторых вариантах осуществления дзэта-потенциал композиции наночастиц, раскрытой в настоящем документе, может составлять от приблизительно -10 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно -5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +15 мВ или от приблизительно +5 мВ до приблизительно +10 мВ.

[0890] В некоторых вариантах осуществления дзэта-потенциал липидных наночастиц может составлять от приблизительно 0 мВ до приблизительно 100 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 90 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 80 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 70 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 60 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 50 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 40 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 30 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 20 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно 10 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 100 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 90 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 80 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 70 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 60 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 50 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 40 мВ, от приблизительно 10 мВ до приблизительно 30 мВ, от

приблизительно 10 мВ до приблизительно 20 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 100 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 90 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 80 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 70 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 60 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 50 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 40 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 30 мВ, от приблизительно 30 мВ до приблизительно 100 мВ, от приблизительно 30 мВ до приблизительно 90 мВ, от приблизительно 30 мВ до приблизительно 80 мВ, от приблизительно 30 мВ до приблизительно 70 мВ, от приблизительно 30 мВ до приблизительно 60 мВ, от приблизительно 30 мВ до приблизительно 50 мВ, от приблизительно 30 мВ до приблизительно 40 мВ, от приблизительно 40 мВ до приблизительно 100 мВ, от приблизительно 40 мВ до приблизительно 90 мВ, от приблизительно 40 мВ до приблизительно 80 мВ, от приблизительно 40 мВ до приблизительно 70 мВ, от приблизительно 40 мВ до приблизительно 60 мВ, и приблизительно от 40 мВ до приблизительно 50 мВ. В некоторых вариантах осуществления дзэта-потенциал липидных наночастиц может составлять от приблизительно 10 мВ до приблизительно 50 мВ, от приблизительно 15 мВ до приблизительно 45 мВ, от приблизительно 20 мВ до приблизительно 40 мВ и от приблизительно 25 мВ до приблизительно 35 мВ. В некоторых вариантах осуществления дзэта-потенциал липидных наночастиц может составлять приблизительно 10 мВ, приблизительно 20 мВ, приблизительно 30 мВ, приблизительно 40 мВ, приблизительно 50 мВ, приблизительно 60 мВ, приблизительно 70 мВ, приблизительно 80 мВ, приблизительно 90 мВ и приблизительно 100 мВ.

[0891] Термин "эффективность инкапсулирования" полинуклеотида описывает количество полинуклеотида, который инкапсулирован или иным способом ассоциирован с композицией наночастиц после получения, в сравнении с начальным предоставленным количеством. При использовании в настоящем документе "инкапсулирование" может относиться к полному, существенному или частичному заключению, изолированию, окружению или покрытию.

[0892] Эффективность инкапсулирования предпочтительно является высокой (например, близкой к 100%). Эффективность инкапсулирования может быть измерена, например, при сравнении количества полинуклеотида в растворе, содержащем композицию наночастиц, до и после растворения композиции наночастиц в одном или более органических растворителях или детергентах.

[0893] Флуоресценция может использоваться для измерения количества свободного полинуклеотида в растворе. В случае композиций наночастиц, описанных в настоящем документе, эффективность инкапсулирования полинуклеотида может составлять по меньшей мере 50%, например 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсулирования может составлять по меньшей мере 80%. В определенных вариантах осуществления эффективность инкапсулирования может составить по меньшей мере 90%.

[0894] Количество полинуклеотида, присутствующего в фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может зависеть от множества факторов, таких как размер полинуклеотида, требуемая цель и/или применение, или от других свойств композиции наночастиц, а также от свойств полинуклеотида.

[0895] Например, количество мРНК, применяемой в композиции наночастиц, может зависеть от размера (выраженного в длине или молекулярной массе), последовательности

и других особенностей мРНК. Относительные количества полинуклеотида в композиции наночастиц также могут изменяться.

[0896] Относительные количества липидной композиции и полинуклеотида, присутствующего в композиции липидных наночастиц согласно настоящему описанию, могут быть оптимизированы с учетом эффективности и переносимости. Для композиций, включающих мРНК в качестве полинуклеотида, полезной мерой может служить отношение N:P.

[0897] Поскольку отношение N:P композиции наночастиц регулирует как экспрессию, так и переносимость, предпочтительны композиции наночастиц с низким отношением N:P и сильной экспрессией. Отношения N:P изменяются в зависимости от отношения липидов к РНК в композиции наночастиц.

[0898] Как правило, более низкое отношение N:P предпочтительно. Одно или более из РНК, липидов и их количеств могут быть выбраны с получением отношения N:P от приблизительно 2:1 до приблизительно 30:1, такого как 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1, 26:1, 28:1 или 30:1. В некоторых вариантах осуществления отношение N:P может составлять от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1. В других вариантах осуществления отношение N:P составляет от приблизительно 5:1 до приблизительно 8:1. В некоторых вариантах осуществления отношение N:P составляет от 5:1 до 6:1. В одном определенном аспекте отношение N:P составляет приблизительно 5,67:1.

[0899] В дополнение к предоставлению композиций наночастиц, в настоящем описании также предложены способы получения липидных наночастиц, включающие инкапсулирование полинуклеотида. Такой способ включает применение любой из фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, и получение липидных наночастиц в соответствии со способами получения липидных наночастиц, известных в уровне техники. См., например, публикации Wang et al. (2015) "Delivery of oligonucleotides with lipid nanoparticles" Adv. Drug Deliv. Rev. 87:68-80; Silva et al. (2015) "Delivery Systems for Biopharmaceuticals. Part I: Nanoparticles and Microparticles" Curr. Pharm. Technol. 16: 940-954; Naseri et al. (2015) "Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application" Adv. Pharm. Bull. 5:305-13; Silva et al. (2015) "Lipid nanoparticles for the delivery of biopharmaceuticals" Curr. Pharm. Biotechnol. 16:291-302, а также ссылки, цитируемые в них.

25. Другие средства доставки

a. Липосомы, липоплексы и липидные наночастицы

[0900] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают средство доставки, например, липосому, липоплексы, липидную наночастицу или их любую комбинацию. Полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), могут быть включены в лекарственные формы при использовании одной или более липосом, липоплексов или липидных наночастиц. Липосомы, липоплексы или липидные наночастицы могут использоваться для повышения эффективности полинуклеотидов, направленной на продукцию белка, поскольку такие лекарственные формы могут увеличить трансфекцию клеток полинуклеотидом; и/или увеличивать трансляцию кодируемого белка. Липосомы, липоплексы или липидные наночастицы также могут использоваться для повышения стабильности полинуклеотидов.

[0901] Липосомы представляют собой искусственно полученные везикулы, которые,

прежде всего, могут состоять из липидного бислоя и могут применяться в качестве средства доставки для введения фармацевтических композиций. Липосомы могут иметь различные размеры. Многослойная везикула (МСВ) может иметь диаметр несколько сотен нанометров и может содержать ряд концентрических бислоев, разделенных узкими водными компартементами. Малая моноклеточная везикула (ММВ) может иметь диаметр меньше 50 нм, а большая моноламеллярная везикула (БМВ) может иметь диаметр 50-500 нм. Создание липосом может включать, без ограничения перечисленными, опсонины или лиганды для улучшения прикрепления липосом к больной ткани или активации таких событий, как, без ограничения, эндоцитоз. Липосомы могут иметь низкое или высокое значение pH для улучшения доставки фармацевтических композиций.

[0902] Образование липосом может зависеть от заключаемой фармацевтической композиции и компонентов липосом, от свойств среды, в которой диспергированы липидные везикулы, эффективной концентрации заключаемого вещества и его потенциальной токсичности, любых дополнительных процессов, задействованных в ходе применения и/или доставки везикул, от оптимального размера, полидисперсности и срока хранения везикул для применения по назначению, а также воспроизводимости показателей от партии к партии и масштабирования производства безопасных и эффективных липосомных продуктов, и т.д.

[0903] В качестве неограничивающего примера, липосомы, такие как синтетические мембранные везикулы, могут быть получены с применением способов и устройств, описанных в патентных публ. США US20130177638, US20130177637, US20130177636, US20130177635, US20130177634, US20130177633, US20130183375, US20130183373 и US20130183372. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть инкапсулированы в липосому, и/или они могут содержаться в водном ядре, которое может быть затем инкапсулировано в липосому, как описано, например, в публ. междунар. заявок WO2012031046, WO2012031043, WO2012030901, WO2012006378 и WO2013086526; и патентных публ. США US20130189351, US20130195969 и US20130202684. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0904] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены в форме катионной эмульсии масло в воде, где частица эмульсии включает масляное ядро и катионный липид, который может взаимодействовать с полинуклеотидом, фиксируя молекулу к частице эмульсии. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены в форме в эмульсии вода в масле, включающей непрерывную гидрофобную фазу, в которой диспергирована гидрофильная фаза. Примерные эмульсии могут быть получены способами, описанными в публ. междунар. заявок WO2012006380 и WO201087791, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0905] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены в форме липидно-поликатионного комплекса. Получение липидно-поликатионного комплекса может быть выполнено способами, описанными, например, в патентной публикации США US20120178702. В качестве неограничивающего примера, поликатион может включать катионный пептид или полипептид, такой как, без ограничения перечисленными, полилизин, полиорнитин и/или полиаргинин, а также катионные пептиды, описанные в публ. междунар. заявки WO2012013326 или патентной публикации США US20130142818. Каждый из указанных

источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0906] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть изготовлены в форме в липидной наночастицы (ЛНЧ), такой как описанные в публ. междунар. заявок WO2013123523, WO2012170930, WO2011127255 и WO2008103276; и патентной публикации США US20130171646, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0907] Лекарственные формы липидных наночастиц, как правило, включают один или более липидов. В некоторых вариантах осуществления липид является ионизируемым липидом (например, ионизируемым аминолипидом). В некоторых вариантах осуществления липид является катионным липидом. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы липидных наночастиц дополнительно включают другие компоненты, в том числе фосфолипид, структурный липид, соединение четвертичного аммония и молекулу, способную уменьшать агрегацию частиц, например ПЭГ или ПЭГ-модифицированный липид.

[0908] Катионные и ионизируемые липиды могут включать липиды, описанные, например, в публ. междунар. заявок WO2015199952, WO 2015130584, WO 2015011633, и WO2012040184 WO2013126803, WO2011153120, WO2011149733, WO2011090965, WO2011043913, WO2011022460, WO2012061259, WO2012054365, WO2012044638, WO2010080724, WO201021865, WO2008103276 и WO2013086373; патента США 7,893,302, 7,404,969, 8,283,333 и 8,466,122; и патентных публикациях США US20110224447, US20120295832, US20150315112, US20100036115, US20120202871, US20130064894, US20130129785, US20130150625, US20130178541, US20130123338 и US20130225836, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки. В некоторых вариантах осуществления количество катионных и ионизируемых липидов в липидной композиции изменяется в пределах от приблизительно 0,01 мол.% до приблизительно 99 мол.%.

[0909] Примеры ионизируемых липидов включают, без ограничения перечисленными, любое из Соединений 1-147, раскрытых в настоящем документе, DLin-MC3-DMA (MC3), DLin-DMA, DLenDMA, DLin-D-DMA, DLin-K-DMA, DLin M C2 DMA, DLin-K-DMA, DLin-KC2-DMA, DLin-KC3-DMA, DLin-KC4-DMA, DLin-C2K-DMA, DLin-MP-DMA, DODMA, 98N12-5, C12-200, DLin-C-DAP, DLin-DAC, DLinDAP, DLinAP, DLin-DMA, DLin-2-DMAP, KL10, KL22, KL25, Октил-CLinDMA, Октил-CLinDMA (2R), Октил-CLinDMA (2S) и их любую комбинацию. Другие примеры ионизируемых липидов включают: (13Z,16Z)-N,N-диметил-3-нонилдокоза-13,16-диен-1-амин (L608), (20Z,23Z)-N,N-диметилнонакоза-20,23-диен-10-амин, (17Z,20Z)-N,N-диметилгексакоза-17,20-диен-9-амин, (16Z,19Z)-N5N-диметилпентакоза-16,19-диен-8-амин, (13Z,16Z)-N,N-диметилдокоза-13,16-диен-5-амин, (12Z,15Z)-N,N-диметилгемикоза-12,15-диен-4-амин, (14Z,17Z)-N,N-диметилтрикоза-14,17-диен-6-амин, (15Z,18Z)-N,N-диметилтетракоза-15,18-диен-7-амин, (18Z,21Z)-N,N-диметилгептакоза-18,21-диен-10-амин, (15Z,18Z)-N,N-диметилтетракоза-15,18-диен-5-амин, (14Z,17Z)-N,N-диметилтрикоза-14,17-диен-4-амин, (19Z,22Z)-N,N-диметилоктакоза-19,22-диен-9-амин, (18Z,21Z)-N,N-диметилгептакоза-18,21-диен-8-амин, (17Z,20Z)-N,N-диметилгексакоза-17,20-диен-7-амин, (16Z,19Z)-N,N-диметилпентакоза-16,19-диен-6-амин, (22Z,25Z)-N,N-диметилгентриаконта-22,25-диен-10-амин, (21Z,24Z)-N,N-диметилтриаконта-21,24-диен-9-амин, (18Z)-N,N-диметилгептакоз-18-ен-10-амин, (17Z)-N,N-диметилгексакоз-17-ен-9-амин, (19Z,22Z)-N,N-диметилоктакоза-19,22-диен-7-амин, N,N-диметилгептакозан-10-амин, (20Z,23Z)-N-этил-N-метилнонакоза-20,23-диен-10-амин, 1-[(11Z,14Z)-1-ониликоза-11,14-диен-1-ил]пирролидин, (20Z)-N,N-диметилгептакоз-20-ен-10-амин, (15Z)-N,N-диметилгептакоз-15-ен-10-амин, (14Z)-N,N-

диметилнонакоз-14-ен-10-амин, (17Z)-N,N-диметилнонакоз-17-ен-10-амин, (24Z)-N,N-диметилтритриаконт-24-ен-10-амин, (20Z)-N,N-диметилнонакоз-20-ен-10-амин, (22Z)-N,N-диметилгентриаконт-22-ен-10-амин, (16Z)-N,N-диметилпентакоз-6-ен-8-амин, (12Z,15Z)-N,N-диметил-2-нонилгеникоза-12,15-диен-1-амин, N,N-диметил-1-[(1S,2R)-2-октилциклопропил]гептадекан-8-амин, 1-[(1S,2R)-2-гексилциклопропил]-N,N-диметилнонадекан-10-амин, N,N-диметил-1-[(1S,2R)-2-октилциклопропил]нонадекан-10-амин, N,N-диметил-21-[(1S,2R)-2-октилциклопропил]геникозан-10-амин, N,N-диметил-1-[(1S,2S)-2-{[(1R,2R)-2-пентилциклопропил]метил}циклопропил]нона-декан-10-амин, N,N-диметил-1-[(1S,2R)-2-октилциклопропил]гекса-декан-8-амин, N,N-диметил-[(1R,2S)-2-ундецилциклопропил]тетра-декан-5-амин, N,N-диметил-3-{7-[(1S,2R)-2-октилциклопропил]геп-тил}додекан-1-амин, 1-[(1R,2S)-2-гептилциклопропил]-N,N-диметилоктадекан-9-амин, 1-[(1S,2R)-2-децилциклопропил]-N,N-диметилпентадекан-6-амин, N,N-диметил-1-[(1S,2R)-2-октилциклопропил]пентадекан-8-амин, R-N,N-диметил-1-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]-3-(октилокси)пропан-2-амин, S-N,N-диметил-1-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]-3-(октилокси)пропан-2-амин, 1-{2-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]-1-[(октилокси)метил]этил}пирролидин, (2S)-N,N-диметил-1-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]-3-[(5Z)-окт-5-ен-1-илокси]пропан-2-амин, 1-{2-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]-1-[(октилокси)метил]этил}азетидин, (2S)-1-(гексилокси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-2-амин, (2S)-1-(гептилокси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-2-амин, N,N-диметил-1-(нонилокси)-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-2-амин, N,N-диметил-1-[(9Z)-октадец-9-ен-1-илокси]-3-(октилокси)пропан-2-амин; (2S)-N,N-диметил-1-[(6Z, 9Z, 12Z)-октадека-6,9,12-триен-1-илокси]-3-(октилокси)пропан-2-амин, (2S)-1-[(11Z,14Z)-икоза-11,14-диен-1-илокси]-N,N-диметил-3-(пентилокси)пропан-2-амин, (2S)-1-(гексилокси)-3-[(11Z,14Z)-икоза-11,14-диен-1-илокси]-N,N-диметилпропан-2-амин, 1-[(11Z,14Z)-икоза-11,14-диен-1-илокси]-N,N-диметил-3-(октилокси)пропан-2-амин, 1-[(13Z,16Z)-докоза-13,16-диен-1-илокси]-N,N-диметил-3-(октилокси)пропан-2-амин, (2S)-1-[(13Z,16Z)-докоза-13,16-диен-1-илокси]-3-(гексилокси)-N,N-диметилпропан-2-амин, (2S)-1-[(13Z)-докоз-13-ен-1-илокси]-3-(гексилокси)-N,N-диметилпропан-2-амин, 1-[(13Z)-докоз-13-ен-1-илокси]-N,N-диметил-3-(октилокси)пропан-2-амин, 1-[(9Z)-гексадец-9-ен-1-илокси]-N,N-диметил-3-(октилокси)пропан-2-амин, (2R)-N,N-диметил-H(1-метилоктил)окси]-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-2-амин, (2R)-1-[(3,7-диметилоктил)окси]-N, N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-2-амин, N,N-диметил-1-(октилокси)-3-({8-[(1S,2S)-2-{[(1R,2R)-2-пентилциклопропил]метил}циклопропил]октил}окси)пропан-2-амин, N,N-диметил-1-{[8-(2-октилциклопропил)октил]окси}-3-(октилокси)пропан-2-амин и (11E,20Z,23Z)-N,N-диметилнонакоза-11,20,2-триен-10-амин, и их любую комбинацию.

[0910] Фосфолипиды включают, без ограничения перечисленными, глицерофосфолипиды, такие как фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилинозитолы, фосфатидилглицерины и фосфатидные кислоты. Фосфолипиды также включают фосфосфинголипид, такой как сфингомиелин. В некоторых вариантах осуществления фосфолипидами являются DLPC, DMPC, DOPC, DPPC, DSPC, DUPC, 18:0 PC диэфир, DLnPC, DAPC, DHAPC, DOPE, 4ME 16:0 PE, DSPE, DLPE, DLnPE, DAPE, DHAPE, DOPG и их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления фосфолипидами являются MPPC, MSPC, PMPC, PSPC, SMPC, SPPC, DHAPE, DOPG и их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления количество фосфолипидов (например, DSPC и/или MSPC) в липидной композиции изменяется в пределах от приблизительно 1 мол.% до приблизительно 20 мол.%.

[0911] Структурные липиды включают стерины и липиды, содержащие стериновые группы. В некоторых вариантах осуществления структурные липиды включают холестерин, фекостерин, ситостерин, эргостерин, кампестерин, стигмастерин, брассикастерин, томатидин, томатин, урсоловую кислоту, альфа-токоферол и их смеси. В некоторых вариантах осуществления структурным липидом является холестерин. В некоторых вариантах осуществления количество структурных липидов (например, холестерина) в липидной композиции изменяется в пределах от приблизительно 20 мол.% до приблизительно 60 мол.%.

[0912] Соединение четвертичного аммония, как описано в настоящем документе, включает 1,2-диолеоил-3-триметиламмоний-пропан (DOTAP), N-[1-(2,3-диолеоилокси) пропил]-N,N,N-триметиламмонийхлорид (DOTMA), 1-[2-(олеоилокси)этил]-2-олеил-3-(2-гидроксиэтил)имидазолинийхлорид (DOTIM), 2,3-диолеилокси-N-[2 (сперминкарбоксамидо)этил]-N,N-диметил-1-пропанаминийтрифтор-ацетат (DOSPA), N,N-дистеарил-N,N-диметиламмонийбромид (DDAB), N-(1,2-димиристилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтил-аммонийбромид (DMRIE), N-(1,2-диолеоилоксипроп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтиламмонийбромид (DORIE), N,N-диолеил-N,N-диметиламмонийхлорид (DODAC), 1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DLePC), 1,2-дистеароил-3-триметиламмонийпропан (DSTAP), 1,2-дипальмитоил-3-триметиламмонийпропан (DPTAP), 1,2-дилинолеоил-3-триметиламмонийпропан (DLTAP), 1,2-димиристоил-3-триметиламмонийпропан (DMTAP), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DSePC), 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DPePC), 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DMePC), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (DOePC), 1,2-ди-(9Z-тетрадеценоил)-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (14:1 EPC), 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин (16: 0-18:1 EPC) и их любую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления количество соединений четвертичного аммония (например, DOTAP) в липидной композиции изменяется в пределах от приблизительно 0,01 мол.% до приблизительно 20 мол.%.

[0913] ПЭГ-модифицированные липиды включают ПЭГ-модифицированный фосфатидилэтаноламин и фосфатидную кислоту, ПЭГ-церамид конъюгаты (например, ПЭГ-CerC14 или ПЭГ-CerC20), ПЭГ-модифицированные диалкиламины и ПЭГ-модифицированные 1,2-диацилоксипропан-3-амины. Такие липиды также именуются ПЭГилированными липидами. Например, ПЕГ-липид может быть ПЭГ-c-DOMG, ПЭГ-DMG, ПЭГ-DLPE, ПЕГ-DMPE, ПЭГ-DPPC или ПЭГ-DSPE липидом. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-липидом являются 1,2-димиристоил-sn-глицерин-метоксиполиэтиленгликоль (ПЭГ-DMG), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[амино(полиэтиленгликоль)] (ПЭГ-DSPE), ПЭГ-дистерилглицерин (ПЭГ-DSG), ПЭГ-дипальмитолеил, ПЭГ-диолеил, ПЭГ-дистеарил, ПЭГ-диацилгликамид (ПЭГ-DAG), ПЭГ-дипальмитоил-фосфатидилэтаноламин (ПЭГ-DPPE) или ПЭГ-1,2-димиристилоксипропил-3-амин (ПЭГ-c-DMA). В некоторых вариантах осуществления ПЕГ-группа имеет размер приблизительно 1000, 2000, 5000, 10000, 15000 или 20000 дальтон. В некоторых вариантах осуществления количество ПЭГ-липида в липидной композиции изменяется в пределах от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 5 мол.%.

[0914] В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы ЛНЧ, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать усиливающую проникновение молекулу. Неограничивающие усиливающие проникновение молекулы описаны в пат. публ. США US20050222064, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

[0915] Лекарственные формы ЛНЧ могут также содержать фосфатный конъюгат. Фосфатный конъюгат может увеличивать время циркуляции *in vivo* и/или увеличивать направленную доставку наночастицы. Фосфатные конъюгаты могут быть получены способами, описанными, например, в публ. междунар. заявки WO2013033438 или патентной публикации США US20130196948. Лекарственная форма ЛНЧ также может содержать конъюгат полимера (например, водорастворимый конъюгат), как описано, например, в патентных публикациях США US20130059360, US20130196948 и US20130072709. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0916] Лекарственные формы ЛНЧ могут включать конъюгат для увеличения доставки наночастиц согласно настоящему описанию у субъекта. Кроме того, конъюгат может ингибировать фагоцитарный клиренс наночастиц у субъекта. В некоторых вариантах осуществления конъюгат может быть "своим" пептидом, созданным из человеческого мембранного белка CD47 (например, "свои" частицы, описанные в публикации Rodriguez et al, Science 2013 339, 971-975, включено в настоящий документ посредством отсылки полностью). Как было показано Родригесом с соавт., свои пептиды задерживали опосредованный макрофагами клиренс наночастиц, что увеличивало доставку наночастиц.

[0917] Лекарственные формы ЛНЧ могут включать углеводный носитель. В качестве неограничивающего примера, углеводный носитель может включать, без ограничения перечисленными, ангидрид-модифицированный фитогликоген или материал наподобие гликогена, фитогликоген октенилсукцинат, фитогликоген бета-декстрин, -модифицированный фитогликогена бета-декстрин (например, публ. междунар. заявки WO2012109121, полностью включенная в настоящий документ посредством отсылки).

[0918] Лекарственные формы ЛНЧ могут быть покрыты поверхностно-активным веществом или полимером для улучшения доставки частицы. В некоторых вариантах осуществления ЛНЧ может быть покрыт гидрофильным покрытием, таким как, без ограничения перечисленными, покрытия на основе ПЭГ и/или покрытия, которые имеют нейтральный поверхностный заряд, как описано в пат. публ. США US20130183244, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

[0919] Лекарственные формы ЛНЧ могут быть сконструированы для изменения поверхностных свойств частиц, чтобы липидные наночастицы могли проникать через мукозный барьер, как описано в патенте США 8,241,670 или публ. междунар. заявки WO2013110028, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

[0920] ЛНЧ, сконструированные с возможностью проникать через слизтую оболочку, могут включать полимерный материал (т.е. полимерное ядро) и/или конъюгат полимера-витамина, и/или триблок-сополимер. Полимерный материал может включать, без ограничения перечисленными, полиамины, полиэфиры, полиамиды, сложные полиэфиры, поликарбаматы, полимочевины, поликарбонаты, полистиролы, полиимиды, полисульфоны, полиуретаны, полиацетилены, полиэтилены, полиэтиленимины, полиизоцианаты, полиакрилаты, полиметакрилаты, полиакрилонитрилы и полиарилаты.

[0921] ЛНЧ, сконструированный с возможностью проникать через слизтую оболочку, также может включать вещества, изменяющие поверхность, такие как, без ограничения перечисленными, полинуклеотиды, анионные белки (например, бычий сывороточный альбумин), поверхностно-активные вещества (например, катионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, диметилдиоктадециламмонийбромид), сахара или производные сахаров (например, циклодекстрин), нуклеиновые кислоты, полимеры

(например, гепарин, полиэтиленгликоль и полоксамер), муколитические средства (например, N-ацетилцистеин, полынь, бромелаин, папаин, клеродендрум, ацетилцистеин, бромгексин, карбоцистеин, эпразинон, месну, амброксол, собрерол, домиодол, летостеин, степронин, тиопронин, гельзолин, тимозин β4 дорназу альфа, нелтенексин, эрдостеин) и различные ДНКазы, включая рчДНКазу.

[0922] В некоторых вариантах осуществления проникающая через слизистую оболочку ЛНЧ может быть гипотонической лекарственной формой, включающей оболочку, усиливающую проникновение через слизистую оболочку. Лекарственная форма может быть гипотонической по отношению к эпителию, в который ее доставляют. Неограничивающие примеры гипотонических лекарственных форм можно найти, например, в публ. междунар. заявки WO2013110028, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

[0923] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, описанный в настоящем документе, включен в липоплекс, такой как, без ограничения, система ATUPLEX™, система DACC, система DBTC и другая технология миРНК-липоплекс, предлагаемая Silence Therapeutics (London, United Kingdom), STEMFECT™, предлагаемая STEMGENT® (Cambridge, MA), а также направленная и ненаправленная доставка нуклеиновых кислот на основе полиэтиленимина (ПЭИ) или протамина (Aleku et al. Cancer Res. 2008 68:9788-9798; Strumberg et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2012 50:76-78; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1222-1234; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1360-1370; Gutbier et al., Pulm Pharmacol. Ther. 2010 23:334-344; Kaufmann et al. Microvasc Res 2010 80:286-293; Weide et al. J Immunother. 2009 32:498-507; Weide et al. J Immunother. 2008 31:180-188; Pascolo Expert Opin. Biol. Ther. 4:1285-1294; Fotin-Mleczek et al., 2011 J. Immunother. 34:1-15; Song et al., Nature Biotechnol. 2005, 23:709-717; Peer et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 6; 104:4095-4100; deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19:125-132; которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки).

[0924] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, включены в твердую липидную наночастицу (ТЛН), которая может быть сферической, со средним диаметром от 10 до 1000 нм. ТЛН включает матрицу твердого липидного ядра, которая может солюбилизировать липофильные молекулы и может быть стабилизирована поверхностно-активными веществами и/или эмульгаторами. Примеры ТЛН могут быть такими, как описано в публ. междунар. заявки WO2013105101, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

[0925] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в лекарственную форму для контролируемого высвобождения и/или направленной доставки. При использовании в настоящем документе "контролируемое высвобождение" относится к профилю высвобождения фармацевтической композиции или соединения, который соответствует конкретному характеру высвобождения для обеспечения терапевтического результата. В одном варианте осуществления полинуклеотиды могут быть инкапсулированы в средстве доставки, раскрытом в настоящем документе и/или известном в уровне техники, для контролируемого высвобождения и/или направленной доставки. При использовании в настоящем документе термин "инкапсулировать" означает заключать, окружать или изолировать в оболочке. Применительно к лекарственной форме соединений согласно настоящему описанию, инкапсулирование может быть существенным, полным или частичным. Термин "по существу инкапсулированный" означает, что по меньшей мере больше 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,9, 99,99 или больше 99,999%

фармацевтической композиции или соединения согласно настоящему описанию может быть заключено, окружено или изолировано в средстве доставки. "Частичное инкапсулирование" означает, что меньше 10, 10, 20, 30, 40, 50 или меньше фармацевтической композиции или соединения согласно настоящему описанию может быть заключено, окружено или изолировано в средстве доставки.

[0926] Предпочтительно инкапсулирование может быть определено путем измерения выпуска или активности фармацевтической композиции или соединения согласно настоящему описанию при использовании флуоресцентной и/или электронной микроскопии. Например, по меньшей мере 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,9, 99,99 или больше, 99,99% фармацевтической композиции или соединения согласно настоящему описанию инкапсулировано в средстве доставки.

[0927] В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма для контролируемого высвобождения и/или направленной доставки может включать по меньшей мере одно покрытие с контролируемым высвобождением (например, OPADRY®, EUDRAGIT RL®, EUDRAGIT RS® и производные целлюлозы, такие как водные дисперсии этилцеллюлозы (AQUACOAT® и SURELEASE®)). В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма полинуклеотида с контролируемым высвобождением может включать полимерную систему, как описано в пат. публ. США US20130130348, или производное ПЭГ и/или подобного ПЭГ полимера, как описано в патенте США 8,404,222, каждый из которых полностью включен посредством отсылки.

[0928] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть инкапсулированы в терапевтической наночастице и указаны в настоящем документе как "полинуклеотиды в терапевтических наночастицах". Терапевтические наночастицы могут быть изготовлены с применением способов, описанных, например, в публ. междунар. заявок WO2010005740, WO2010030763, WO2010005721, WO2010005723 и WO2012054923; и пат. публ. США US20110262491, US20100104645, US20100087337, US20100068285, US20110274759, US20100068286, US20120288541, US20120140790, US20130123351 и US20130230567; и патентах США 8,206,747, 8,293,276, 8,318,208 и 8,318,211, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0929] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид в терапевтической наночастице может быть изготовлен в форме для замедленного высвобождения. При использовании в настоящем документе "замедленное высвобождение" относится к фармацевтической композиции или соединению и соответствует скорости высвобождения в течение определенного периода времени. Период времени может включать, без ограничения перечисленным, часы, дни, недели, месяцы и годы. В качестве неограничивающего примера, наночастица с замедленным высвобождением полинуклеотидов, описанных в настоящем документе, может быть изготовлена, как раскрыто в публ. междунар. заявки WO2010075072 и патентных публикациях США US20100216804, US20110217377, US20120201859 и US20130150295, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0930] В некоторых вариантах осуществления может быть изготовлен полинуклеотид в обладающей специфичностью по отношению к мишени терапевтической наночастице, такой как описанные в публ. междунар. заявок WO2008121949, WO2010005726, WO2010005725, WO2011084521 и WO2011084518; и патентных публикациях США US20100069426, US20120004293 и US20100104655, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0931] ЛНЧ могут быть изготовлены при использовании микрофлюидных смесителей

или микросмесителей. Примеры микрофлюидных смесителей могут включать, без ограничения перечисленными, гребнеобразный микросмеситель, включающий, без ограничения перечисленными, микросмесители производства Microinnova (Allerheiligen bei Wildon, Austria), и/или зигзагообразный микросмеситель в форме "елочки" (SHM) (см. публикации Zhigaltsevet al., "Bottom-up design and synthesis of limit size lipid nanoparticle systems with aqueous and triglyceride cores using millisecond microfluidic mixing," Langmuir 28:3633-40 (2012); Belliveau et al., "Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA," Molecular Therapy-Nucleic Acids. 1:e37 (2012); Chen et al., "Rapid discovery of potent siRNA-containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation," J. Am. Chem. Soc. 134(16):6948-51 (2012); каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки). Примеры микросмесителей включают щелевой гребнеобразный микроструктурированный смеситель (SIMM-V2) или стандартный щелевой гребнеобразный микросмеситель (SSIMM) или микросмеситель Caterpillar (CPMM) или Impinging-jet (IJMM), разработанные в Институте микротехнологии Майнца (Institut fur Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz Germany). В некоторых вариантах осуществления способы получения ЛНЧ с применением SHM дополнительно включают смешивание по меньшей мере двух вводных потоков, где смешивание происходит в результате микроструктурно индуцированной хаотической адвекции (MICA). Согласно этому способу потоки жидкости текут по каналам, присутствующим в "елочной" структуре, создавая вращательный поток и закручивание жидкостей вокруг друг друга. Этот способ также может включать поверхность для смешивания жидкостей, где поверхность изменяет направление при циркуляции жидкости. Способы получения ЛНЧ с использованием SHM включают способы, раскрытые в пат. публ. США US20040262223 и US20120276209, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0932] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в липидные наночастицы при использовании технологии микрогидродинамики (см. публикации Whitesides, George M., "The Origins and the Future of Microfluidics," Nature 442: 368-373 (2006); и Abraham et al., "Chaotic Mixer for Microchannels," Science 295: 647-651 (2002); каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки). В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды могут быть включены в липидные наночастицы при использовании чипа-микросмесителя, такого как, без ограничения перечисленными, чипы производства Harvard Apparatus (Holliston, MA) или Dolomite Microfluidics (Royston, UK). Чип-микросмеситель может использоваться для быстрого смешивания двух или более потоков жидкости с механизмом разделения и повторного объединения потоков.

[0933] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в липидные наночастицы, имеющие диаметр от приблизительно 1 нм до приблизительно 100 нм, такой как, без ограничения перечисленными, от приблизительно 1 нм до приблизительно 20 нм, от приблизительно 1 нм до приблизительно 30 нм, от приблизительно 1 нм до приблизительно 40 нм, от приблизительно 1 нм до приблизительно 50 нм, от приблизительно 1 нм до приблизительно 60 нм, от приблизительно 1 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 1 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 1 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно от 100 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 10 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 20 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 30 нм, от

приблизительно 5 нм до приблизительно 40 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 50 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 60 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 5 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 20 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 30 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 40 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 30 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 40 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 20 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 40 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 30 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 50 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 40 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 60 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 70 нм приблизительно 50 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 70 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 60 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 70 до приблизительно 80 нм, от приблизительно 70 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 70 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 90 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 100 нм и/или от приблизительно 90 до приблизительно 100 нм.

[0934] В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы могут иметь диаметр от приблизительно 10 до 500 нм. В одном варианте осуществления липидная наночастица может иметь диаметр больше 100 нм, больше 150 нм, больше 200 нм, больше 250 нм, больше 300 нм, больше 350 нм, больше 400 нм, больше 450 нм, больше 500 нм, больше 550 нм, больше 600 нм, больше 650 нм, больше 700 нм, больше 750 нм, больше 800 нм, больше 850 нм, больше 900 нм, больше 950 нм или больше 1000 нм.

[0935] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды могут быть доставлены при использовании более мелких ЛНЧ. Такие частицы могут включать диаметр от менее чем 0,1 мкм до 100 нм такой как, без ограничения перечисленными, меньше 0,1 мкм, меньше 1,0 мкм, меньше 5 мкм, меньше 10 мкм, меньше 15 мкм, меньше 20 мкм, меньше 25 мкм, меньше 30 мкм, меньше 35 мкм, меньше 40 мкм, меньше 50 мкм, меньше 55 мкм, меньше 60 мкм, меньше 65 мкм, меньше 70 мкм, меньше 75 мкм, меньше 80 мкм, меньше 85 мкм, меньше 90 мкм, меньше 95 мкм, меньше 100 мкм, меньше 125 мкм, меньше 150 мкм, меньше 175 мкм, меньше 200 мкм, меньше 225 мкм, меньше 250 мкм, меньше 275 мкм, меньше 300 мкм, меньше 325 мкм, меньше 350 мкм, меньше 375 мкм, меньше 400 мкм, меньше 425 мкм, меньше 450 мкм, меньше 475 мкм, меньше 500 мкм, меньше 525 мкм, меньше 550 мкм, меньше 575 мкм, меньше 600 мкм,

меньше 625 мкм, меньше 650 мкм, меньше 675 мкм, меньше 700 мкм, меньше 725 мкм, меньше 750 мкм, меньше 775 мкм, меньше 800 мкм, меньше 825 мкм, меньше 850 мкм, меньше 875 мкм, меньше 900 мкм, меньше 925 мкм, меньше 950 мкм или меньше 975 мкм.

[0936] Наночастицы и микрочастицы, описанные в настоящем документе, могут быть геометрически сконструированы, чтобы модулировать макрофаги и/или иммунный ответ. Геометрически сконструированные частицы могут иметь различные формы, размеры и/или поверхностные заряды для включения полинуклеотидов, описанных в настоящем документе, для направленной доставки, такой как, без ограничения перечисленными, легочная доставка (см., например, публ. междунар. заявки WO2013082111, полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки). Другие физические свойства геометрически сконструированных частиц могут включать, без ограничения перечисленными, пористость, отходящие под углом лучи, асимметрию и шероховатость поверхности, заряд, который может изменять взаимодействия с клетками и тканями.

[0937] В некотором варианте осуществления наночастицы, описанные в настоящем документе, являются малозаметными наночастицами или мишень-специфичными малозаметными наночастицами, такими как, без ограничения перечисленным, описанные в пат. публ. США US20130172406, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки. Малозаметные или мишень-специфичные малозаметные наночастицы могут включать полимерную матрицу, которая может включать два или более полимеров, таких как, без ограничения перечисленными, полиэтилены, поликарбонаты, полиангидриды, полигидроксикислоты, полипропилфумараты, поликапролактоны, полиамиды, полиацетали, полиэфиры, сложные полиэфиры, полиортоэфиры, полицианоакрилаты, поливиниловые спирты, полиуретаны, полифосфазены, полиакрилаты, полиметакрилаты, полицианоакрилаты, полимочевины, полистиролы, полиамины, сложные полиэфиры, полиангидриды, полиэфиры, полиуретаны, полиметакрилаты, полиакрилаты, полицианакрилаты или их комбинации.

b. Липидоиды

[0938] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают средство доставки, например, липидоид. Полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), могут быть включены в лекарственные формы с липидоидами. Могут быть получены комплексы, мицеллы, липосомы или частицы, содержащие такие липидоиды и поэтому обеспечивающие эффективную доставку полинуклеотида, при оценке по продукции кодируемого белка, после инъекции лекарственной формы, содержащей липидоид, локализированным и/или системным путями введения. Липидоидные комплексы полинуклеотидов могут вводить различными способами, включающими, без ограничения перечисленными, внутривенный, внутримышечный или подкожный пути.

[0939] Синтез липидоидов описан в литературе (см. публикации Mahon et al., Bioconjug. Chem. 2010 21:1448-1454; Schroeder et al., J Intern Med. 2010 267:9-21; Akinc et al., Nat Biotechnol. 2008 26:561-569; Love et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107:1864-1869; Siegwart et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 108:12996-3001; которые полностью включены в настоящий документ).

[0940] Лекарственные формы с различными липидоидами, включающими, без ограничения перечисленными, пента[3-(1-лауриламинопропионил)]-триэтилентетрамина

гидрохлорид (TETA-5LAP; также известный как 98N12-5, см. Murugaiah et al., Analytical Biochemistry, 401:61 (2010)), C12-200 (включая производные и варианты) и MD1, могут быть протестированы на активность *in vivo*. Липидоид "98N12-5" раскрыт в публикации Akinc et al., Mol Ther. 2009 17:872-879. Липидоид "C12-200" раскрыт в публикации Love et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107:1864-1869 and Liu and Huang, Molecular Therapy. 2010 669-670. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0941] В одном варианте осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в липидоид на основе аминоспирта. Липидоиды на основе аминоспиртов могут быть получены способами, описанными в патенте США 8,450,298 (полностью включенном в настоящий документ посредством отсылки).

[0942] Содержащие липидоиды лекарственные формы могут включать частицы, включающие 3 или 4 или более компонентов в дополнение к полинуклеотидам. Липидоиды и лекарственные формы полинуклеотидов, включающие липидоиды, описаны в публ. междунар. заявки WO 2015051214 (полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

c. Гиалуронидаза

[0943] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), и гиалуронидаза пригодны для инъекции (например, внутримышечной или подкожной инъекции). Гиалуронидаза катализирует гидролиз гиалуронана, который является компонентом интерстициального барьера. Гиалуронидаза снижает вязкость гиалуронана, увеличивая таким образом проницаемость ткани (Frost, Expert Opin. Drug Deliv. (2007) 4:427-440). В альтернативе гиалуронидаза может использоваться для увеличения количества клеток, которые подвергаются воздействию полинуклеотидов, вводимых внутримышечно, внутриопухолево или подкожно.

d. Миметики наночастиц

[0944] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), инкапсулированы и/или абсорбированы в миметике наночастицы. Миметик наночастицы может имитировать функцию доставки, характерную для организмов или частиц, таких как, без ограничения, патогены, вирусы, бактерии, грибы, паразиты, прионы и клетки. В качестве неограничивающего примера примера, полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть инкапсулированы в невирусной частице, которая может имитировать функцию доставки вируса (см. публ. междунар. заявки WO 2012006376; полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки).

e. Нанотрубки

[0945] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), присоединенный или иным образом связанный (например, посредством стерических, ионных, ковалентных и/или других сил) по меньшей мере с одной нанотрубкой, такой как, без ограничения перечисленными, розеткообразные

нанотрубки, розеткообразные нанотрубки, содержащие двойные основания с линкером, углеродные нанотрубки и/или однослойные углеродные нанотрубки. Нанотрубки и содержащие нанотрубки лекарственные формы, включающие полинуклеотид, описаны, например, в публ. междунар. заявки WO2014152211, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

f. Самособирающиеся наночастицы или самособирающиеся макромолекулы

[0946] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в самособирающихся наночастицах или амфифильных макромолекулах (АМ) для доставки. АМ включают биосовместимые амфифильные полимеры, которые имеют алкилированный сахарный скелет, ковалентно связанный с полиэтиленгликолем. В водном растворе АМ самособираются, образуя мицеллы. Включающие нуклеиновую кислоту самособирающиеся наночастицы описаны в междунар. заявке PCT/US2014/027077, и АМ и способы получения АМ описаны в пат. публ. США US20130217753, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

g. Неорганические наночастицы, полупроводниковые и металлические наночастицы

[0947] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в неорганических наночастицах или вододиспергируемых наночастицах, включающих полупроводниковый или металлический материал. Неорганические наночастицы могут включать, без ограничения перечисленными, глиняные вещества, которые являются водонабухающими. Вододиспергируемые наночастицы могут быть гидрофобными или гидрофильными наночастицами. В качестве неограничивающего примера, неорганические, полупроводниковые и металлические наночастицы описаны, например, в патенте США 5,585,108 и 8,257,745; и пат. публ. США US20120228565, US20120265001 и US20120283503, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

h. Хирургические клеи: гели и гидрогели

[0948] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в хирургическом клее. Хирургические клеи, такие как гели и гидрогели, описаны в междунар. заявке PCT/US2014/027077, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

i. Суспензионные лекарственные формы

[0949] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в суспензиях. В некоторых вариантах осуществления суспензии включают полинуклеотид, депо несмешивающихся с водой масел, поверхностно-активные вещества и/или вспомогательные поверхностно-активные вещества и/или сорастворители. Суспензии могут быть получены сначала путем получения водного раствора

полинуклеотида и фазы на масляной основе, включающей одно или более поверхностно-активных веществ, и затем смешивания двух фаз (водной и масляной).

[0950] Примеры масел для суспензионных лекарственных форм могут включать, без ограничения перечисленными, кунжутное масло и Миглиол (включающий сложные эфиры глицерина или пропиленгликоля и каприловой и каприновой жирных кислот из насыщенного кокосового и пальмоядрового масла), кукурузное масло, соевое масло, арахисовое масло, пчелиный воск и/или пальмовое масло из семян. Примеры поверхностно-активных веществ могут включать, без ограничения перечисленными Cremophor, полисорбат 20, полисорбат 80, полиэтиленгликоль, транскутол, Capmul®, лабрасол, изопропилмиристат и/или Span 80. В некоторых вариантах осуществления суспензии могут включать сорастворители, включающие, без ограничения перечисленными, этанол, глицерин и/или пропиленгликоль.

[0951] В некоторых вариантах осуществления суспензии могут обеспечивать модуляцию высвобождения полинуклеотидов в окружающую среду в результате диффузии из несмешивающегося с водой депо, с последующей повторной солюбилизацией в окружающую среду (например, водную среду).

[0952] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды могут быть включены в такие лекарственные формы, которые при инъекции спонтанно образуют эмульсию (например, при доставке в водную фазу), что может обеспечивать высокое отношение площади поверхности к объему при высвобождении полинуклеотидов из масляной фазы в водную фазу. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включен в наноэмульсию, которая может включать жидкое гидрофобное ядро, окруженное или покрытое слоем липида или поверхностно-активного вещества. Примеры наноэмульсий и их препаратов описаны, например, в патенте США 8,496,945, полностью включенном в настоящий документ посредством отсылки.

j. Катионы и анионы

[0953] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), и катион или анион, такой как Zn^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Mg^{2+} и их комбинации. Примеры лекарственных форм могут включать полимеры и полинуклеотиды в комплексе с катионом металла, как описано, например, в патентах США 6,265,389 и 6,555,525, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки. В некоторых вариантах осуществления катионные наночастицы могут содержать комбинацию двухвалентных и моновалентных катионов. Доставка полинуклеотидов в катионных наночастицах или в одной или более форм депо, включающих катионные наночастицы, может повышать биодоступность полинуклеотида, действуя как депо пролонгированного действия и/или уменьшая скорость деградации нуклеазами.

k. Формованные наночастицы и микрочастицы

[0954] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в формованных наночастицах различных размеров, форм и химического состава. Например, наночастицы и/или микрочастицы могут быть изготовлены при использовании технологии PRINT®, разработанной LIQUIDA TECHNOLOGIES®

(Morrisville, NC) (например, публ. междунар. заявки WO2007024323, полностью включення в настоящий документ посредством отсылки).

[0955] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), включены в микрочастицы. Микрочастицы могут содержать ядро из полинуклеотида и оболочку из биосовместимого и/или биоразлагаемого полимера, включающего, без ограничения, поли-(α-гидроксикислоту), полигидроксимасляную кислоту, поликапролактон, полиортоэфир и полиангидрид. Микрочастица может иметь адсорбирующие поверхности для адсорбции полинуклеотидов. Микрочастицы могут иметь диаметр от по меньшей мере 1 микрона до по меньшей мере 100 микронов (например, по меньшей мере 1 микрона, по меньшей мере 10 микронов, по меньшей мере 20 микронов, по меньшей мере 30 микронов, по меньшей мере 50 микронов, по меньшей мере 75 микронов, по меньшей мере 95 микронов и по меньшей мере 100 микронов). В некотором варианте осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию являются микроэмульсиями, включающими микрочастицы и полинуклеотиды. Примеры микрочастиц, микроэмульсий и их препаратов описаны, например, в патентах США 8,460,709, 8,309,139 и 8,206,749; пат. публ. США US20130129830, US2013195923 и US20130195898; и публ. междунар. заявки WO2013075068, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

l. Наножакеты и нанолипосомы

[0956] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в наножакетах (NanoJacket) и нанолипосомах (NanoLiposome) производства Keystone Nano (State College, PA). Наножакеты изготавливают из материалов, которые естественно присутствуют в теле, включая кальций, фосфат, и могут также включать небольшое количество силикатов. Наножакеты могут иметь размер в пределах от 5 до 50 нм.

[0957] Нанолипосомы изготавливают из таких липидов, как, без ограничения перечисленными, липиды, которые естественно присутствуют в теле. Нанолипосомы могут иметь размер в пределах 60-80 нм. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе, включены в нанолипосому, такую как, без ограничения, церамидные нанолипосомы.

m. Клетки или миниклетки

[0958] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), который трансфицирован *ex vivo* в клетки, которые затем трансплантируют субъекту. Лекарственные формы на основе клеток полинуклеотида, раскрытого в настоящем документе, могут применяться для трансфекции клеток (например, в клеточном носителе), изменения биораспределения полинуклеотида (например, путем направленной доставки клеточного ностеля в определенные типы тканей или клеток) и/или повышения трансляции кодируемого белка.

[0959] Примеры клеток включают, без ограничения перечисленными, эритроциты,

виросомы и электропорированные клетки (см., например, публикации Godfrin et al., Expert Opin Biol Ther. 2012 12:127-133; Fang et al., Expert Opin Biol Ther. 2012 12:385-389; Hu et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 108:10980-10985; Lund et al., Pharm Res. 2010 27: 400-420; Huckriede et al., J Liposome Res. 2007;17:39-47; Cusi, Hum Vaccin. 2006 2:1-7; de Jonge et al., Gene Ther. 2006 13:400-411; которые полностью включены в настоящий документы посредством отсылки).

[0960] Различные способы известны в уровне техники и подходят для введения нуклеиновой кислоты в клетку, в том числе вирус-опосредованные и невирусные технологии. Примеры типичных невирусных технологий включают, без ограничения перечисленными, электропорацию, опосредованный фосфатом кальция перенос, нуклеофекцию, сонопорацию, тепловой шок, магнитофекцию, опосредованный липосомами перенос, микроинъекцию, биобаллистический перенос (наночастицы), опосредованный катионным полимером перенос (ДЭАЭ-декстран, полиэтиленимин, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и т.п.) или слияние клеток.

[0961] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть доставлены в синтетических вирусоподобных частицах (VLP), синтезированных способами, описанными в публ. междунар. заявок WO2011085231 и WO2013116656; и патентной публикации США 20110171248, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

[0962] Технология сонопорации или ультразвуковая обработка клеток основана на применении звука (например, ультразвуковых частот) для изменения проницаемости плазматической мембраны клетки. Методы сонопорации известны для доставки нуклеиновых кислот *in vivo* (Yoo Yoon and Park, Expert Opin Drug Deliv. 2010 7:321-330; Postema and Gilja, Curr Pharm Biotechnol. 2007 8:355-361; Newman and Bettinger, Gene Ther. 2007 14:465-475; пат. публ. США US20100196983 и US20100009424; полностью включеные в настоящий документ посредством отсылки).

[0963] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут доставлять с помощью электропорации. Методики электропорации известны для доставки нуклеиновых кислот *in vivo* и клинически (Andre et al., Curr Gene Ther. 2010 10:267-280; Chiarella et al., Curr Gene Ther. 2010 10:281-286; Hojman, Curr Gene Ther. 2010 10:128-138; полностью включенные в настоящий документ посредством отсылки). Устройства для электропорации выпускают многие компании во многих странах, включая, без ограничения перечисленными Инструментами BTX® Instruments (Holliston, MA) (например, AgilePulse In vivo System) и Inovio (Blue Bell, PA) (например, устройство внутримышечной доставки SP-5P Inovio или устройство внутрикожной доставки CELLECTRA® 3000).

[0964] В некоторых вариантах осуществления клетки выбраны из группы, состоящей из клеток млекопитающих, клеток бактерий, растений, микробов, водорослей и клеток грибов. В некоторых вариантах осуществления клетки являются клетками млекопитающих, такими как, без ограничения перечисленными, клетками человека, мыши, крысы, козы, лошади, кролика, хомяка или коровы. В другом варианте осуществления клетки могут быть из стабильной клеточной линии, включающей, без ограничения перечисленными, HeLa, NS0, SP2/0, KEK 293T, Vero, Caco, Caco-2, MDCK, COS-1, COS-7, K562, Jurkat, CHO-K1, DG44, CHOK1SV, CHO-S, Huvec, CV-1, Huh-7, NIH3T3, HEK293, 293, A549, HepG2, IMR-90, MCF-7, U-20S, Per.C6, SF9, SF21 или клетки яичника китайского хомячка (CHO).

[0965] В некоторых вариантах осуществления клетки являются клетками грибов, такими как, без ограничения перечисленными, клетки *Chrysosporium*, клетки *Aspergillus*,

клетки *Trichoderma*, клетки *Dictyostelium*, клетки *Candida*, клетки *Saccharomyces*, клетки *Schizosaccharomyces* и клетки *Penicillium*.

[0966] В некоторых вариантах осуществления клетки являются клетками бактерий, такими как, без ограничения перечисленными, клетки *E. coli*, *B. subtilis* или BL21. Первичные и вторичные клетки, которые предполагают трансфицировать способами согласно описанию, могут быть получены из множества тканей и включают, без ограничения перечисленными, все типы клеток, которые можно поддерживать в культуре. Первичные и вторичные клетки включают, без ограничения перечисленными, фибробласты, кератиноциты, эпителиальные клетки (например, эпителиальные клетки молочной железы, эпителиальные клетки кишечника), эндотелиальные клетки, глиальные клетки, нервные клетки, форменные элементы крови (например, лимфоциты, клетки костного мозга), мышечные клетки и предшественники этих типов соматических клеток. Первичные клетки также могут быть получены от донора того же вида или другого вида (например, мыши, крысы, кролика, кошки, собаки, свиньи, коровы, птицы, овцы, козы, лошади).

[0967] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, в бактериальных миниклетках. В качестве неограничивающего примера, бактериальные миниклетки могут быть миниклетками, описанными в публ. междунар. заявки WO2013088250 или пат. публ. США US20130177499, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

n. Полутвердые композиции

[0968] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в гидрофобной матрице, формирующей полутвердую или пастообразную композицию. В качестве неограничивающего примера, полутвердая или пастообразная композиция может быть получена способами, описанными в публ. междунар. заявки WO201307604, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

o. Экзосомы

[0969] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в экзосомах, которые могут быть нагружены по меньшей мере одним полинуклеотидом и доставлены в клетки, ткани и/или организмы. В качестве неограничивающего примера, полинуклеотиды могут быть загружены в экзосомы, как описано в публ. междунар. заявки WO2013084000, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

p. Доставка на основе шелка

[0970] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), которые включены в лекарственную форму для доставки, основанной на применении шелка. Основанная на применении шелке система доставки может быть получена при контакте раствора фиброина шелка с полинуклеотидом, описанным в

настоящем документе. В качестве неограничивающего примера, замедленное высвобождение системы доставки на основе шелка и способы получения такой системы описаны в пат. публ. США US20130177611, полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки.

q. Липиды, содержащие аминокислоты

[0971] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), включенные в лекарственную форму с липидом, содержащим аминокислоту. Содержащие аминокислоты липиды представляют собой липофильные соединения, включающие остаток аминокислоты и один или более липофильных хвостов. Неограничивающие примеры липидов, содержащих аминокислоты, и способов получения таких липидов описаны в патенте США 8,501,824. Лекарственные формы липидов, содержащих аминокислоты, могут доставлять полинуклеотид в высвобождаемой форме, которая включает липид, содержащий аминокислоту, который связывает и высвобождает полинуклеотиды. В качестве неограничивающего примера, высвобождение полинуклеотидов, описанных в настоящем документе, может обеспечивать кислотолабильный линкер, как описано, например, в патентах США 7,098,032, 6,897,196, 6,426,086, 7,138,382, 5,563,250 и 5,505,931, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

r. Микровезикулы

[0972] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в форме микровезикул. Примеры микровезикул включают описанные в пат. публ. США US20130209544 (полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки). В некоторых вариантах осуществления микровезикула является ARRDC1-опосредованными микровезикулами (ARMM), описанными в публ. междунар. заявки WO2013119602 (полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки).

s. Интерполиэлектролитные комплексы

[0973] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в интерполиэлектролитном комплексе. Интерполиэлектролитные комплексы образуются при связывании заряд-динамических полимеров в комплексе с одной или более анионными молекулами. Неограничивающие примеры заряд-динамических полимеров и интерполиэлектролитных комплексов, а также способы получения интерполиэлектролитных комплексов описаны в патенте США 8,524,368, полностью включенном в настоящий документ посредством отсылки.

t. *Кристаллические полимерные системы*

[0974] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в кристаллических полимерных системах. Кристаллические полимерные

системы представляют собой полимеры с кристаллическими частицами в молекуле полимера и/или концевыми звеньями, включающими кристаллические частицы. Примеры подобных полимеров описаны в патенте США 8,524,259 (полностью включенном в настоящий документ посредством отсылки).

и. Полимеры, биоразлагаемые наночастицы и наночастицы типа ядро-оболочка

[0975] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), а также природный и/или синтетический полимер. Полимеры включают, без ограничения перечисленными, полиэтены, полиэтиленгликоль (ПЭГ), поли-(L-лизин) (PLL), привитый на PLL ПЭГ, катионный липополимер, биоразлагаемый катионный липополимер, полиэтиленимин (ПЭИ), поперечно сшитые разветвленные полиалкиленимины, производное полиамина, модифицированный полоксамер, эластичный биоразлагаемый полимер, биоразлагаемый сополимер, биоразлагаемый полиэфирный сополимер, биоразлагаемый сложнополиэфирный сополимер, мультиблочные сополимеры, поли-[α-(4-аминобутил)-L-гликолевую кислоту) (PAGA), биоразлагаемые поперечно-сшитые катионные мультиблочные сополимеры, поликарбонаты, полиангидриды, полигидроксикислоты, полипропилфумараты, поликапролактоны, полиамиды, полиацетали, полиэфиры, сложные полиэфиры, полиортоэфиры, полицианакрилаты, поливиниловые спирты, полиуретаны, полифосфазены, полимочевины, полистиролы, полиамины, полилизин, полиэтиленимин, полисериновый сложный эфир, поли-(L-лактид-со-L-лизин), поли-(4-гидрокси-L-пролиновый сложный эфир), аминосодержащие полимеры, полимеры декстрана, производные полимеров декстрана или их комбинации.

[0976] Примеры полимеров включают композиции DYNAMIC POLYCONJUGATE® (Arrowhead Research Corp., Pasadena, CA) производства MIRUS® Bio (Madison, WI) и Roche Madison (Madison, WI), полимерные композиции PHASERX™, такие как, без ограничения, SMARTT POLYMER TECHNOLOGY™ (PHASERX®, Seattle, WA), DMRI/DOPE, полоксамер, адъювант VAXFECTIN® производства Vical (San Diego, CA), хитозан, циклодекстрин, выпускаемый Calando Pharmaceuticals (Pasadena, CA), дендримеры и полимеры поли(молочной-со-гликолевой кислоты) (ПМГК), полимеры RONDEL™ (наночастицы для доставки РНКи/олигонуклеотидов) (Arrowhead Research Corporation, Pasadena, CA) и pH-чувствительные блок-сополимеры, такие как, без ограничений, PHASERX™ (Seattle, WA).

[0977] Полимерные композиции обеспечивают замедленное или отсроченное высвобождение полинуклеотида (например, после внутримышечной или подкожной инъекции). Измененный профиль высвобождения полинуклеотида может приводить, например, к трансляции кодируемого белка в течение длительного периода времени. Полимерная композиция также может применяться для увеличения стабильности полинуклеотида. Лекарственные формы с замедленным высвобождением могут включать, без ограничения перечисленными, микросферы ПМГК, этиленвинилацетат (ЭВА), полоксамер, GELSITE® (Nanotherapeutics, Inc. Alachua, FL), HYLENEX® (Halozyme Therapeutics, San Diego CA), хирургические клеи, такие как полимеры фибриногена (Ethicon Inc. Cornelia, GA), TISSELL® (Baxter International, Inc. Deerfield, IL), клеи на основе ПЭГ, а также COSEAL® (Baxter International, Inc. Deerfield, IL).

[0978] В качестве неограничивающего примера, модифицированная мРНК может быть включена в микросферы ПМГК при получении микросфер ПМГК с регулируемой скоростью высвобождения (например, в течение дней и недель) и инкапсулировании модифицированной мРНК в микросферах ПМГК, с сохранением целостности модифицированной мРНК в ходе процесса инкапсулирования. ЭВА представляют собой неподдающиеся биоразложению, биосовместимые полимеры, которые широко применяются в доклиническом применении имплантатов с замедленным высвобождением (например, продуктов с пролонгированным высвобождением Ocusert - глазных пленок с пилокарпином для лечения глаукомы, или внутриматочного устройство Progestasert с замедленным высвобождением прогестерона; систем трансдермальной доставки Testoderm, Дюрогезика и Селегилина; катетеров). Полоксамер F-407 NF является гидрофильным, неионным поверхностно-активным триблок-сополимером полиоксиэтилен-полиоксипропилен-полиоксиэтилена, обладающим низкой вязкостью при температурах ниже 5°C и образующим твердый гель при температурах выше 15°C.

[0979] В качестве неограничивающего примера, полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в лекарственные формы с полимерным соединением ПЭГ, привитого PLL, как описано в патенте США 6,177,274. В качестве другого неограничивающего примера, полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в лекарственные формы с блок-сополимером, таким как блок-сополимер ПМГК-ПЭГ (см., например, пат. публ. США US20120004293 и патенты США 8,236,330 и 8,246,968) или блок-сополимер ПМГК-ПЭГ-ПМГК (см., например, патент США 6,004,573). Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0980] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в лекарственные формы по меньшей мере с одним аминосодержащим полимером, таким как, без ограничения перечисленными, полилизин, полиэтиленимин, полиамидоамин-дендримеры, поли-(амин-со-эфиры) или их комбинации. Примеры полиамин полимеров и их применение в качестве средств доставки описаны, например, в патентах США 8,460,696, 8,236,280, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0981] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в биоразлагаемый катионный липополимер, биоразлагаемый полимер или биоразлагаемый сополимер, биоразлагаемый сложнополиэфирный сополимер, биоразлагаемый сложнополиэфирный полимер, линейный биоразлагаемый сополимер, PAGA, биоразлагаемый поперечно-сшитый катионный мультиблочный сополимер или их комбинации, как описано, например, в патентах США 6,696,038, 6,517,869, 6,267,987, 6,217,912, 6,652,886, 8,057,821 и 8,444,992; пат. публ. США US20030073619, US20040142474, US20100004315, US2012009145 и US20130195920; и публ. междунар. заявок WO2006063249 и WO2013086322, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

[0982] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в или в лекарственные формы с по меньшей мере одним полимером циклодекстрина, как описано в пат. публ. США US20130184453. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в или в лекарственные формы с по меньшей мере одним поперечно-сшитым катион-связывающим полимером, как описано в публ.

междунар. заявок WO2013106072, WO2013106073 и WO2013106086. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть включены в или в лекарственные формы с, по меньшей мере, ПЭГилированным полимером альбумина, как описано в пат. публ. США US20130231287. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0983] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе, могут быть изготовлены в форме наночастицы при использовании комбинации полимеров, липидов и/или других биоразлагаемых веществ, таких как, без ограничения перечисленными, фосфат кальция. Компоненты могут быть объединены в структуре ядро-оболочка, гибридной и/или послойной архитектуре, чтобы обеспечить точное регулирование характеристик наночастицы для доставки (Wang et al., Nat Mater. 2006 5:791-796; Fuller et al., Biomaterials. 2008 29:1526-1532; DeKoker et al., Adv Drug Deliv Rev. 2011 63:748-761; Endres et al., Biomaterials. 2011 32:7721-7731; Su et al., Mol Pharm. 2011 Jun 6;8(3):774-87; полностью включенные в настоящий документ посредством отсылки). В качестве неограничивающего примера, наночастица может включать множество полимеров, таких как, без ограничения перечисленными, гидрофильно-гидрофобные полимеры (например, ПЭГ-ПМГК), гидрофобные полимеры (например, ПЭГ) и/или гидрофильные полимеры (публ. междунар. заявки WO20120225129, полностью включенная в настоящий документ посредством отсылки).

[0984] Применение наночастиц типа ядро-оболочка дополнительно направлено на высокопроизводительный метод синтеза ядер из катионного поперечно-сшитого наногеля и различных оболочек (Siegwart et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 108:12996-13001). Комплексообразование, доставку и интернализацию полимерных наночастиц можно точно регулировать, изменяя химический состав компонентов ядра и оболочки наночастицы. Например, наночастицы типа ядро-оболочка могут эффективно доставлять миРНК в гепатоциты мыши после ковалентного присоединения холестерина к такой наночастице.

[0985] В некоторых вариантах осуществления полое липидное ядро, содержащее промежуточный слой ПМГК и внешний слой нейтрального липида, содержащего ПЭГ, может использоваться для доставки модифицированных полинуклеотидов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы могут включать ядро из полинуклеотидов, раскрытых в настоящем документе, и полимерную оболочку, которая используется для защиты полинуклеотидов в ядре. Полимерная оболочка может быть из любых полимеров, описанных в настоящем документе и известных в уровне техники, полимерная оболочка может использоваться для защиты полинуклеотидов в ядре.

[0986] Наночастицы типа ядро-оболочка для применения с полинуклеотидами, описанными в настоящем документе, описаны в патенте США 8,313,777 или публ. междунар. заявки WO2013124867, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

v. Пептиды и белки

[0987] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), которые включены в лекарственную форму с пептидами и/или белками для увеличения трансфекции клеток полинуклеотидом и/или для изменения биораспределения полинуклеотида (например, посредством направленной доставки в определенные типы

тканей или клеток), и/или увеличения трансляции кодируемого белка (например, публ. междунар. заявок WO2012110636 и WO2013123298). В некоторых вариантах осуществления пептиды могут быть пептидами, описанными в пат. публ. США US20130129726, US20130137644 и US20130164219. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

w. Конъюгаты

[0988] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), которые ковалентно связаны с носителем или направляющей молекулой или включают две кодирующих области, которые вместе дают слитый белок (например, несущий направляющую группу и терапевтический белок или пептид) в виде конъюгата. Конъюгат может быть пептидом, который селективно направляет наночастицу в нейроны, в ткань или организм, или способствует проходу через гемато-энцефалический барьер.

[0989] Конъюгаты включают природное вещество, такое как белок (например, человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), липопротеин низкой плотности (ЛПНП), липопротеин высокой плотности (ЛПВП) или глобулин); углевод (например, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновую кислоту); или липид. Кроме того, лиганд может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, например, синтетическая полиаминокислота, олигонуклеотид (например, аптамер). Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту полилизин (PLL), поли L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола-ангидрида малеиновой кислоты, поли(L-лактид-со-гликолидный) сополимер, сополимер дивинилового эфира-малеинового ангидрида, N-(2-гидроксипропил)метакриламидный сополимер (ГПМА), полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливиниловый спирт (ПВС), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), N-изопропилакриламидные полимеры или полифосфазен. Примеры полиаминов включают: полиэтиленимин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, полиаминный пептидомиметик, полиаминный дендример, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфирин, четвертичную соль полиамина или альфа-спиральный пептид.

[0990] В некоторых вариантах осуществления конъюгат может функционировать как носитель полинуклеотида, раскрытого в настоящем документе. Конъюгат может включать катионный полимер, такой как, без ограничения перечисленными, полиамин, полилизин, полиалкиленимин и полиэтиленимин, который может быть привит полиэтиленгликолем. Примеры конъюгатов и их препараты описаны в патенте США 6,586,524 и пат. публ. США US20130211249, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[0991] Конъюгаты также могут включать направляющие группы, например, молекулы, специфичные в отношении клетки или ткани, например, лектин, гликопротеин, липид или белок, например, антитело, которое связывается с указанным типом клетки, такой как клетка почки. Направляющей группой может быть тиротропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностно-активный белок А, углевод муцин, мультивалентная лактоза, мультивалентная галактоза, N-ацетил-галактозамин, N-ацетил-глюкозамин мультивалентная манноза, мультивалентная фукоза, гликозилированные полиаминокислоты, мультивалентная галактоза, трансферрин,

бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчная кислота, фолат, витамин B12, биотин, пептид RGD, миметик пептида RGD или аптамер.

[0992] Направляющие группы могут быть белками, например, гликопротеинами или пептидами, например, молекулами, обладающими специфичной аффинностью к солиганду, или антителами, например, антителом, которое связывается с указанным типом клетки, такой как раковая клетка, эндотелиальная клетка или костная клетка. Направляющие группы также могут включать гормоны и рецепторы гормонов. Они могут также включать непептидные соединения, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, мультивалентную лактозу, мультивалентную галактозу, N-ацетил-галактозамин, N-ацетил-глюкозамин, мультивалентную маннозу, мультивалентную фруктозу или аптамеры. Лиганд может быть, например, липополисахаридом или активатором p38 MAP киназы.

[0993] Направляющая группа может быть любым лигандом, который способен направленно взаимодействовать с определенным рецептором. Примеры включают, без ограничения, фолат, GalNAc, галактозу, маннозу, маннозу-6P, аптамеры, лиганды интегриновых рецепторов, лиганды рецепторов хемокинов, трансферрин, биотин, лиганды серотониновых рецепторов, ПСМА, эндотелин, GCPII, соматостатин, ЛПНП и ЛПВП лиганды. В определенных вариантах осуществления направляющей группой является аптамер. Аптамер может быть немодифицированным или иметь любую комбинацию модификаций, раскрытых в настоящем документе. В качестве неограничивающего примера, направляющая группа может быть связывающим рецептор глутатиона (GR) конъюгатом для направленной доставки через гемато-энцефалический барьер, как описано, например, в пат. публ. США US2013021661012 (полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки).

[0994] В некоторых вариантах осуществления конъюгат может быть конъюгатом синергической биомолекулы-полимера, который включает систему непрерывного высвобождения пролонгированного действия для обеспечения более высокой терапевтической эффективности. Конъюгат синергической биомолекулы-полимера может быть конъюгатами, описанными в пат. публ. США US20130195799. В некоторых вариантах осуществления конъюгат может быть конъюгатом аптамера, описанным в публ. междунар. заявки WO2012040524. В некоторых вариантах осуществления конъюгат может быть конъюгатом аминосодержащего полимера, описанным в патенте США 8,507,653. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды могут быть конъюгированы с SMARTT POLYMER TECHNOLOGY® (PHASERX®, Inc. Сиэтл, Вашингтон).

[0995] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, ковалентно конъюгированы с полипептидом, проникающим в клетки, который может также включать сигнальную последовательность или направляющую последовательность. Конъюгаты могут быть сконструированы таким образом, чтобы обеспечивать повышенную стабильность и/или повышенную трансфекцию клеток; и/или измененное биораспределение (например, могут обеспечивать направленную доставку в определенные типы тканей или клеток).

[0996] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, могут быть конъюгированы со средством, улучшающим доставку. В некоторых вариантах осуществления средство может быть мономером или полимером, таким как направляющий мономер или полимер, содержащий направляющие блоки, как описано в публ. междунар. заявки WO2011062965. В некоторых вариантах

осуществления средство может быть транспортным средством, ковалентно связанным с полинуклеотидом, как описано, например, в патентах США 6,835,393 и 7,374,778. В некоторых вариантах осуществления средство может быть средством, усиливающим трансмембранный транспорт, таким как описанные в патентах США 7,737,108 и 8,003,129. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

x. Микроорганы

[0997] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в микроорганe, который может затем экспрессировать представлящий интерес кодируемый полипептид, в терапевтической лекарственной форме пролонгированного действия. Примеры микроорганов и лекарственных форм описаны в публ. междунар. заявки WO2014152211 (полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки).

y. Псевдовирионы

[0998] В некоторых вариантах осуществления композиции или лекарственные формы согласно настоящему описанию включают полинуклеотиды, описанные в настоящем документе (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A), в псевдовирионах (например, псевдовирионах, разработанных в Aura Biosciences, Cambridge, MA).

[0999] В некоторых вариантах осуществления псевдовирион, применяемый для доставки полинуклеотидов, может быть получен из вирусов, таких как, без ограничения перечисленными, вирусы герпеса и папилломы, как описано, например, в пат. публ. США US20130012450, US20130012566, US21030012426 и US20120207840; и Публ. междунар. заявки WO2013009717, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[1000] Псевдовирион может быть вирусоподобной частицей (VLP), полученной способами, описанными в пат публ. США US20120015899 и US20130177587 и публ. междунар. заявок WO2010047839, WO2013116656, WO2013106525 и WO2013122262. В одном аспекте VLP может быть бактериофагами: MS, Qβ, R17, fr, GA, Sp, MI, I, MXI, NL95, AP205, f2, PP7, а также вирусами растений: вирусом морщинистости турнепса (BMT), вирусом кустистой карликовости томата (ВККТ), вирусом южной мозаики фасоли (SBMV) и представителями рода *Bromovirus*, включающими вирус пятнистости бобов, вирус мозаики костра, вирус желтой пятнистости кассии, вирус хлоротической крапчатости коровьего гороха (ВХККГ), вирус желтой пятнистости дремы и латентный вирус клайтонии. В другом аспекте VLP может быть получена из вируса гриппа, как описано в пат. публ. США US20130177587 и патенте США 8,506,967. В одном аспекте VLP может включать молекулу B7-1 и/или B7-2, связанную с липидной мембраной или внешней поверхностью частицы, как описано в публ. междунар. заявки WO2013116656. В одном аспекте VLP может быть получена из норовируса, рекомбинантного белка VP6 ротавируса или двухслойного VP2/VP6, как VLP, описанная в публ. междунар. заявки WO2012049366. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[1001] В некоторых вариантах осуществления псевдовирион может быть вирусоподобной частицей на основе вируса папилломы человека, как описано в публ.

междунар. заявки WO2010120266 и пат. публ. США US20120171290. В некоторых вариантах осуществления вирусоподобная частица (VLP) может быть самособирающейся частицей. В одном аспекте псевдовирионы могут быть наночастицами, полученными из вирионов, как описано в пат. публ. США US20130116408 и US20130115247; и публ. междунар. заявки WO2013119877. Каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством отсылки.

[1002] Неограничивающие примеры лекарственных форм и способов получения лекарственных форм полинуклеотидов, описанные в настоящем документе, также приведены в публ. междунар. заявки WO2013090648 (полностью включенной в настоящий документ посредством отсылки).

26. Композиции и лекарственные формы для применения

[1003] Некоторые аспекты описания направлены на композиции или лекарственные формы, включающие любой из полинуклеотидов, раскрытых выше.

[1004] В некоторых вариантах осуществления композиция или лекарственная форма включает:

(i) полинуклеотид (например, РНК, например мРНК), включающий оптимизированную нуклеотидную последовательность (например, ORF), кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A (например, последовательность дикого типа, ее функциональный фрагмент или вариант), где полинуклеотид включает по меньшей мере одно химически модифицированное нуклеиновое основание, например, 5-метоксиурацил (например, где по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% или 100% урацилов являются 5-метоксиурацилами), и где полинуклеотид дополнительно включает участок связывания мкРНК, например, участок связывания мкРНК, который связывается с miR-122 (например, участок связывания miR-122-3p или miR-122-5p); и

(ii) средство доставки, включающее соединение, имеющее Формулу (I), например, любое из Соединений 1-147 (например, Соединение 18, 25, 26 или 48) или любое из Соединений 1-232.

[1005] В некоторых вариантах осуществления содержание урацила или тимина в ORF по сравнению с теоретическим минимальным содержанием урацила или Тимина в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A ($\%U_{TM}$ или $\%T_{TM}$) составляет от приблизительно 100% до приблизительно 150%.

[1006] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды, композиции или лекарственные формы, указанные выше, применяются для лечения и/или предотвращения IL12-связанных заболеваний, нарушений или состояний, например, рака.

27. Формы введения

[1007] Полинуклеотиды, фармацевтические композиции и лекарственные формы согласно описанию, описанные выше, могут вводить любым путем, который обеспечивает терапевтически эффективный результат. Они включают, без ограничения перечисленными, энтеральный (в кишечник), гастроэнтеральный, эпидуральный (в твердую мозговую оболочку), пероральный (через рот), трансдермальный, перидуральный, интрацеребральный (в мозг), интрацеребровентрикулярный (в

желудочки мозга), накожный (нанесение на кожу), внутрикожный (непосредственно в кожу), подкожный (под кожу), назальное введение (через нос), внутривенный (в вену), внутривенное струйное введение, внутривенное капельное введение, внутриартериальный (в артерию), внутримышечный (в мышцу), внутрисердечный (в сердце), внутрикостную инфузию (в костный мозг), интратекальный (в позвоночный канал), внутрибрюшинный (инфузию или инъекцию в брюшную полость), внутрипузырную инфузию, интравитреальный (через глаз), интракавернозную инъекцию (в пораженную полость), внутриполостной (в основание полового члена), интравагинальное введение, внутриматочное, экстраамниотическое введение, трансдермальное (диффузию через интактную кожу для системного распределения), трансмукозальный (диффузию через слизистую оболочку), трансвагинальный, инсуффляцию (вдыхание через нос), сублингвальное, сублабиальное, в клизме, в глазных каплях (на конъюнктиву), в ушных каплях, ушной (в или через ухо), буккальный (через слизистую щеки), конъюнктивальный, кожный, зубной (в зуб или зубы), электроосмос, эндоцервикальный, эндосинусный, эндотрахеальный, экстракорпоральный, гемодиализ, инфильтрацию, интерстициальный, внутрибрюшной, внутриамниотический, внутрисуставной, внутрибилиарный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, внутрихрящевой (в хрящь), интракаудальный (в конский хвост спинного мозга), интрацистернальный (в большую мозжечково-мозговую цистерну), внутрироговичный (в роговицу), в коронку зуба, внутрикоронарный (в коронарные артерии), интракавернозный (в расщиряющиеся полости пещеристого тела полового члена), внутридисковый (в позвоночный диск), внутрипротоковый (в проток железы), интрадуоденальный (в двенадцатиперстную кишку), интрадуральный (внутрь или под мозговую оболочку), внутриэпидермальный (в эпидермис), внутрипищеводный (в пищевод), внутрижелудочный (в желудок), интрагингивальный (в десну), интраилеальный (в дистальный отдел тонкой кишки), внутриочаговый (в или вводимый непосредственно в локализованный очаг), интралюминальный (в просвет канала), внутрилимфатический (в лимфу), интрамедуллярный (в костномозговую полость кости), интраменингиальный (в оболочку мозга), внутриглазной (в глаз), интраовариальный (в яичник), интраперкардиальный (в перикард), внутриплевральный (в плевру), внутрипростатический (в предстательную железу), внутрилегочный (в легкие или бронхи) интрасинальный (в пазухи носа или околоносовые пазухи), интраспинальный (в позвоночник), интрасиновиальный (в синовиальную полость сустава), внутрисухожильный (в сухожилие), интратестикулярный (в яичко), интратекальный (в спинномозговую жидкость в любой отдел цереброспинальной оси), интраторакальный (в грудную клетку), интратубулярный (в канал органа), внутриопухолевый (в опухоль), интратимпанальный (в среднее ухо), внутрисосудистый (в сосуд или сосуды), интравентрикулярный (в желудочки), ионтофорез (посредством электрического тока, когда ионы растворимых солей движутся в тканях тела), ирригацию (для промывания или орошения открытых ран или полостей тела), ларингеальный (непосредственно на гортань), назогастральный (через нос и в желудок), окклюзионную повязку (наружное применение на участке, который затем покрывают повязкой, которая перекрывает область), офтальмологический (наружно в глаз), орофарингеальный (непосредственно в рот и глотку), парентеральный, чрескожный, периартикулярный, перидуральный, периневрaльный, периодонтальный, ректальный, респираторный (в дыхательные пути при вдыхании через рот или нос для местного или системного действия), ретробульбарный (позади моста или глазного яблока), интрамиокардиальный (введение в миокард), в мягкую ткань, субарахноидальный, субконъюнктивальный, субмукозный, наружный,

трансплацентарный (через плаценту), транстрахеальный (через стенку трахеи), транстимпанальный (через полость среднего уха), уретеральный (в мочеточник), уретральный (в уретру), вагинальный, сакральную блокаду, диагностический, проводниковую блокаду, билиарную перфузию, кардиальную перфузию, фотоферез или спинальный. В определенных вариантах осуществления композиции могут вводить таким образом, чтобы они проходили через гематоэнцефалический барьер, сосудистый барьер или другой эпителиальный барьер. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма для пути введения может включать по меньшей мере один неактивный компонент.

[1008] Полинуклеотиды согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, или их функциональный фрагмент или вариант) могут быть доставлены в клетку в "голом" виде. При использовании в настоящем документе "голый" относится к доставке полинуклеотидов, не содержащих веществ, которые вызывают трансфекцию. Например, полинуклеотиды, доставляемые в клетку, могут не иметь модификаций. Голые полинуклеотиды могут быть доставлены в клетку при использовании путей введения, известных в уровне техники и описанных в настоящем документе.

[1009] Полинуклеотиды согласно настоящему описанию (например, полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, или их функциональный фрагмент или вариант) могут быть включены в лекарственные формы при использовании способов, описанных в настоящем документе. Лекарственные формы могут содержать полинуклеотиды, которые могут быть модифицированы и/или немодифицированы. Лекарственные формы могут дополнительно включать, без ограничения перечисленными, вещества, способствующие проникновению в клетку, фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки, биоразлагаемый или биосовместимый полимер, растворитель и депо с замедленным высвобождением для доставки. Полинуклеотиды в лекарственной форме могут быть доставлены в клетку при использовании путей введения, известных в уровне техники и описанных в настоящем документе.

[1010] Композиции также могут быть изготовлены для прямой доставки в орган или ткань любым из нескольких способов из уровня техники, включающих, без ограничения перечисленными, прямое пропитывание или погружение, через катетер, с помощью гелей, порошка, мазей, кремов, гелей, лосьонов и/или капель, при помощи субстратов, таких как ткань или биоразлагаемые материалы, покрытые или пропитанные композициями, и т.п.

[1011] Настоящее описание охватывает доставку полинуклеотидов согласно описанию (например, полинуклеотида, включающего нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12B, полипептид IL12A и/или слитые полипептиды IL12B и IL12A, или их функциональный фрагмент или вариант) в формах, подходящих для парентерального и инъекционного введения. Жидкие лекарственные формы для парентерального введения включают, без ограничения перечисленными, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и/или настойки. В дополнение к действующим веществам жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области, такие как воду или другие растворители, солюбилизирующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый

спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и жирнокислотные эфиры сорбитана, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального введения могут содержать адъюванты, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, вкусовые и/или ароматические вещества. В некоторых вариантах осуществления, для парентерального введения композиции смешивают с солюбилизирующими веществами, такими как CREMOPHOR®, спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и/или их комбинации.

[1012] Фармацевтическая композиция для парентерального введения может включать по меньшей мере один неактивный компонент. Любой или ни один из используемых неактивных компонентов мог быть одобрен или нет Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Неполный перечень неактивных компонентов для использования в фармацевтических композициях для парентерального введения включает соляную кислоту, маннит, азот, ацетат натрия, хлорид натрия и гидроксид натрия.

[1013] Инъекционные формы, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть изготовлены в соответствии с уровнем техники при использовании подходящих диспергирующих веществ, смачивающих веществ и/или суспендирующих веществ. Стерильные препараты для инъекций могут быть стерильными растворами, суспензиями и/или эмульсиями для инъекций, в нетоксичных, приемлемых для парентерального введения разбавителях и/или растворителях, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые разбавители и растворители, которые могут применяться, включают воду, раствор Рингера USP и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильные, нелетучие масла стандартно используются в качестве растворителя или среды суспендирования. Для этой цели может применяться любое нелетучее масло, не имеющее запаха и вкуса, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, могут использоваться при изготовлении инъекционных форм. Стерильная лекарственная форма также может включать вспомогательные вещества, такие как местные анестетики, консерванты и буферные вещества.

[1014] Инъекционные формы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр и/или добавления стерилизующих веществ в форму стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

[1015] Инъекционные формы могут предназначаться для прямой инъекции в область ткани, органа и/или субъекта. В качестве неограничивающего примера, в ткань, орган и/или субъекту лекарственную форму могут непосредственно вводить путем интрамиокардиальной инъекции в ишемическую область (см., например, публикацию Zangi et al. Nature Biotechnology 2013; содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки).

[1016] Для продления действия действующего вещества часто требуется замедлить абсорбцию действующего вещества из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства при этом будет зависеть от его скорости растворения, которая,

в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В альтернативе задержка абсорбции парентерально введенной лекарственной формы достигается при растворении или суспендировании лекарственного средства в масляном растворителе. Инъекционные депо-формы изготавливают путем формирования матриц из микрокапсул лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Инъекционные депо-формы получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями тела.

28. Наборы и устройства

a. Наборы

[1017] В описании предложены различные наборы для стандартного и/или эффективного применения заявленных нуклеотидов согласно настоящему описанию. Как правило, наборы будут содержать достаточное количество и/или число компонентов, что позволит пользователю производить многократное лечение субъекта (ов) и/или проводить многократные эксперименты.

[1018] В одном аспекте настоящего описания предложены наборы, включающие молекулы (полинуклеотиды) согласно настоящему описанию.

[1019] Указанные наборы нуклеиновой кислоты могут предназначаться для продукции белка и включать первые полинуклеотиды, включающие транслируемую область. Набор может дополнительно включать упаковку и инструкции и/или средство доставки для получения композиции лекарственной формы. Средство доставки может включать солевой раствор, буферный раствор, липидоид или любое средство доставки, раскрытое в настоящем документе.

[1020] В некоторых вариантах осуществления буферный раствор может содержать хлорид натрия, хлорид кальция, фосфат и/или ЭДТА. В другом варианте осуществления буферный раствор может включать, без ограничения, солевой раствор, солевой раствор с 2 мМ кальция, 5% сахарозы, 5% сахарозы с 2 мМ кальция, 5% маннита, 5% маннита с 2 мМ кальция, раствор Рингера с лактатом, хлорид натрия, хлорид натрия с 2 мМ кальция и маннозой (см., например, пат. публ. США 20120258046; полностью включенную в настоящий документ посредством отсылки). В другом варианте осуществления буферные растворы могут быть преципитированы или лиофилизированы. Количество каждого компонента может изменяться, чтобы обеспечить возможность единообразного, воспроизводимого получения солевого раствора с более высокой концентрацией или простых буферных препаратов. Кроме того, может быть изменен порядок компонентов для повышения стабильности модифицированной РНК в буферном растворе в течение некоторого периода времени и/или при различных условиях. В одном аспекте в настоящем описании предложены наборы для продукции белка, включающие: полинуклеотид, содержащий транслируемую область, предоставленный в количестве, эффективном для продукции требуемого количества белка, кодируемого транслируемой областью, при введении в клетку-мишень; второй полинуклеотид, содержащий ингибирующую нуклеиновую кислоту, предоставленный в количестве, эффективном для существенного ингибирования врожденного иммунного ответа в клетке; и упаковку и инструкции.

[1021] В одном аспекте в настоящем описании предложены наборы для продукции белка, включающие полинуклеотид, содержащий транслируемую область, где

полинуклеотид демонстрирует пониженную деградацию при воздействии клеточной нуклеазы, а также упаковку и инструкции.

[1022] В одном аспекте в настоящем описании предложены наборы для продукции белка, включающие полинуклеотид, содержащий транслируемую область, где полинуклеотид демонстрирует пониженную деградацию при воздействии клеточной нуклеазы, и клетку млекопитающего, подходящую для трансляции транслируемой области первой нуклеиновой кислоты.

b. Устройства

[1023] В настоящем описании предложены устройства, которые могут включать полинуклеотиды, которые кодируют представляющие интерес полипептиды. Такие устройства содержат в стабильной лекарственной форме реагенты для синтеза полинуклеотида в лекарственной форме, доступной для непосредственной доставки субъекту, нуждающемуся в этом, например, пациенту.

[1024] Устройства для введения могут применяться для доставки полинуклеотидов согласно настоящему описанию в соответствии со схемами применения, включающими введение однократных, многократных или раздельных доз, описанными в настоящем документе. Такие устройства описаны, например, в публ. междунар. заявки WO2013151666, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[1025] Способ и устройства, известные в уровне техники для многократного введения в клетки, органы и ткани, предусмотрены для применения в сочетании со способами и композициями, раскрытыми в настоящем документе, в качестве вариантов осуществления согласно настоящему описанию. Они включают, например, такие способы и устройства, имеющие множество игл, гибридные устройства, в которых применяются, например, трубки или катетеры, а также устройства, в которых используются механизмы, приводимые в действие теплом, электрическим током или излучением.

[1026] Согласно настоящему описанию, такие устройства для многократного введения могут применяться для доставки однократных, многократных или раздельных доз, предусмотренных в настоящем документе. Такие устройства описаны, например, в публ. междунар. заявки WO2013151666, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[1027] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид вводят подкожно или внутримышечно, по меньшей мере с помощью 3 игл, в три различных, необязательно смежных, участка одновременно или в течение 60-минутного периода (например, введение в 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 участков одновременно или в течение 60-минутного периода).

c. Способы и устройства, в которых применяются катетеры и/или трубки

[1028] Способы и устройства, в которых применяются катетеры и трубки, могут использоваться для введения полинуклеотидов согласно настоящему описанию в соответствии со схемой применения, включающей введение однократных, многократных или раздельных доз. Такие способы и устройства описаны в публ. междунар. заявки WO2013151666, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

d. Способы и устройства, в которых используется электрический ток

[1029] Способы и устройства, в которых используется электрический ток, могут использоваться для доставки полинуклеотидов согласно настоящему описанию в соответствии со схемой применения, включающей введение однократных, многократных

или раздельных доз, описанное в настоящем документе. Такие способы и устройства описаны в публ. междунар. заявки WO2013151666, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

29. Определения

[1030] Для облегчения понимания настоящего описания сначала дается определение некоторых терминов. При использовании в настоящей заявке, если в настоящем документе прямо не представлено иное, каждый из следующих терминов должен иметь значение, приведенное ниже. Дополнительные определения приводятся по всему тексту настоящей заявки.

[1031] Описание включает варианты осуществления, в которых только один член группы присутствует в, используется в или иным образом относится к данному продукту или процессу. Описание включает варианты осуществления, в которых больше чем один или все члены группы присутствует в, используются в или иным образом относятся к данному продукту или процессу.

[1032] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа (артикли "a", "an" и "the" в оригинальном тексте настоящей заявки) включают множественные ссылки, если из контекста прямо не следует иное. Термины "a" (или "an"), а также термины "один или более" и "по меньшей мере один" в настоящем документе могут использоваться попеременно. В некоторых аспектах термин "a" или "an" означает "один". В других аспектах термин "a" или "an" включает "два или более" или "множество".

[1033] Кроме того, "и/или" при использовании в настоящем документе следует рассматривать в качестве конкретного описания каждого из двух указанных признаков или компонентов, с или без другого. Таким образом, термин "и/или" при использовании в такой фразе, как "A и/или B" в настоящем документе должен включать "A и B", "A или B", (только) "A" и (только) "B". Аналогичным образом, термин "и/или" при использовании в такой фразе, как "A, B и/или C" должен охватывать каждый из следующих аспектов: A, B и C; A, B или C; A или C; A или B; B или C; A и C; A и B; B и C; (только) A; (только) B и (только) C.

[1034] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает средний специалист в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Например, в Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, предоставлена одна из областей навыков с общим словарем многих терминов, используемых в настоящем описании.

[1035] В любых случаях, когда аспекты в настоящем документе описаны с использованием формулировки "включающий", также представлены другие аналогичные аспекты, описанные с учетом фраз "состоящий из" и/или "состоящий по существу из".

[1036] Единицы, префиксы и символы обозначены в соответствующей общепринятой форме Международной системы единиц (СИ). Числовые диапазоны включают числа, определяющие такой диапазон. В случае, когда указан диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное целочисленное значение и каждая его часть между указанными верхней и нижней границами такого диапазона также прямо раскрыты, наряду с каждым поддиапазоном между такими значениями. Верхняя и нижняя границы любого диапазона могут быть независимо включены в или исключены из диапазона, при этом каждый диапазон, в который включена одна, обе или не

включена ни одна из границ, также включен в рамки описания. В случае, когда прямо указано значение, следует понимать, что значения, которые приблизительно соответствуют такому же количеству или величине, как и указанное значение, также включены в рамки описания. В случае, когда раскрыта комбинация, каждая субкомбинация элементов данной комбинации также прямо раскрыта и включена в рамки описания. Обратно этому, когда различные элементы или группы элементов индивидуально раскрыты, также раскрыты их комбинации. В случае, когда любой элемент описания раскрыт как включающий множество альтернатив, также настоящим раскрыты примеры такого описания, в котором каждая альтернатива исключена отдельно или в любой комбинации с другими альтернативами; больше чем один элемент описания может иметь такие исключения, при этом настоящим раскрыты все комбинации элементов, имеющих такие исключения.

[1037] Нуклеотиды указаны с использованием общепринятого однобуквенного кода. Если не указано иное, нуклеиновые кислоты приведены слева направо, в направлении 5'→3'. Нуклеиновые основания указаны в настоящем документе с использованием общеизвестных однобуквенных символов, рекомендованных Комиссией по биохимической номенклатуре ИЮПАК. Таким образом, A обозначает аденин, C обозначает цитозин, G обозначает гуанин, T обозначает тимин, U обозначает урацил.

[1038] Аминокислоты указаны в настоящем документе с использованием либо общеизвестных трехбуквенных символов, либо однобуквенных символов, рекомендованных Комиссией по биохимической номенклатуре ИЮПАК. Если не указано иное, аминокислотные последовательности приведены слева направо, в направлении от N-конца к C-концу.

[1039] *Приблизительно*: Термин "приблизительно" при использовании в сочетании с числовым значением по всему тексту описания и формулы изобретения обозначает интервал точности, известный и приемлемый для специалиста в данной области. Как правило, такой интервал точности составляет±10%.

[1040] В случаях, когда приведены диапазоны, включены конечные значения. Кроме того, если иное не указано или не очевидно из контекста и понимания среднего специалиста в данной области, значения, которые представлены в виде диапазонов, могут принимать любое определенное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего описания до десятой единицы нижней границы диапазона, если из контекста прямо не следует иное.

[1041] *Вводимый в комбинации*: При использовании в настоящем документе термин "вводимый в комбинации" или "комбинированное введение" означает, что два или более средств вводят субъекту одновременно или в течение некоторого интервала таким образом, что у пациента может наблюдаться наложение эффекта каждого средства. В некоторых вариантах осуществления их вводят в течение приблизительно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минуты друг после друга. В некоторых вариантах осуществления введения средств разделены достаточно коротким интервалом, в результате чего достигается комбинаторное (например, синергическое) действие.

[1042] *Аминокислотная замена*: Термин "аминокислотная замена" относится к замене аминокислотного остатка, присутствующего в исходной или референсной последовательности (например, последовательности IL12 дикой типа), другим аминокислотным остатком. Аминокислота может быть заменена в исходной или референсной последовательности (например, полипептидной последовательности IL12 дикой типа), например, посредством химического синтеза пептида или с помощью рекомбинантных методов, известных в уровне техники. Таким образом, ссылка на

"замену в положении X" относится к замене аминокислоты, присутствующей в положении X, альтернативным аминокислотным остатком. В некоторых аспектах характер замены может быть описан согласно схеме AnY, где A является однобуквенным кодом, соответствующим аминокислоте, естественно или первоначально присутствующей в положении n, и Y представляет собой замещающий аминокислотный остаток. В других аспектах характер замены может быть описан согласно схеме An(YZ), где A является однобуквенным кодом, соответствующим аминокислотному остатку, заменяющему аминокислоту, естественно или первоначально присутствующую в положении X, и Y и Z являются альтернативным замещающий аминокислотным остатком, т.е.,

[1043] В рамках настоящего описания, замены (даже когда они именуются аминокислотной заменой) проводят на уровне нуклеиновой кислоты, т.е. замещение аминокислотного остатка альтернативным аминокислотным остатком проводят путем замены кодона, кодирующего первую аминокислоту, кодоном, кодирующим вторую аминокислоту.

[1044] *Животное*: При использовании в настоящем документе термин "животное" обозначает любого представителя царства животных. В некоторых вариантах осуществления "животное" относится к людям на любой стадии развития. В некоторых вариантах реализации "животное" обозначает негуманоидных животных на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления не относящимся к человеку животным является млекопитающее (например, грызун, мышь, крыса, кролик, обезьяна, собака, кошка, овца, рогатый скот, примат или свинья). В некоторых вариантах осуществления животные включают, без ограничения перечисленными, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб и червей. В некоторых вариантах осуществления животное является трансгенным животным, генетически модифицированным животным или клоном.

[1045] *Примерно*: При использовании в настоящем документе термин "примерно", в случае применения к одному или более целевым значениям, относится к значению, которое подобно указанному референсному значению. В некоторых вариантах осуществления термин "примерно" относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше чем) от указанного референсного значения, если не указано иное, или в других отношениях не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число будет превышать 100% возможного значения).

[1046] *Ассоциированный с*: При использовании в настоящем документе по отношению к заболеванию термин "ассоциированный с" означает, что рассматриваемый симптом, показатель, параметр или статус связаны с диагнозом, развитием, присутствием или прогрессированием данного заболевания. Так, ассоциация может, но не должна обязательно, иметь причинную связь с заболеванием. Например, симптомы, осложнение или любые эффекты, вызывающие ухудшение качества жизни больного раком, считаются ассоциированными с раком, и, в некоторых вариантах осуществления согласно настоящему описанию, могут быть подвергнуты лечению, уменьшены или предотвращены путем введения нуждающемуся в этом субъекту полинуклеотидов согласно настоящему описанию.

[1047] При использовании в отношении двух или более молекул "ассоциированный с", "конъюгированный", "соединенный", "присоединенный" и "связанный", в случае применения в отношении двух или более молекул, означает, что молекулы физически ассоциированы или связаны друг с другом напрямую или посредством одной или более

дополнительных молекул, которые служат в качестве линкеров, с образованием структуры, которая является по существу стабильной, в результате чего молекулы остаются физически ассоциированными при условиях, в которых применяют такую структуру, например, при физиологических условиях. "Ассоциация" не должна быть обязательно жестко достигаться посредством прямой ковалентной химической связи. Она также может предполагать образование ионной или водородной связи или возможность образования на основе гибридизации такой связи, которая является достаточно стабильной для того, чтобы "ассоциированные" молекулы оставались физически связанными.

[1048] *Бифункциональный*: При использовании в настоящем документе термин "бифункциональный" относится к любому веществу, молекуле или группе, которые могут иметь или поддерживать по меньшей мере две функции. Функции могут производить один и тот же или различные эффекты. Структура, которая обеспечивает функцию, может быть одинаковой или различной. Например, бифункциональные модифицированные РНК согласно настоящему описанию могут кодировать пептид IL12 (первая функция), тогда как нуклеозиды, входящие в состав кодирующей РНК, сами по себе способны увеличивать период полувыведения РНК (вторая функция). В данном примере доставка бифункциональной модифицированной РНК субъекту, страдающему недостаточностью белка, будет приводить не только к продукции молекулы пептида или белка, которая может обеспечить уменьшение тяжести или лечение заболевания или состояния, но также будет поддерживать популяцию модифицированной РНК, присутствующей у субъекта в течение длительного периода времени. В других аспектах бифункционально модифицированная мРНК может быть химерной молекулой, включающей, например, РНК, кодирующую пептид IL12 (первая функция) и второй белок, слитый с первым белком или коэкспрессируемый с первым белком.

[1049] *Биосовместимый*: При использовании в настоящем документе термин "биосовместимый" означает совместимый с живыми клетками, тканями, органами или системами, с низким или отсутствующим риском повреждения, токсичности или отторжения иммунной системой.

[1050] *Биоразлагаемый*: При использовании в настоящем документе термин "биоразлагаемый" означает способный к расщеплению с образованием безвредных продуктов при воздействии живых организмов.

[1051] *Биологически активный*: При использовании в настоящем документе фраза "биологически активный" относится к особенности любого вещества, которое обладает активностью в биологической системе и/или организме. Например, вещество, которое при введении в организм оказывает биологическое воздействие на этот организм, считается биологически активным. В конкретных вариантах осуществления полинуклеотид согласно настоящему описанию может считаться биологически активным, если даже часть полинуклеотида является биологически активной или воспроизводит активность, которая считается биологически релевантной.

[1052] *Химера*: При использовании в настоящем документе "химера" является объектом, имеющим две или более несовпадающих или гетерогенных части или области. Например, химерная молекула может включать первую часть, включающую полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, и вторую часть (например, генетически слитую с первой частью), включающую второй терапевтический белок (например, белок с другой ферментативной активностью, антигенсвязывающий фрагмент или фрагмент, способный увеличивать период полувыведения IL12 из плазмы, например,

Fc-область антитела).

[1053] *Оптимизация последовательности*: Термин "оптимизация последовательности" относится к процессу или ряду процессов, в результате которых нуклеиновые основания в референсной последовательности нуклеиновой кислоты заменяются альтернативными нуклеиновыми основаниями, с получением последовательности нуклеиновой кислоты с улучшенными свойствами, например, повышенной экспрессией белка или сниженной иммуногенностью.

[1054] Как правило, цель оптимизации последовательности состоит в получении синонимичной нуклеотидной последовательности, которая кодирует такую же последовательность полипептида, кодируемую референсной нуклеотидной последовательностью. Таким образом, в полипептиде, кодируемом кодон-оптимизированной нуклеотидной последовательностью, нет никаких аминокислотных замен (в результате оптимизации кодонов) по сравнению с полипептидом, кодируемым референсной нуклеотидной последовательностью.

[1055] *Замена кодонов*: Термины "замена кодонов" или "замещение кодонов" в контексте оптимизации последовательности относятся к замене кодона, присутствующего в референсной последовательности нуклеиновой кислоты другим кодоном. Кодон может быть заменен в референсной последовательности нуклеиновой кислоты, например, посредством химического пептидного синтеза или с помощью рекомбинантных методов, известных в уровне техники. Таким образом, ссылки на "замену" в определенном положении в последовательности нуклеиновой кислоты (например, мРНК) или в определенной области или субпоследовательности последовательности нуклеиновой кислоты (например, мРНК) относятся к замене кодона в таком положении или области альтернативным кодоном.

[1056] При использовании в настоящем документе термины "кодирующая область" и "область, кодирующая" и их грамматические варианты относятся к открытой рамке считывания (ORF) в полинуклеотиде, который при экспрессии дает полипептид или белок.

[1057] *Соединение*: При использовании в настоящем документе термин "соединение" должен включать все стереоизомеры и изотопы представленной структуры. При использовании в настоящем описании термин "стереоизомер" означает любой геометрический изомер (например, цис- и транс-изомер), энантиомер или диастереомер соединения. Настоящее описание охватывает любые возможные стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, включая стереомерно чистые формы (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые) и энантиомерные и стереоизомерные смеси, например, рацематы. Энантиомерные и стереомерные смеси соединений и способы из разделения на входящие в их состав энантиомеры или стереоизомеры хорошо известны. "Изотопы" относятся к атомам, имеющим один и тот же атомный номер, но разные массовые числа вследствие разного количества нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Кроме того, соединение, соль или комплекс согласно настоящему описанию могут быть получены в комбинации с молекулами растворителя или воды, с получением сольватов и гидратов, при использовании стандартных способов.

[1058] *Контакт*: При использовании в настоящем документе термин "контакт" означает установление физической связи между двумя или более объектами. Например, контакт клетки млекопитающего с композицией наночастиц означает, что клетка млекопитающего и наночастица приведены в состояние физической связи. Способы контакта клеток с внешними объектами *in vivo* и *ex vivo* известны в области

биотехнологии. Например, контакт композиции наночастиц и клетки млекопитающего, присутствующей в организме млекопитающего, может быть осуществлен посредством различных путей введения (например, внутривенного, внутримышечного, внутрикожного и подкожного) и может включать различные количества композиций наночастиц. Кроме того, композиция наночастиц может контактировать больше чем с одной клеткой млекопитающего.

[1059] *Консервативная аминокислотная замена*: "Консервативная аминокислотная замена" является такой заменой, при которой аминокислотный остаток в белковой последовательности заменяют аминокислотным остатком, имеющим схожую боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих схожие боковые цепи, были определены в уровне техники, включая основные боковые цепи (например, лизин, аргинин или гистидин), кислотные боковые цепи (например, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин или цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин или триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан или гистидин). Таким образом, если аминокислота в полипептиде заменена другой аминокислотой из того же семейства боковой цепи, аминокислотная замена считается консервативной. В другом аспекте последовательность аминокислот может быть консервативно заменена структурно подобной последовательностью, которая отличается по порядку и/или составу членов семейства боковой цепи.

[1060] *Неконсервативная аминокислотная замена*: Неконсервативные аминокислотные замены включают такие замены, при которых: (i) остаток, имеющий электроположительную боковую цепь (например, Arg, His или Lys), заменяет или заменяется электроотрицательным остатком (например, Glu или Asp), (ii) гидрофильный остаток (например, Ser или Thr) заменяет или заменяется гидрофобным остатком (например, Ala, Leu, Ile, Phe или Val), (iii) цистеин или пролин заменяет или заменяется любым другим остатком, или (iv) остаток, имеющий большую гидрофобную или ароматическую боковую цепь (например, Val, His, Ile или Trp) заменяет или заменяется остатком, имеющим меньшую боковую цепь (например, Ala или Ser) или не имеющим боковой цепи (например, Gly).

[1061] Другие аминокислотные замены могут быть с легкостью определены средними специалистами. Например, в случае аминокислоты аланина, замена может быть выбрана из любого из D-аланина, глицина, бета-аланина, L-цистеина и D-цистеина. В случае лизина замена может быть любой из D-лизина, аргинина, D-аргинина, гомо-аргинина, метионина, D-метионина, орнитина или D-орнитина. Обычно замены в функционально важных областях, которые, как можно ожидать, вызовут изменения свойств выделенных полипептидов, являются такими заменами, при которых: (i) полярный остаток, например, серин или треонин, заменяет (или заменяется) гидрофобный остаток, например, лейцин, изолейцин, фенилаланин или аланин; (ii) остаток цистеина заменяет (или заменяется) любой другой остаток; (iii) остаток, имеющий электроположительную боковую цепь, например лизин, аргинин или гистидин, заменяет (или заменяется) остаток, имеющий электроотрицательную боковую цепь, например, глутаминовую кислоту или аспарагиновую кислоту; или (iv) остаток, имеющий большую боковую цепь, например, фенилаланин, заменяет (или заменяется) остаток, не имеющим такой боковой цепи, например, глицин. Вероятность того, что одна из предыдущих неконсервативных замен может изменить функциональные свойства белка, также коррелирует с положением

замены относительно функционально важных областей белка: некоторые неконсервативные замены могут, таким образом, оказывать минимальное или не оказывать никакого воздействия на биологические свойства.

[1062] *Консервативный*: При использовании в настоящем документе термин "консервативный" относится к нуклеотидам или аминокислотным остаткам в последовательности полинуклеотида или последовательности полипептида, соответственно, которые встречаются в неизмененном виде в одном и том же положении двух или более сравниваемых последовательностей. Нуклеотидами или аминокислотами, которые являются относительно консервативными, являются такие нуклеотиды или аминокислоты, которые консервативны в более родственных последовательностях, чем нуклеотиды или аминокислоты, появляющиеся в другом месте в последовательностях.

[1063] В некоторых вариантах осуществления две или более последовательности называют "полностью консервативными", если они на 100% идентичны друг другу. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "высококонсервативными", если они идентичны друг другу по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "высококонсервативными", если они идентичны друг другу приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90%, приблизительно 95%, приблизительно 98% или приблизительно на 99%. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "консервативными", если они идентичны друг другу по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления две или более последовательностей называют "консервативными", если они идентичны друг другу приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 98% или приблизительно на 99%. Консервативность последовательности может относиться к полной длине полинуклеотида или полипептида или может относиться к его фрагменту, области или признаку.

[1064] *Контролируемое высвобождение*: При использовании в настоящем документе термин "контролируемой высвобождение" относится к фармацевтической композиции или соединению, который соответствует конкретному профилю высвобождения для получения терапевтического результата.

[1065] *Ковалентное производное*: Термин "ковалентное производное", в отношении полипептидов, включает модификации нативного или исходного белка в результате применения органического белкового или небелкового дериватизирующего реагента и/или посттрансляционных модификаций. Ковалентные модификации обычно вводят в реакции целевых аминокислотных остатков белка с органическим дериватизирующим реагентом, который способен взаимодействовать с отдельными боковыми цепями или концевыми остатками, или при использовании механизмов посттрансляционных модификаций, которые функционируют в выбранных рекомбинантных клетках-хозяевах. Полученные в результате ковалентные производные могут применяться в программах, направленных на идентификацию остатков, важных для биологической активности, для иммуноанализов или для получения антител против белков для иммуноафинной очистки рекомбинантного гликопротеина. Такие модификации известны в данной

области и выполняются без излишних экспериментов.

[1066] *Циклический или циклизированный*: При использовании в настоящем документе термин "цикличный" относится к присутствию замкнутого цикла. Циклические молекулы не должны быть обязательно кольцевыми, они должны быть только соединены с образованием сплошной цепи из субъединиц. Циклические молекулы, такие как рекомбинантная РНК или мРНК согласно настоящему описанию, могут представлять собой одиночные звенья или мультимеры, или могут содержать один или более компонентов комплекса или структуры более высокого порядка.

[1067] *Цитотоксический*: При использовании в настоящем документе "цитотоксический" относится к уничтожению или повреждающему, токсичному или смертельному воздействию на клетку (например, клетку млекопитающего (например, клетку человека)), бактерию, вирус, гриб, простейшее, паразит, прион или их комбинацию.

[1068] *Доставка*: При использовании в настоящем документе термин "доставка" означает предоставление объекта в месте назначения. Например, доставка полинуклеотида субъекту может включать введение субъекту композиции наночастиц, включающей полинуклеотид (например, внутривенным, внутримышечным, внутрикожным или подкожным путем). Введение композиции наночастиц млекопитающему или в клетку млекопитающего может включать контакт одной или более клеток с композицией наночастиц.

[1069] *Средство доставки*: При использовании в настоящем документе "средство доставки" относится к любому веществу, которое облегчает, по меньшей мере частично, доставку полинуклеотида в целевые клетки *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo*.

[1070] Дестабилизированный: При использовании в настоящем документе термин "дестабилизированный", "дестабилизировать" или "дестабилизирующая область" означают область или молекулу, которая является менее стабильной по сравнению с исходной формой, формой дикого типа или нативной формой той же области или молекулы.

[1071] *Детектируемая метка*: При использовании в настоящем документе "детектируемая метка" относится к одному или более маркерам, сигналам или группам, которые присоединены, введены или связаны с другим объектом, который можно легко обнаружить с помощью способов, известных в уровне техники, включающих рентгенографию, флуоресценцию, хемилюминесценцию, ферментативную активность, оптическую плотность и т.п. Детектируемые метки включают радиоизотопы, флуорофоры, хромофоры, ферменты, красители, ионы металлов, лиганды, такие как биотин, авидин, стрептавидин и гаптены, квантовые точки и т.п. Детектируемые метки могут быть помещены в любое положение пептидов или белков, раскрытых в настоящем документе. Они могут присутствовать в аминокислотах, пептидах или белках, или могут быть расположены на N- или С-конце.

[1072] *Диастереомер*: При использовании в настоящем документе термин "диастереомер" означает стереоизомеры, которые не являются зеркальным отражением друг друга и не могут быть наложены друг на друга.

[1073] *Расщепление*: При использовании в настоящем документе термин "расщепление" означает разделение на более мелкие фрагменты или компоненты. В случае полипептидов или белков, расщепление приводит к получению пептидов.

[1074] *Дистальный*: При использовании в настоящем документе термин "дистальный" означает расположенный на удалении от центра или от точки, или области, представляющей интерес.

[1075] *Домен*: При использовании в настоящем документе, в отношении полипептидов, термин "домен" относится к мотиву полипептида, обладающему одной или более идентифицируемыми структурными или функциональными особенностями или свойствами (например, обладает связывающей способностью, служит участком белок-белковых взаимодействий).

[1076] *Схема введения*: При использовании в настоящем документе "схема введения" является схемой применения или определяемой врачом схемой лечения, профилактики или паллиативной терапии.

[1077] *Эффективное количество*: При использовании в настоящем документе термин "эффективное количество" средства является таким количеством, которое является достаточным для получения предпочтительных или требуемых результатов, например, клинических результатов, и, таким образом, "эффективное количество" зависит от контекста, в котором оно применяется. Например, в контексте введения средства для лечения недостаточности белка (например, недостаточности IL12), эффективное количество средства является, например, количеством мРНК, экспрессирующей достаточно PBGF, чтобы облегчить, уменьшить, устранить или предотвратить симптомы, связанные с недостаточностью IL12, по сравнению с тяжестью симптома, наблюдаемой без введения средства. Термин "эффективное количество" может использоваться попеременно с "эффективной дозой", "терапевтически эффективным количеством" или "терапевтически эффективной дозой".

[1078] *Энантиомер*: При использовании в настоящем документе термин "энантиомер" означает каждую отдельную оптически активную форму соединения согласно описанию, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (согласно определению с помощью методов, стандартных в данной области) по меньшей мере 80% (т.е. по меньшей мере 90% одного энантиомера и не больше 10% другого энантиомера), по меньшей мере 90% или по меньшей мере 98%.

[1079] *Инкапсулировать*: При использовании в настоящем документе термин "инкапсулировать" означает заключать, окружать или изолировать.

[1080] *Эффективность инкапсулирования*: При использовании в настоящем документе "эффективность инкапсулирования" относится к количеству полинуклеотида, которое становится частью композиции наночастиц, по сравнению с исходным общим количеством полинуклеотида, используемым при получении композиции наночастиц. Например, если 97 мг полинуклеотида инкапсулированы в композиции наночастиц из в общей сложности 100 мг полинуклеотида, первоначально введенного в композицию, эффективность инкапсулирования может быть указана как 97%. При использовании в настоящем документе "инкапсулирование" может относиться к полному, существенному или частичному заключению, включению, окружению или изолированию.

[1081] *Кодируемый сигнал протеолиза белка*: При использовании в настоящем документе "кодируемый сигнал протеолиза белка" относится к нуклеотидной последовательности, которая кодирует сигнал протеолиза.

[1082] *Сконструированный*: При использовании в настоящем документе, варианты осуществления согласно настоящему описанию являются "сконструированными", если они созданы с признаком или свойством, структурным или химическим, которое отличается от исходной, дикого типа или нативной молекулы.

[1083] *Улучшенная доставка*: При использовании в настоящем документе термин "улучшенная доставка" означает доставку большего количества (например, по меньшей мере в 1,5 раза больше, по меньшей мере в 2 раза больше, по меньшей мере в 3 раза больше, по меньшей мере в 4 раза больше, по меньшей мере в 5 раз больше, по меньшей

мере в 6 раз больше, по меньшей мере в 7 раз больше, по меньшей мере в 8 раз больше, по меньшей мере в 9 раз больше, по меньшей мере в 10 раз больше) полинуклеотида наночастицей в целевую ткань, представляющую интерес (например, печень млекопитающего), по сравнению с уровнем доставки полинуклеотида контрольной наночастицей в целевую ткань, представляющую интерес (например, MC3, KC2 или DLinDMA). Уровень доставки наночастицы в конкретную ткань может быть измерен путем сравнения количества белка, продуцируемого в ткани, с весом указанной ткани, сравнения количества полинуклеотида в ткани с весом указанной ткани, сравнения количества белка, продуцируемого в ткани, с количеством суммарного белка в указанной ткани или сравнения количества полинуклеотида в ткани с общим количеством полинуклеотидов в указанной ткани. Следует понимать, что улучшенную доставку наночастицы в целевую ткань не нужно определять у субъекта, подвергаемого лечению, это можно определить на модельном объекте, таком как модель на животных (например, модель на крысах).

[1084] *Экзосома*: При использовании в настоящем документе "экзосома" представляет собой везикулу, секретируемую клетками млекопитающих, или комплекс, участвующий в деградации РНК.

[1085] *Экспрессия*: При использовании в настоящем документе "экспрессия" последовательности нуклеиновой кислоты относится к одному или более следующим событиям: (1) продукция мРНК матрицы с последовательности ДНК (например, в ходе транскрипции); (2) процессинг мРНК транскрипта (например, в ходе сплайсинга, редактирования, формирования 5'-кэпа и/или 3'-концевого процессинга); (3) трансляция мРНК в полипептид или белок; и (4) посттрансляционная модификация полипептида или белка.

[1086] *Ex vivo*: При использовании в настоящем документе термин "*ex vivo*" относится к событиям, которые происходят вне организма (например, животного, растения или микроорганизма, или их клетки или ткани). События *ex vivo* могут происходить в среде, минимально измененной по сравнению с природной средой (например, *in vivo*).

[1087] *Признак*: При использовании в настоящем документе "признак" относится к особенности, свойству или отличительному элементу. Применительно к полипептидам, "признаки" определяются как различные, основанные на аминокислотной последовательности компоненты молекулы. Признаки полипептидов, кодируемых полинуклеотидами согласно настоящему описанию, включают поверхностные проявления, локальную конформационную форму, складки, петли, полупетли, домены, полудомены, сайты, концы или их любую комбинацию.

[1088] *Лекарственная форма*: При использовании в настоящем документе "лекарственная форма" включает, по меньшей мере, полинуклеотид и одно или более из носителя, вспомогательного вещества и средства доставки.

[1089] *Фрагмент*: "Фрагмент" при использовании в настоящем документе относится к части. Например, фрагменты белков могут включать полипептиды, полученные при расщеплении полноразмерного белка, выделенного из культивируемых клеток. В некоторых вариантах осуществления фрагмент представляет собой субпоследовательности полноразмерного белка (например, IL12), в которых были удалены N-концевые и/или C-концевые, и/или внутренние субпоследовательности. В некоторых предпочтительных аспектах согласно настоящему описанию фрагменты белка согласно настоящему описанию являются функциональными фрагментами.

[1090] *Функциональный*: При использовании в настоящем документе "функциональная" биологическая молекула является биологической молекулой в форме,

в которой она проявляет свойство и/или активность, которые являются для нее характерными. Таким образом функциональный фрагмент полинуклеотида согласно настоящему описанию является полинуклеотидом, способным к экспрессии функционального фрагмента IL12. При использовании в настоящем документе функциональный фрагмент IL12 относится к фрагменту IL12 дикого типа (т.е. фрагменту любой из его природных изоформ) или его мутанту или варианту, где фрагмент сохраняет по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% биологической активности соответствующего полноразмерного белка.

[1091] *Вспомогательный липид*: При использовании в настоящем документе, термин "вспомогательный липид" относится к соединению или молекуле, которая включает липидную группу (для включения в липидный слой, например, липидный бислой) и полярную группу (для взаимодействия с физиологическим раствором на поверхности липидного слоя). Как правило, вспомогательным липидом является фосфолипид. Функция вспомогательного липида заключается в "дополнении" аминолипида и увеличении фузогенности бислоя и/или облегчении выхода из эндосомы, например, нуклеиновой кислоты, доставляемой в клетки. Также предполагают, что вспомогательные липиды являются ключевым структурным компонентом на поверхности ЛНЧ.

[1092] *Гомология*: При использовании в настоящем документе термин "гомология" относится к общей степени родства между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновых кислот (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. Обычно термин "гомология" подразумевает эволюционное родство между двумя молекулами. Таким образом, две молекулы, которые являются гомологичными, будут иметь общего эволюционного предка. В рамках настоящего описания термин гомология охватывает идентичность и подобие.

[1093] В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются "гомологичными" друг другу, если по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% мономеров в молекуле идентичны (являются точно таким же мономером) или подобны (являются консервативными заменами). Термин "гомологичный" обязательно относится к сравнению по меньшей мере двух последовательностей (полинуклеотидных или полипептидных последовательностей).

[1094] *Идентичность*: При использовании в настоящем документе термин "идентичность" относится к полному сохранению мономеров между полимерными молекулами, например, между полинуклеотидными молекулами (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. Вычисление процента идентичности двух полинуклеотидных последовательностей, например, может быть выполнено путем выравнивания двух последовательностей в целях оптимального сравнения (например, пропуски могут быть введены в первую и/или вторую последовательности нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, при этом

неидентичные последовательности можно исключить в целях сравнения). В некоторых вариантах осуществления длина последовательности, выровненной в целях сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% от длины референсной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих положениях нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занимает такой же нуклеотид, что и в соответствующем положении во второй последовательности, то молекулы являются идентичными в данном положении. Процент идентичности двух последовательностей является функцией количества идентичных положений в двух последовательностях, с учетом количества пропусков и длины каждого пропуска, которые требуется ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности двух последовательностей может быть выполнено с применением математического алгоритма. При сравнении ДНК и РНК, тимин (T) и урацил (U) можно считать эквивалентными.

[1095] Подходящие программы доступны из различных источников и предназначены для выравнивания как белковых, так и нуклеотидных последовательностей. Одной из подходящих программ для определения процента идентичности последовательностей является bl2seq, часть пакета BLAST программы, доступной на веб-сайте BLAST Национального центра биотехнологической информации США (blast.ncbi.nlm.nih.gov). Bl2seq выполняет сравнение двух последовательностей при использовании алгоритма BLASTN или BLASTP. BLASTN используется для сравнения последовательностей нуклеиновых кислот, тогда как BLASTP используется для сравнения аминокислотных последовательностей. Другие подходящие программы включают, например, Needle, Stretcher, Water или Matcher, часть пакета биоинформационных программ EMBOSS, и также доступны на сервере Европейского института биоинформатики (EBI) по адресу www.ebi.ac.uk/Tools/psa.

[1096] Выравнивания последовательностей могут быть выполнены при использовании методов, известных в уровне техники, таких как MAFFT, Clustal (ClustalW, Clustal X или Clustal Omega), MUSCLE и т.д.

[1097] Различные области в одной целевой последовательности полинуклеотида или полипептида, которая выравнивается с референсной последовательностью полинуклеотида или полипептида, могут обладать своим собственным процентом идентичности последовательности. Следует отметить, что значение процента идентичности последовательности округляют до десятых. Например, 80,11, 80,12, 80,13 и 80,14 округляют в меньшую сторону до 80,1, тогда как 80,15, 80,16, 80,17, 80,18 и 80,19 округляют до 80,2. Также необходимо отметить, что значение длины всегда будет целым числом.

[1098] В некоторых аспектах процент идентичности "%ID" первой аминокислотной последовательности (или последовательности нуклеиновой кислоты) со второй аминокислотной последовательностью (или последовательностью нуклеиновой кислоты) вычисляют как %ID=100×(Y/Z), где Y является количеством аминокислотных остатков (или нуклеиновых оснований), оцениваемых как идентичные совпадения при выравнивании первой и второй последовательностей (при выравнивании методом визуального контроля или с помощью конкретной программы выравнивания последовательностей), и Z является общим количеством остатков во второй последовательности. Если длина первой последовательности превышает длину второй последовательности, процент идентичности первой последовательности по отношению

ко второй последовательности будет выше, чем процент идентичности второй последовательности по отношению к первой последовательности.

[1099] Специалисту в данной области будет очевидно, что проведение выравнивания последовательностей для вычисления процента идентичности последовательностей не ограничено двойными сравнениями между последовательностями, которые исключительно основываются на данных первичной последовательности. Также необходимо понимать, что выравнивания последовательностей могут быть выполнены при объединении данных последовательности с данными из неоднородных источников, таких как структурные данные (например, кристаллографические структуры белков), функциональные данные (например, положение мутаций) или филогенетические данные. Подходящей программой, которая объединяет неоднородные данные с получением множественного выравнивания последовательностей, является программа T-Coffee, доступная на сайте www.tcoffee.org и альтернативно доступная, например, в EBI. Также следует понимать, что окончательное выравнивание, используемое для вычисления процента идентичности последовательностей, можно проверять автоматически или вручную.

[1100] *Иммунный ответ*: Термин "иммунный ответ" относится к действию, например, лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток, фагоцитарных клеток, гранулоцитов и растворимых макромолекул, вырабатываемых вышеуказанными клетками или печенью (в том числе антител, цитокинов и комплемента), которое приводит к селективному повреждению, разрушению или выведению из человеческого тела инвазивных патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковыми клетками или, в случаях аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных человеческих клеток или тканей. В некоторых случаях введение наночастицы, включающей липидный компонент и инкапсулированное терапевтическое средство, может вызывать иммунный ответ, который может быть вызван: (i) инкапсулированным терапевтическим средством (например, мРНК), (ii) продуктом экспрессии такого инкапсулированного терапевтического средства (например, полипептидом, кодируемым мРНК), (iii) липидным компонентом наночастицы или (iv) их комбинацией.

[1101] *Воспалительная реакция*: "Воспалительная реакция" относится к иммунным реакциям, включающим специфичные и неспецифичные системы защиты. Реакцией специфичной системы защиты является реакция специфичной иммунной системы на антиген. Примеры реакций специфичной системы защиты включают гуморальные иммунные ответы. Реакцией неспецифичной системы защиты является воспалительная реакция, опосредованная лейкоцитами, обычно неспособными обладать иммунологической памятью, например, макрофагами, эозинофилами и нейтрофилами. В некоторых аспектах иммунный ответ включает секрецию воспалительных цитокинов, приводящую к повышенным уровням воспалительных цитокинов.

[1102] *Воспалительные цитокины*: Термин "воспалительный цитокин" относится к цитокинам, которые повышены при воспалительной реакции. Примеры воспалительных цитокинов включают интерлейкин-6 (IL-6), CXCL1 (хемокин (C-X-C мотив)-лиганд 1; также известный как GROα, интерферон-γ (IFNγ), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерферон γ-индуцированный белок 10 (IP-10) или гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Термин воспалительные цитокины включает также другие цитокины, связанные с воспалительными реакциями, известные в уровне техники, например, интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-12 (IL12), интерлейкин-13 (Il-13), интерферон α (IFN-α) и т.д.

[1103] *In vitro*: При использовании в настоящем документе, термин "*in vitro*" относится

к событиям, которые происходят в искусственной среде, например, в пробирке или реакционном сосуде, в культуре клеток, в чашке Петри и т.д., но не в организме (например, животном, растении или микроорганизме).

[1104] *In vivo*: При использовании в настоящем документе, термин "*in vivo*" относится к событиям, которые происходят в организме (например, животном, растении или микроорганизме, или их клетке или ткани).

[1105] *Инсерционные и делеционные варианты*: "Инсерционные варианты", в отношении полипептидов, являются вариантами, в которых одна или более аминокислот вставлены в непосредственной близости от аминокислоты в определенном положении в нативной или исходной последовательности. "В непосредственной близости" от аминокислоты означает связанный с функциональной альфа-карбоксильной или альфа-аминогруппой аминокислоты. "Делеционные варианты", в отношении полипептидов, являются вариантами, в которых одна или более аминокислот удалены в нативной или исходной аминокислотной последовательности. Обычно в делеционных вариантах одна или более аминокислот удалены в конкретной области молекулы.

[1106] *Интактный*: При использовании в настоящем документе применительно к полипептиду термин "интактный" означает сохранение аминокислоты, соответствующей белку дикого типа, например, без мутации или замены аминокислоты дикого типа. С другой стороны, в отношении нуклеиновой кислоты термин "интактный" означает сохранение нуклеинового основания, соответствующего нуклеиновой кислоте дикого типа, например, без мутации или замены нуклеинового основания дикого типа.

[1107] *Ионизируемый аминолипид*: Термин "ионизируемый аминолипид" включает такие липиды, которые содержат одну, две, три или более цепей жирных кислот или жирных алкилов и pH-титруемую концевую аминогруппу (например, концевую алкиламино или диалкиламиногруппу). Ионизируемый аминолипид, как правило, протонирован (т.е. положительно заряжен) при pH ниже pKa концевой аминогруппы и по существу незаряжен при pH выше pKa. Такие ионизируемые аминолипиды включают, без ограничения перечисленными, DLin-MC3-DMA (MC3) и (13Z,165Z)-N,N-диметил-3-нонилдокоза-13-16-диен-1-амин (L608).

[1108] *Выделенный*: При использовании в настоящем документе термин "выделенный" относится к веществу или молекуле, которые были отделены по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми они ассоциированы (в природе или в экспериментальных условиях). Выделенные вещества (например, полинуклеотиды или полипептиды) могут обладать различными уровнями чистоты в отношении веществ, от которых они были отделены. Выделенные вещества и/или молекулы могут быть отделены по меньшей мере от приблизительно 10%, от приблизительно 20%, от приблизительно 30%, от приблизительно 40%, от приблизительно 50%, от приблизительно 60%, от приблизительно 70%, от приблизительно 80%, от приблизительно 90% или более других компонентов, с которыми они были изначально ассоциированы. В некоторых вариантах осуществления выделенные вещества являются чистыми более чем на приблизительно 80%, на приблизительно 85%, на приблизительно 90%, на приблизительно 91%, на приблизительно 92%, на приблизительно 93%, на приблизительно 94%, на приблизительно 95%, на приблизительно 96%, на приблизительно 97%, на приблизительно 98%, на приблизительно 99% или более чем на приблизительно 99%. При использовании в настоящем описании вещество является "чистым", если оно по существу не содержит других компонентов.

[1109] *По существу выделенный*: Под "по существу выделенным" подразумевается соединение, которое по существу отделено от окружения, в котором оно образовалось

или было обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением согласно настоящему описанию. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по весу соединения согласно настоящему описанию или его соли.

[1110] Полинуклеотид, вектор, полипептид, клетка или любая композиция, раскрытые в настоящем документе, которые "выделены", являются полинуклеотидом, вектором, полипептидом, клеткой или композицией, которые находятся в форме, не существующей в природе. Выделенные полинуклеотиды, векторы, полипептиды или композиции включают такие, которые были очищены до такой степени, что они больше не находятся в форме, в которой они существуют в природе. В некоторых аспектах полинуклеотид, вектор, полипептид или композиция, которые являются выделенными, являются по существу чистыми.

[1111] *Изомер*: При использовании в настоящем документе термин "изомер" означает любой таутомер, стереоизомер, энантиомер или диастереомер любого соединения согласно описанию. Следует отметить, что соединения согласно описанию могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, таким образом, существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры двойной связи (т.е. геометрические E/Z изомеры) или диастереомеры (например, энантиомеры (т.е. (+) или (-)) или цис/транс изомеры). В соответствии с настоящим описанием химические структуры, представленные в настоящем документе, и, таким образом, соединения согласно описанию охватывают все соответствующие стереоизомеры, то есть как в стереохимически чистой форме (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые), так и в виде энантиомерных и стереоизомерных смесей, например, рацематов. Энантиомерные и стереоизомерные смеси соединений согласно описанию обычно могут быть разделены на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры с помощью хорошо известных методов, таких как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде комплекса хиральной соли или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и стереоизомеры также могут быть получены из стереомерно или энантиомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов с помощью хорошо известных методов асимметрического синтеза.

[1112] *Линкер*: При использовании в настоящем документе "линкер" (включая субъединичный линкер и гетерологичный полипептидный линкер, как указано в настоящем документе) относится к группе атомов, например 10-1000 атомов, и может состоять из атомов или групп, таких как, без ограничения перечисленными, углерод, амино, алкиламино, кислород, сера, сульфоксид, сульфонил, карбонил и имин. Линкер может быть присоединен к модифицированному нуклеозиду или нуклеотиду на нуклеиновом основании или сахарной группе на первом конце, и с полезной нагрузкой, например, детектируемым или терапевтическим средством, на втором конце. Линкер может иметь достаточную длину, чтобы он не препятствовал введению в последовательность нуклеиновой кислоты. Линкер может применяться для любой подходящей цели, например, для образования мультимеров полинуклеотида (например, посредством связывания двух или более молекул химерных полинуклеотидов или полинуклеотидов IVT) или конъюгатов полинуклеотидов, а также для введения полезной

нагрузки, как раскрыто в настоящем документе. Примеры химических групп, которые могут быть включены в линкер, включают, без ограничения перечисленными, алкил, алкенил, алкинил, амидо, амино, эфир, тиоэфир, сложный эфир, алкилен, гетероалкилен, арил или гетероциклил, каждая из которых необязательно может быть замещена, как описано в настоящем документе. Примеры линкеров включают, без ограничения перечисленными, ненасыщенные алканы, полиэтиленгликоли (например, мономерные звенья этилен или пропиленгликоля, такие как диэтиленгликоль, дипропиленгликоль, триэтиленгликоль, трипропиленгликоль, тетраэтиленгликоль или тетрапропиленгликоль) и полимеры декстрана, а также их производные. Другие примеры включают, без ограничения перечисленными, расщепляемые группы в линкере, такие как, например, дисульфидную связь (-S-S-) или азосвязь (-N=N-), которые могут быть расщеплены при использовании восстановителя или фотолиза. Неограничивающие примеры селективно расщепляемой связи включают амидную связь, которая может быть расщеплена, например, при использовании трис(2-карбоксиэтил)фосфина (TCEP) или других восстановителей и/или фотолиза, а также эфирную связь, которая может быть расщеплена, например, при кислотном или основном гидролизе.

[1113] *Способы введения*: При использовании в настоящем документе "способы введения" могут включать внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, подкожный или другие способы доставки композиции субъекту. Способ введения может быть выбран для направленной доставки (например, специфичной доставки) в определенную область или систему тела.

[1114] *Модифицированный*: При использовании в настоящем документе "модифицированный" относится к измененному состоянию или структуре молекулы согласно описанию. Молекулы могут быть модифицированы множеством способов, в том числе химически, структурно и функционально. В одном варианте осуществления молекулы мРНК согласно настоящему описанию модифицированы посредством введения неприродных нуклеозидов и/или нуклеотидов, например, как в отношении природных рибонуклеотидов A, U, G и C. Неканонические нуклеотиды, такие как кэп-структуры, не считаются "модифицированными", хотя они отличаются от химической структуры рибонуклеотидов A, C, G, U.

[1115] *Слизь*: При использовании в настоящем документе "слизь" относится к природному веществу, которое является вязким и содержит муциновые гликопротеины.

[1116] *Композиция наночастиц*: При использовании в настоящем документе "композиция наночастиц" является композицией, включающей один или более липидов. Композиции наночастиц, как правило, имеют размер частиц порядка нескольких микрометров или меньше и могут включать липидный бислой. Композиции наночастиц включают липидные наночастицы (ЛНЧ), липосомы (например, липидные везикулы) и липоплексы. Например, композиция наночастиц может быть липосомой, имеющей липидный бислой, диаметром 500 нм или меньше.

[1117] *Природный*: При использовании в настоящем документе "природный" означает существующий в природе без искусственной помощи.

[1118] *Не относящееся к человеку позвоночное*: При использовании в настоящем документе, "не относящееся к человеку позвоночное" включает всех позвоночных за исключением *Homo sapiens*, включая дикие и одомашненные виды. Примеры не относящихся к человеку позвоночных включают, без ограничения перечисленными, млекопитающих, таких как альпака, бантенг, бизон, верблюд, кошка, рогатый скот, олень, собака, осел, гаял, коза, морская свинка, лошадь, лама, мул, свинья, кролик, северный олень, овца, азиатский буйвол и як.

[1119] *Последовательность нуклеиновой кислоты*: Термины "последовательность нуклеиновой кислоты", "нуклеотидная последовательность" или "полинуклеотидная последовательность" используются попеременно и относятся к непрерывной последовательности нуклеиновой кислоты. Последовательность может быть одноцепочечной или двухцепочечной ДНК или РНК, например, мРНК.

[1120] Термин "нуклеиновая кислота", в своем наиболее широком смысле, включает любое соединение и/или вещество, которое включает полимер из нуклеотидов. Такие полимеры часто называют полинуклеотидами. Примеры нуклеиновых кислот или полинуклеотидов согласно настоящему описанию включают, без ограничения перечисленными, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), треозонуклеиновые кислоты (ТНК), гликольнуклеиновые кислоты (ГНК), пептиднуклеиновые кислоты (ПНК), запертые нуклеиновые кислоты (LNA, в том числе LNA, имеющие β-D-рибо конфигурацию, α-LNA, имеющие α-L-рибо конфигурацию (диастереомер LNA), 2'-амино-LNA, имеющие 2'-амино функционализацию, и 2'-амино-α-LNA, имеющие 2'-амино функционализацию), этилен-нуклеиновые кислоты (ЭНК), циклогексенил-нуклеиновые кислоты (CeNA) или их гибриды или комбинации.

[1121] Фраза "кодирующая нуклеотидная последовательность" относится к кодирующей последовательности нуклеиновой кислоты (например, молекуле мРНК или ДНК), которая кодирует полипептид. Кодирующая последовательность может дополнительно включать инициирующий и терминирующий сигналы, функционально связанные с регуляторными элементами, включающими промотор и сигнал полиаденилирования, способные направлять экспрессию в клетках человека или млекопитающего, которым вводят нуклеиновую кислоту. Кодирующая последовательность может дополнительно включать последовательности, которые кодируют сигнальные пептиды.

[1122] *Нецелевой*: При использовании в настоящем документе "нецелевой" относится к любому непреднамеренному воздействию на одну или более мишеней, генов или клеточных транскриптов.

[1123] *Открытая рамка считывания*: При использовании в настоящем документе "открытая рамка считывания" или "ORF" относится к последовательности, которая не содержит стоп-кодон в данной рамке считывания.

[1124] *Функционально связанный*: При использовании в настоящем документе фраза "функционально связанный" относится к функциональной связи между двумя или более молекулами, конструкциями, транскриптами, объектами, группами и т.п.

[1125] *Необязательно замещенный*: В настоящем документе фраза формы "необязательно замещенный X" (например, необязательно замещенный алкил) должна быть эквивалентна фразе "X, где X необязательно замещен" (например, "алкил, где указанный алкил необязательно замещен"). Данная фраза не должна означать, что признак "X" (например, алкил) как таковой является необязательным.

[1126] *Часть*: При использовании в настоящем документе, "часть" или "область" полинуклеотида определена как любая часть полинуклеотида, которая меньше, чем полная длина полинуклеотида.

[1127] *Пациент*: При использовании в настоящем документе "пациент" относится к субъекту, который может искать или нуждаться в лечении, требует лечения, проходит лечение, будет проходить лечение, или к субъекту, который находится под наблюдением квалифицированного специалиста по конкретному заболеванию или состоянию.

[1128] *Фармацевтически приемлемый*: Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе в отношении таких соединений, материалов,

композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримо с разумным отношением выгоды/риска.

[1129] *Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества*: Фраза "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" при использовании в настоящем документе относится к любому компоненту за исключением соединений, описанных в настоящем документе (например, к разбавителю, способному суспендировать или растворять действующее соединение), который является по существу нетоксичным и не вызывает воспаление у пациента. Вспомогательные вещества могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, улучшающие прессование добавки, разрыхлители, красители (красящие вещества), смягчающие вещества, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразующие вещества или покрытия, вкусовые добавки, ароматизаторы, скользящие вещества (вещества, улучшающие сыпучесть), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие вещества, подсластители и гидратную воду. Примеры вспомогательных веществ включают, без ограничения перечисленными: бутилгидрокситолуол (BHT), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий крахмалгликолят, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин A, витамин E, витамин C и ксилит.

[1130] *Фармацевтически приемлемые соли*: Настоящее описание также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. При использовании в настоящем документе "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующей кислотной или основной группы в соответствующую форму соли (например, в реакции группы свободного основания с подходящей органической кислотой). Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения перечисленными, соли неорганических или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Типичные соли присоединения кислоты включают такие соли, как ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, биглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п., а также нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония

и аминов, в том числе, без ограничений, аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и т.п. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему описанию включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, полученные, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему описанию могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с применением стандартных химических методов. Как правило, такие соли могут быть получены в реакции форм свободной кислоты или основания указанных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси; обычно используются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей можно найти в изданиях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, and Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977), каждое из которых полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

[1131] *Фармацевтически приемлемый сольват*: Термин "фармацевтически приемлемый сольват" при использовании в настоящем документе означает соединение согласно описанию, в котором молекулы подходящего растворителя включены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель является физиологически допустимым в вводимой дозе. Например, сольваты могут быть получены при кристаллизации, перекристаллизации или осаждении из раствора, который включает органические растворители, воду или их смесь. Примерами подходящих растворителей являются этанол, вода (например, моно-, ди- и тригидраты), N-метилпирролидинон (NMP), диметилсульфоксид (ДМСО), N,N'-диметилформамид (ДМФА), N,N'-диметилацетамид (ДМА), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMEU), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-(1H)-пиримидинон (DMPU), ацетонитрил (ACN), пропиленгликоль, этилацетат, бензиловый спирт, 2-пирролидон, бензилбензоат и т.п. Если растворителем является вода, сольват называется "гидратом".

[1132] *Фармакокинетический*: При использовании в настоящем документе "фармакокинетический" относится к любому одному или более свойствам молекулы или соединения, которые относятся к определению поведения веществ, вводимых в живой организм. Фармакокинетика подразделяется на несколько областей, включающих степень и скорость абсорбции, распределение, метаболизм и экскрецию. Эти процессы часто называют аббревиатурой ADME, где: (A) абсорбция, является процессом попадания вещества в кровоток; (P) распределение, является дисперсией или распространением веществ в жидкостях и тканях тела; (M) метаболизм (или биотрансформация), является необратимым превращением исходного соединения в продукты-метаболиты; и (Э) экскреция (или элиминация), относится к выведению веществ из организма. В редких случаях некоторые лекарственные средства необратимо накапливаются в ткани тела.

[1133] *Физико-химический*: При использовании в настоящем документе "физико-химический" означает или относится к физическому и/или химическому свойству.

[1134] *Полинуклеотид*: Термин "полинуклеотид" при использовании в настоящем документе относится к полимерам нуклеотидов любой длины, включая рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, их аналоги или их смеси. Данный термин относится к первичной структуре молекулы. Таким образом, термин включает трех-, двух- и одноцепочечную

дезоксирибонуклеиновую кислоту ("ДНК"), а также трех-, двух- и одноцепочечную рибонуклеиновую кислоту ("РНК"). Он также включает модифицированные, например путем алкилирования и/или кэпирования, и немодифицированные формы полинуклеотида. В частности, термин "полинуклеотид" включает полидезоксирибонуклеотиды (содержащие 2-дезокси-D-рибозу), полирибонуклеотиды (содержащие D-рибозу), включая тРНК, рРНК, шРНК, миРНК и мРНК, сплайсированные или несплайсированные, любой другой тип полинуклеотида, который является N- или С-гликозидом пуринового или пиримидинового основания, и другие полимеры, содержащих ненуклеотидные скелеты, например, полиамидные (например, пептиднуклеиновые кислоты "ПНК") и полиморфолино полимеры, а также другие синтетические сиквенс-специфические полимеры нуклеиновых кислот, при условии, что такие полимеры содержат нуклеиновые основания в конфигурации, которая допускает спаривание оснований и стэкинг оснований, как в ДНК и РНК. В определенных аспектах полинуклеотид включает мРНК. В другом аспекте мРНК является синтетической мРНК. В некоторых аспектах синтетическая мРНК включает по меньшей мере одно неприродное нуклеиновое основание. В некоторых аспектах все нуклеиновые основания определенного класса были заменены неприродными нуклеиновыми основаниями (например, все уридины в полинуклеотиде, раскрытом в настоящем документе, могут быть заменены неприродным нуклеиновым основанием, например, 5-метоксиуридином). В некоторых аспектах полинуклеотид (например, синтетическая РНК или синтетическая ДНК) включает только природные нуклеиновые основания, т.е. А (аденозин), G (гуанозин), С (цитидин) и Т (тимидин) в случае синтетической ДНК, или А, С, G и U (уридин) в случае синтетической РНК.

[1135] Специалисту будет известно, что основания Т в картах кодонов, раскрытых в настоящем документе, присутствуют в ДНК, тогда как основания Т будут заменены основаниями U в соответствующих РНК. Например, в кодон-нуклеотидной последовательности, раскрытой в настоящем документе в форме ДНК, например, векторе или матрице для трансляции *in vitro* (IVT), основания Т будут транскрибироваться в основания U в его соответствующей транскрибированной мРНК. В этом отношении обе кодон-оптимизированных последовательности ДНК (содержащие Т) и их соответствующие последовательности мРНК (содержащие U) считаются кодоном-оптимизированной нуклеотидной последовательностью согласно настоящему описанию. Специалисту также будет очевидно, что эквивалентные карты кодонов могут быть получены при замене одного или более оснований неприродными основаниями. Таким образом, например, кодон ТТС (карта ДНК) будет соответствовать кодону UUC (карта РНК), который в свою очередь будет соответствовать кодону ΨΨС (карта РНК, в которой U заменен псевдоуридином).

[1136] Стандартные пары оснований А-Т и G-C образуются при условиях, которые позволяют образовываться водородным связям между N3-H и C4-окси тимидина и N1 и C6-NH2, соответственно, аденозина, и между C2-окси, N3 и C4-NH2 цитидина и C2-NH2, N'-H и C6-окси, соответственно, гуанозина. Таким образом, например, гуанозин (2-амино-6-окси-9-β-D-рибофуранозил-пурин) может быть модифицирован с образованием изогуанозина (2-окси-6-амино-9-β-D-рибофуранозил-пурина). Такая модификация приводит к нуклеозидному основанию, которое не будет эффективно образовывать стандартную пару оснований с цитозином. Однако модификация цитозина (1-β-D-рибофуранозил-2-окси-4-амино-пиримидина) с образованием изоцитозина (1-β-D-рибофуранозил-2-амино-4-окси-пиримидина) приводит к модифицированному нуклеотиду, который не будет эффективно образовывать пару оснований с гуанозином,

но сможет образовывать пару оснований с изогуанозином (патент США 5,681,702 за авторством Collins et al.). Изоцитозин можно приобрести в Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.); изоцитидин может быть получен способом, описанным в публикации Switzer et al. (1993) Biochemistry 32:10489-10496 и источниках, цитируемых в ней; 2'-дезокси-5-метил-изоцитидин может быть получен способом, описанным в Tor et al., 1993, J. Am. Chem. Soc. 115:4461-4467 и источниках, цитируемых там; и изогуаниновые нуклеотиды могут быть получены при использовании способа, описанного в Switzer et al., 1993, выше, и Mantsch et al., 1993, Biochem. 14:5593-5601, или способа, описанного в патенте США 5,780,610 (Collins et al.). Другие неприродные пары оснований можно синтезировать способом, описанным в Piccirilli et al., 1990, Nature 343:33-37, для синтеза 2,6-диаминопиримидина и комплементарного ему (1-этилпиразоло-[4,3]пиримидин-5,7-(4H,6H)-диона. Известны другие подобные модифицированные нуклеотидные звенья, которые образуют уникальные пары оснований, такие как описанные в Leach et al. (1992) J. Am. Chem. Soc. 114:3675-3683 и Switzer et al., выше.

[1137] *Полипептид*: Термины "полипептид", "пептид" и "белок" используются в настоящем документе попеременно для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Полимер может включать модифицированные аминокислоты. Термины также охватывают полимер из аминокислот, который был модифицирован в природе или в результате вмешательства; например, образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любой другой манипуляции или модификации, такой как конъюгирование с метящим компонентом. Также в рамки определения включены, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислот (включающих, например, неприродные аминокислоты, такие как гомоцистеин, орнитин, п-ацетилфенилаланин, D-аминокислоты и креатин), а также другие модификации, известные в уровне техники.

[1138] Данный термин при использовании в настоящем документе относится к белкам, полипептидам и пептидам любого размера, структуры или функции. Полипептиды включают кодируемые продукты полинуклеотида, природные полипептиды, синтетические полипептиды, гомологи, ортологи, паралоги, фрагменты и другие эквиваленты, варианты и аналоги указанных выше. Полипептид может быть мономером или может быть мультимолекулярным комплексом, таким как димер, тример или тетрамер. Они также могут включать одноцепочечные или многоцепочечные полипептиды. Обычно дисульфидные связи присутствуют в многоцепочечных полипептидах. Термин полипептид также может относиться к полимерам из аминокислот, в которых одна или более аминокислотных остатков являются искусственным химическим аналогом соответствующей природной аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления "пептид" может иметь длину меньше или равную 50 аминокислотам, например, длину приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот.

[1139] *Вариант полипептида*: При использовании в настоящем документе термин "вариант полипептида" относится к молекулам, которые отличаются по своей аминокислотной последовательности от нативной или референсной последовательности. Варианты аминокислотных последовательностей могут включать замены, делеции и/или вставки в определенных положениях в аминокислотной последовательности по сравнению с нативной или референсной последовательностью. Обычно варианты будут обладать по меньшей мере приблизительно 50% идентичностью, по меньшей мере приблизительно 60% идентичностью, по меньшей мере приблизительно 70% идентичностью, по меньшей мере приблизительно 80% идентичностью, по меньшей

мере приблизительно 90% идентичностью, по меньшей мере приблизительно 95% идентичностью, по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью по отношению к нативной или референсной последовательности. В некоторых вариантах осуществления они будут идентичны нативной или референсной последовательности по меньшей мере на приблизительно 80% или по меньшей мере на приблизительно 90%.

[1140] Полипептида на единицу лекарственного средства (PUD): При использовании в настоящем документе PUD или продукт на единицу лекарственного средства определен как дробная часть общей суточной дозы, обычно 1 мг, пг, кг и т.д. продукта (такого как полипептид), при измерении в физиологической жидкости или ткани тела, обычно определяемой в концентрации, такой как пмоль/мл, ммоль/мл и т.д., деленной на показатель в физиологической жидкости.

[1141] *Предотвращение*: При использовании в настоящем документе термин "предотвращение" относится к частичной или полной задержке начала инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке начала одного или более симптомов, признаков или клинических проявлений конкретной инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке начала одного или более симптомов, признаков или проявлений конкретной инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке прогрессирования инфекции, конкретного заболевания, нарушения и/или состояния; и/или уменьшению риска развития патологии, ассоциированной с инфекцией, заболеванием, нарушением и/или состоянием.

[1142] *Пролекарство*: Настоящее описание также включает пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. При использовании в настоящем документе, "пролекарства" относятся к любому веществу, молекуле или объекту, который находится в форме, предшествующей такому веществу, молекуле или объекту, который при химическом или физическом изменении способен действовать как терапевтическое средство. Пролекарства могут быть ковалентно связаны или соединены каким-либо способом, и высвобождают или превращаются в активную молекулу лекарственного средства до, во время или после введения субъекту-млекопитающему. Пролекарства могут быть получены при модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, что указанные модификации расщепляются, либо в результате стандартной манипуляции, либо *in vivo*, с образованием исходного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильные, амино, сульфгидрильные или карбоксильные группы связаны с любой группой, которая при введении субъекту-млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной, амино, сульфгидрильной или карбоксильной группы, соответственно. Получение и применение пролекарств обсуждается в публикациях T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые полностью включены в настоящий документе посредством отсылки.

[1143] Пролиферировать: При использовании в настоящем документе термин "пролиферировать" означает расти, размножаться или увеличиваться или вызывать быстрый рост, размножение или увеличение. "Пролиферативный" обозначает способность пролиферировать. "Антипролиферативный" обозначает свойство противодействовать или препятствовать пролиферативным свойствам.

[1144] *Профилактическое средство*: При использовании в настоящем документе "профилактическое средство" относится к терапевтическому средству или схеме,

используемым для предотвращения распространения заболевания.

[1145] *Профилактика*: При использовании в настоящем документе "профилактика" относится к мероприятию, проводимому с целью поддержания здоровья и предотвращения распространения заболевания. "Иммуннопрофилактика" относится к мероприятию для получения активного или пассивного иммунитета с целью предотвращения распространения заболевания.

[1146] *Сайт протеолиза*: При использовании в настоящем документе "сайт протеолиза" относится к участку, в котором контролируемое расщепление аминокислотной цепи может быть выполнено с помощью химических, ферментативных или фотохимических средств.

[1147] *Сигнал протеолиза*: При использовании в настоящем документе "сигнал протеолиза" относится по меньшей мере к одной аминокислоте, которая указывает или отмечает положение в полипептиде для расщепления.

[1148] *Белок, представляющий интерес*: При использовании в настоящем документе термины "белки, представляющие интерес" или "требуемые белки" включают белки, предложенные в настоящем документе, а также их фрагменты, мутанты, варианты и изменения.

[1149] *Проксимальный*: При использовании в настоящем документе термин "проксимальный" означает расположенный ближе к центру или точке или области, представляющей интерес.

[1150] *Псевдоуридин*: При использовании в настоящем документе псевдоуридин (Ψ) относится к С-гликозидному изомеру нуклеозида уридина. "Аналог псевдоуридина" является любой модификацией, вариантом, изоформой или производным псевдоуридина. Например, аналоги псевдоуридина включают, без ограничения перечисленными, 1-карбоксиметил-псевдоуридин, 1-пропинил-псевдоуридин, 1-тауринометил-псевдоуридин, 1-тауринометил-4-тио-псевдоуридин, 1-метил-псевдоуридин ($m^1\Psi$), 1-метил-4-тио-псевдоуридин ($m^1s^4\Psi$), 4-тио-1-метил-псевдоуридин, 3-метил-псевдоуридин ($m^3\Psi$), 2-тио-1-метил-псевдоуридин, 1-метил-1-дезаза-псевдоуридин, 2-тио-1-метил-1-дезаза-псевдоуридин, дигидропсевдоуридин, 2-тио-дигидропсевдоуридин, 2-метоксиуридин, 2-метокси-4-тио-уридин, 4-метокси-псевдоуридин, 4-метокси-2-тио-псевдоуридин, N1-метил-псевдоуридин, 1-метил-3-(3-амино-3-карбоксипропил)псевдоуридин ($acp^3\Psi$) и 2'-О-метил-псевдоуридин (Ψm).

[1151] *Очищенный*: При использовании в настоящем документе, "очищать", "очищенный", "очистка" означают делать по существу чистым или очищенным от нежелательных компонентов, загрязняющих материалов, примесей или дефектов.

[1152] *Референсная последовательность нуклеиновой кислоты*: Термин "референсная последовательность нуклеиновой кислоты" или "референсная нуклеиновая кислота" или "референсная нуклеотидная последовательность" или "референсная последовательность" относится к исходной последовательности нуклеиновой кислоты (например, последовательности РНК, например мРНК), которая может быть оптимизированной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты является последовательностью нуклеиновой кислоты дикого типа, ее фрагментом или вариантом. В некоторых вариантах осуществления референсная последовательность нуклеиновой кислоты является последовательностью нуклеиновой кислоты, которая ранее была оптимизирована по последовательности.

[1153] *Многократная трансфекция*: При использовании в настоящем документе

термин "многократная трансфекция" относится к трансфекции одной и той же культуры клеток полинуклеотидом множество раз. Культура клеток может быть трансфицирована по меньшей мере два раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 11 раз, по меньшей мере 12 раз, по меньшей мере 13 раз, по меньшей мере 14 раз, по меньшей мере 15 раз, по меньшей мере 16 раз, по меньшей мере 17 раз по меньшей мере 18 раз, по меньшей мере 19 раз, по меньшей мере 20 раз, по меньшей мере 25 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 35 раз, по меньшей мере 40 раз, по меньшей мере 45 раз, по меньшей мере 50 раз или больше.

[1154] *Соли*: В некоторых аспектах фармацевтическая композиция для внутриопухолевой доставки, раскрытая в настоящем документе, включает соли некоторых липидных компонентов. Термин "соль" включает любой анионный и катионный комплекс. Неограничивающие примеры анионов включают неорганические и органические анионы, например, фторид, хлорид, бромид, иодид, оксалат (например, гемиоксалат), фосфат, фосфонат, гидрофосфат, дигидрофосфат, оксид, карбонат, бикарбонат, нитрат, нитрит, нитрид, бисульфит, сульфид, сульфит, бисульфат, сульфат, тиосульфат, гидросульфат, борат, формиат, ацетат, бензоат, цитрат, тартрат, лактат, акрилат, полиакрилат, фумарат, малеат, итаконат, гликолят, глюконат, малат, манделат, тиглат, аскорбат, салицилат, полиметакрилат, перхлорат, хлорат, хлорит, гипохлорит, бромат, гипобромат, иодат, алкилсульфонат, арилсульфонат, арсенат, арсенит, хромат, дихромат, цианид, кианит, тиоцианат, гидроксид, пероксид, перманганат и их смеси.

[1155] *Образец*: При использовании в настоящем документе термин "образец" или "биологический образец" относится к подмножеству тканей, клеток или составных частей (например, физиологических жидкостей, включающих, без ограничения перечисленными, кровь, слизь, лимфу, синовиальную жидкость, спинномозговую жидкость, слюну, амниотическую жидкость, амниотическую пуповинную кровь, мочу, вагинальный секрет и семенную жидкость). Дополнительно образец может включать гомогенат, лизат или экстракт, полученный из целого организма или подмножества его тканей, клеток или составных частей, или их фракции или части, в том числе, без ограничения перечисленными, например, плазмы, сыворотки, спинномозговой жидкости, лимфы, внешних слоев кожи, дыхательного, кишечного и мочеполового тракта, слезной жидкости, слюны, молока, клеток крови, опухолей, органов. Образец также относится к среде, такой как питательная среда или гель, которые могут содержать клеточные компоненты, такие как белки или молекулу нуклеиновой кислоты.

[1156] *Сигнальная последовательность*: При использовании в настоящем документе фразы "сигнальная последовательность", "сигнальный пептид" и "транзитный пептид" используются попеременно и относятся к последовательности, которая может направлять транспорт или локализацию белка в определенную органеллу, клеточный компартемент, или внеклеточный экспорт. Термин охватывает как полипептид сигнальной последовательности, так и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую сигнальную последовательность. Таким образом, ссылки на сигнальную последовательность в контексте нуклеиновой кислоты фактически относятся к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид сигнальной последовательности.

[1157] *Путь передачи сигнала*: "Путь передачи сигнала" относится к биохимической связи между различными молекулами передачи сигнала, которые играют роль в передаче сигнала от одной части клетки к другой части клетки. При использовании в настоящем

документе фраза "рецептор клеточной поверхности" включает, например, молекулы и комплексы молекул, способные принимать сигнал и передавать такой сигнал через плазматическую мембрану клетки.

[1158] *Подобие*: При использовании в настоящем документе термин "подобие" относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между полинуклеотидными молекулами (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. Вычисление процента подобия полимерных молекул по отношению друг к другу может быть выполнено таким же образом, как и вычисление процента идентичности, за исключением того, что при вычислении процента подобия учитывают консервативные замены, как известно из уровня техники.

[1159] *Единичная стандартная доза*: При использовании в настоящем документе "единичная стандартная доза" является дозой любого терапевтического средства, вводимого в однократной дозе/в один момент времени/одним путем/в одной точке контакта, т.е. одно событие введения.

[1160] *Раздельная доза*: При использовании в настоящем документе "раздельная доза" является частью единичной стандартной дозы или общей суточной дозы из двух или более доз.

[1161] *Специфичная доставка*: При использовании в настоящем документе термин "специфичная доставка", "специфично доставляет" или "специфично доставляющий" означает доставку большего количества (например, по меньшей мере в 1,5 раза больше, по меньшей мере в 2 раза больше, по меньшей мере в 3 раза больше, по меньшей мере в 4 раза больше, по меньшей мере в 5 раз больше, по меньшей мере в 6 раз больше, по меньшей мере в 7 раз больше, по меньшей мере в 8 раз больше, по меньшей мере в 9 раз больше, по меньшей мере в 10 раз больше) полинуклеотида наночастицей в целевую ткань, представляющую интерес (например, печень млекопитающего), по сравнению с нецелевой тканью (например, селезенкой млекопитающего). Уровень доставки наночастицы в конкретную ткань может быть измерен путем сравнения количества белка, продуцируемого в ткани, с весом указанной ткани, сравнения количества полинуклеотида в ткани с весом указанной ткани, сравнения количества белка, продуцируемого в ткани, с количеством суммарного белка в указанной ткани или сравнения количества полинуклеотида в ткани с общим количеством полинуклеотидов в указанной ткани. Например, в случае реноваскулярной направленной доставки полинуклеотид специфично доставляется в почку млекопитающего по сравнению с печенью и селезенкой, если в почку доставляется в 1,5, 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз или 20 раз больше полинуклеотида на 1 г ткани по сравнению с количеством полинуклеотида, доставляемым в печень или селезенку после системного введения полинуклеотида. Следует понимать, что способность наночастицы к улучшенной доставке в целевую ткань не нужно определять у субъекта, подвергаемого лечению, это можно определить на модельном объекте, таком как модель на животных (например, модель на крысах)

[1162] *Стабильный*: При использовании в настоящем документе "стабильный" относится к соединению, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдерживать выделение с пригодной степенью чистоты из реакционной смеси, и, в некоторых случаях, способным к производству в форме эффективного терапевтического средства.

[1163] *Стабилизированный*: При использовании в настоящем документе термин "стабилизировать", "стабилизированный", "стабилизированная область" означает делать или становиться стабильным.

[1164] *Стереоизомер*: При использовании в настоящем документе термин

"стереоизомер" относится к любым возможным различным изомерным, а также конформационным формам, которые может иметь соединение (например, соединение любой из формул, раскрытых в настоящем документе), в частности, любым возможным стереохимически и конформационно изомерным формам, любым диастереомерам, энантиомерам и/или конформерам исходной молекулярной структуры. Некоторые соединения согласно настоящему описанию могут существовать в различных таутомерных формах, все из которых включены в объем настоящее изобретение.

[1165] *Субъект*: Под "субъектом" или "индивидом", или "животным", или "пациентом", или "млекопитающим" подразумевается любой субъект, в особенности субъект-млекопитающее, которому необходим диагноз, прогноз или терапия. Субъекты-млекопитающие включают, без ограничения перечисленными, людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, зоопарковых животных, спортивных животных, домашних животных, таких как собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, рогатый скот, коров; приматов, таких как человекообразных обезьян, обезьян, орангутанов и шимпанзе; псовых, таких как собак и волков; кошачьих, такие как кошек, львов и тигров; лошадиных, таких как лошадей, ослов и зебр; медведей, мясомолочных животных, таких как коров, свиней и овец; копытных животных, таких как оленей и жирафов; грызунов, таких как мышей, крыс, хомяков и морских свинок; и так далее. В некоторых вариантах осуществления млекопитающим является человек. В других вариантах осуществления субъект является пациентом. В конкретном варианте субъект является пациентом, нуждающимся в лечении.

[1166] *По существу*: При использовании в настоящем документе термин "по существу" относится к качественному состоянию проявления общей или приближенной к общей величины или степени целевой характеристики или свойства. Среднему специалисту в области биологии будет очевидно, что биологические и химические свойства редко, если вообще, достигают полного значения и/или проходят до завершения или достигают или избегают абсолютного результата. Таким образом, термин "по существу" используется в настоящем документе для обозначения потенциального недостатка полноты, характерного для многих биологических и химических характеристик.

[1167] *По существу равный*: При использовании в настоящем документе в отношении временных различий между дозами, термин означает плюс/минус 2%.

[1168] *По существу одновременный*: При использовании в настоящем документе, и в отношении множества доз, термин означает в течение 2 секунд.

[1169] *Страдающий*: Субъект, "страдающий" заболеванием, нарушением и/или состоянием, имеет диагноз или демонстрирует один или более симптомов заболевания, нарушения и/или состояния.

[1170] *Восприимчивый*: Субъект, "восприимчивый" к заболеванию, нарушению и/или состоянию, не имеет диагноза и/или может не демонстрировать симптомы заболевания, нарушения и/или состояния, но имеет склонность к развитию заболевания или его симптомов. В некоторых вариантах осуществления субъект, который восприимчив к заболеванию, нарушению и/или состоянию (например, раку) может быть отличаться наличием одного или более следующего: (1) генетическая мутация, связанная с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (2) генетический полиморфизм, связанный с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (3) повышенная и/или пониженная экспрессия и/или активность белка и/или нуклеиновой кислоты, ассоциированной с заболеванием, нарушением и/или состоянием; (4) привычки и/или образ жизни, связанные с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (5) случаи заболевания, нарушения и/или состояния у прямых родственников; и (6)

контакт и/или заражение микроорганизмом, ассоциированным с развитием заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, восприимчивого к заболеванию, нарушению и/или состоянию, наблюдается развитие заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, восприимчивого к заболеванию, нарушению и/или состоянию, не наблюдается развитие заболевания, нарушения и/или состояния.

[1171] *Замедленное высвобождение*: При использовании в настоящем документе термин "замедленное высвобождение" относится к профилю высвобождения фармацевтической композиции или соединения, который соответствует скорости высвобождения за определенный период времени.

[1172] *Синтетический*: Термин "синтетический" означает изготовленный, полученный и/или произведенный руками человека. Синтез полинуклеотидов или других молекул согласно настоящему описанию может быть химическим или ферментативным.

[1173] *Целевые клетки*: При использовании в настоящем документе "целевые клетки" относятся к любой одной или более клеток, представляющих интерес. Клетки могут присутствовать *in vitro*, *in vivo*, *in situ* или в ткани или органе организма. Организм может быть животным, например млекопитающим, человеком, субъектом или пациентом.

[1174] *Целевая ткань*: При использовании в настоящем документе "целевая ткань" относится к любому одному или более типов тканей, представляющих интерес, доставка полинуклеотида в которые привела бы к требуемому биологическому и/или фармакологическому эффекту. Примеры целевых тканей, представляющих интерес, включают определенные ткани, органы и их системы или группы. В определенных применениях целевая ткань может быть почкой, легким, селезенкой, сосудистым эндотелием в сосудах (например, внутрикоронарным или внутрибедренным) или опухолевой тканью (например, при внутриопухолевой инъекции). "Нецелевая ткань" относится к любому одному или более типов тканей, экспрессия кодируемого белка в которых не приводит к требуемому биологическому и/или фармакологическому эффекту. В определенных применениях нецелевые ткани могут включать печень и селезенку.

[1175] Присутствие терапевтического средства в нецелевой ткани может быть результатом: (i) выхода полинуклеотида из участка введения в периферическую ткань или удаленную нецелевую ткань (например, печень) в результате диффузии или через кровоток (например, полинуклеотид, предназначенный для экспрессии полипептида в определенной ткани, достигнет печени, при этом полипептид может экспрессироваться в печени); или (ii) выхода полипептида после введения полинуклеотида, кодирующего такой полипептид, в периферическую ткань или удаленную нецелевую ткань (например, печень) в результате диффузии или через кровоток (например, полинуклеотид может экспрессировать полипептид в целевой ткани, и при этом полипептид будет диффундировать в периферическую ткань).

[1176] *Направляющая последовательность*: При использовании в настоящем документе фраза "направляющая последовательность" относится к последовательности, которая может направлять транспорт или локализацию белка или полипептида.

[1177] *Конец*: При использовании в настоящем документе термины "концы" или "конец" применительно к полипептидам относятся к концевой части пептида или полипептида. Такая концевая часть не ограничена только первым или последним сайтом пептида или полипептида, но может включать дополнительные аминокислоты в концевых областях. Молекулы на основе полипептида согласно описанию могут отличаться наличием как N-конца (оканчивающегося аминокислотой со свободной

аминогруппой (NH_2)), так и С-конца (оканчивающегося аминокислотой со свободной карбоксильной группой (COOH)). Белки согласно описанию в некоторых случаях состоят из множества полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями или нековалентными силами (мультимеры, олигомеры). Такие типы белков будут иметь множество N- и С-концов. В альтернативе концы полипептидов могут быть модифицированы таким образом, что они начинаются или заканчиваются, в зависимости от конкретного случая, неполипептидной частью, такой как органический конъюгат.

[1178] *Терапевтическое средство*: Термин "терапевтическое средство" относится к средству, которое при введении субъекту оказывает терапевтическое, диагностическое и/или профилактическое действие и/или вызывает требуемый биологический и/или фармакологический эффект. Например, в некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая полипептид IL12B, полипептид IL12A или полипептиды IL12B и IL12A, может быть терапевтическим средством.

[1179] *Терапевтически эффективное количество*: При использовании в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество доставляемого средства (например, нуклеиновой кислоты, лекарственного средства, терапевтического средства, диагностического средства, профилактического средства и т.д.), которое является достаточным, при введении субъекту, страдающему или восприимчивому к инфекции, заболеванию, нарушению и/или состоянию, для лечения, уменьшения симптомов, диагностики, предотвращения и/или задержки манифестации инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния.

[1180] *Терапевтически эффективный результат*: При использовании в настоящем документе термин "терапевтически эффективный результат" означает результат, который является достаточным у субъекта, страдающего или восприимчивого к инфекции, заболеванию, нарушению и/или состоянию, для лечения, уменьшения симптомов, диагностики, предотвращения и/или задержки манифестации инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния.

[1181] Общая суточная доза: При использовании в настоящем документе "общая суточная доза" является количеством, применяемым или назначаемым для введения в течение 24-часового периода. Общую суточную дозу могут вводить в виде единичной стандартной дозы или раздельной дозы.

[1182] *Фактор транскрипции*: При использовании в настоящем документе термин "фактор транскрипции" относится к ДНК-связывающему белку, который регулирует транскрипцию ДНК в РНК, например, активацию или репрессию транскрипции. Некоторые факторы транскрипции осуществляют регуляцию транскрипции самостоятельно, тогда как другие действуют совместно с другими белками. Некоторые факторы транскрипции могут одновременно активировать и подавлять транскрипцию при определенных условиях. Как правило, факторы транскрипции связывают определенную последовательность-мишень или последовательности, подобные определенной консенсусной последовательности в регуляторной области гена-мишени. Факторы транскрипции могут регулировать транскрипцию гена-мишени самостоятельно или в комплексе с другими молекулами.

[1183] *Транскрипция*: При использовании в настоящем документе термин "транскрипция" относится к способам введения экзогенных нуклеиновых кислот в клетку. Способы трансфекции включают, без ограничения перечисленными, химические методы, физическую обработку и катионные липиды или смеси.

[1184] *Трансфекция*: При использовании в настоящем документе "трансфекция" относится к введению полинуклеотида в клетку, в которой экспрессируется полипептид,

кодируемый полинуклеотидом (например, мРНК), или полипептид модулирует клеточную функцию (например, миРНК, мкРНК). При использовании в настоящем документе "экспрессия" последовательности нуклеиновой кислоты относится к трансляции полинуклеотида (например, мРНК) в полипептид или белок и/или посттрансляционной модификации полипептида или белка.

[1185] *Лечение, терапия*: При использовании в настоящем документе термин "лечение" или "терапия" относится к частичному или полному облегчению, смягчению, улучшению, ослаблению, задержке манифестации, замедлению прогрессирования, уменьшению тяжести и/или снижению числа случаев одного или более симптомов или признаков заболевания, например, острой перемежающаяся порфирии. Например, "лечение" острой перемежающейся порфирии может относиться к уменьшению симптомов, связанных с заболеванием, увеличению продолжительности жизни (увеличению выживаемости) пациентов, уменьшению тяжести заболевания, предотвращению или задержке манифестации заболевания и т.д. Лечение могут проводить у субъекта, у которого не проявляются признаки заболевания, нарушения и/или состояния, и/или у субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния, с целью снижения риска развития патологии, ассоциированной с заболеванием, нарушением и/или состоянием.

[1186] *Немодифицированный*: При использовании в настоящем документе "немодифицированный" относится к любому веществу, соединению или молекуле до изменения каким-либо образом. Немодифицированный может, но не всегда, относиться к дикому типу или нативной форме биомолекулы. Молекулы могут подвергаться ряду модификаций, при этом каждая модифицированная молекула может служить в качестве "немодифицированной" исходной молекулы для последующей модификации.

[1187] *Урацил*: Урацил является одним из четырех нуклеиновых оснований в нуклеиновой кислоте РНК и обозначается буквой U. Урацил может присоединяться к кольцу рибозы или, в частности, рибофуранозы через β-N1-гликозидную связь, с образованием нуклеозида уридина. Нуклеозид уридин также обычно сокращенно обозначают согласно однобуквенному коду его нуклеинового основания, т.е. U. Таким образом, в рамках настоящего описания, когда мономером в полинуклеотидной последовательности является U, такой U попеременно именуется как "урацил" или "уридин".

[1188] *Содержание уридина*: Термины "содержание уридина" или "содержание урацила" являются взаимозаменяемыми и относятся к количеству урацила или уридина, присутствующему в определенной последовательности нуклеиновой кислоты. Содержание уридина или содержание урацила могут быть выражены как абсолютное значение (общее количество уридина или урацила в последовательности) или относительное (процентное содержание уридина или урацила по отношению к общему количеству нуклеиновых оснований в последовательности нуклеиновой кислоты).

[1189] *Уридин-модифицированная последовательность*: Термин "уридин-модифицированная последовательность" относится к оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты (например, синтетической последовательности мРНК) с различным общим или локальным содержанием уридина (более высоким или более низким содержанием уридина) или с различными профилями уридина (например, градиентным распределением или присутствием кластеров) в отношении содержания уридина и/или профилей уридина в кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты. В тексте настоящего описания термины "уридин-модифицированная последовательность" и "урацил-модифицированная последовательность" считаются

эквивалентными и взаимозаменяемыми.

[1190] "Кодон с высоким содержанием уридина" определяется как кодон, включающий два или три уридина, "кодон с низким содержанием уридина" определяется как кодон, включающий один уридин и "кодон без уридина" является кодоном, не содержщим ни одного уридина. В некоторых вариантах осуществления уридин-модифицированная последовательность включает замены кодонов с высоким содержанием уридина кодонами с низким содержанием уридина, замены кодонов с высоким содержанием уридина кодонами без уридина, замены кодонов с низким содержанием уридина кодонами с высоким содержанием уридина, замены кодонов с низким содержанием уридина кодонами без уридина, замену кодонов без уридина кодонами с низким содержанием уридина, замены кодонов без уридина кодонами с высоким содержанием уридина и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления кодон с высоким содержанием уридина может быть заменен другим кодоном с высоким содержанием уридина. В некоторых вариантах осуществления кодон с низким содержанием уридина может быть заменен другим кодоном с низким содержанием уридина. В некоторых вариантах осуществления кодон без уридина может быть заменен другим кодоном без уридина. Уридин-модифицированная последовательность может быть обогащена уридина или обеднена уридином.

[1191] *Обогащенный уридином*: При использовании в настоящем документе термин "обогащенный уридином" и его грамматические варианты относятся к увеличению содержания уридина (выраженного в абсолютном значении или в процентном значении) в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты (например, синтетической последовательности мРНК) относительно содержания уридина в соответствующей кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты. Обогащение уридином может быть осуществлено при замене кодонов в кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты синонимичными кодонами, содержащими меньшее количество уридиновых нуклеиновых оснований. Обогащение уридином может быть общим (т.е. в отношении всей длины кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты) или локальным (т.е. в отношении субпоследовательности или области кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты).

[1192] *Обедненный уридином*: При использовании в настоящем документе термин "обедненный уридином" и его грамматические варианты относятся к уменьшению содержания уридина (выраженного в абсолютном значении или в процентном значении) в оптимизированной последовательности нуклеиновой кислоты (например, синтетической последовательности мРНК) относительно содержания уридина в соответствующей кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты. Обеднение уридином может быть выполнено путем замены кодонов в кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты синонимичными кодонами, содержащими меньшее количество уридиновых нуклеиновых оснований. Обеднение уридином может быть общим (т.е. в отношении всей длины кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты) или локальным (т.е. в отношении субпоследовательности или области кандидатной последовательности нуклеиновой кислоты).

[1193] *Вариант*: Термин вариант при использовании в настоящем описании относится к природным вариантам (например, полиморфизмам, изоформам и т.д.) и к искусственным вариантам, в которых был удален по меньшей мере один аминокислотный остаток в нативной или исходной последовательности (например, последовательности дикого типа), и другая аминокислота была вставлена на его место в том же положении. Такие варианты могут быть описаны как "субституционные

варианты". Замены могут быть одиночными, когда в молекуле заменяют только одну аминокислоту, или они могут быть множественными, когда в одной молекуле заменяют две или более аминокислот. Если аминокислоты вставлены или удалены, полученный вариант будет "инсерционным вариантом" или "делеционным вариантом", соответственно.

[1194] Термины "изобретение" и "описание" могут использоваться попеременно при указании или использовании, например, во фразах "настоящее изобретение" или "настоящее описание".

30. Эквиваленты и объем

[1195] Специалистам в данной области будет очевидно, или они сумеют определить при помощи не более чем стандартных экспериментов, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе. Объем настоящего описания не должен быть ограничивающим в отношении представленного выше Описания, а определяется в соответствии с прилагаемой формулой изобретения.

[1196] В формуле изобретения формы единственного числа (артикли, такие как "a", "an" и "the", в оригинальном тексте описания) могут означать один или больше одного, если иное не указано или другим образом не становится очевидным из контекста. Формула изобретения или описание, которые включают "или" между одним или более членов группы, считаются удовлетворяющими условию, если один, больше одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом соответствуют данному продукту или способу, если иное не указано или другим образом не становится очевидным из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых только один член группы присутствует, используется или другим образом соответствуют данному продукту или способу. Изобретение включает варианты, в которых больше одного или все члены группы присутствуют, используются или другим образом соответствуют данному продукту или способу.

[1197] Следует также отметить, что термин "включающий" является открытым и допускает, но не требует обязательно, включение дополнительных элементов или стадий. При использовании термина "включающий" в настоящем документе, термин "состоящий из", таким образом, также включен и раскрыт.

[1198] В случаях, когда приведены диапазоны значений, они включают конечные точки. Кроме того, следует понимать, что в случае, когда иное не указано или другим образом не становится очевидным из контекста и знаний среднего специалиста в данной области, значения, которые выражены в виде диапазонов значений, могут допускать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов значений, в различных вариантах осуществления изобретения, до одной десятой единицы нижней границы диапазона, если из контекста прямо не следует иное.

[1199] Кроме того, следует понимать, что любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который находится в рамках предшествующего уровня техники, может быть прямо исключен из одного или более пунктов формулы. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными среднему специалисту в данной области, они могут быть исключены, даже в том случае, если исключение прямо не отражено в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления композиций согласно изобретению (например, любая нуклеиновая кислота или кодируемый ею белок; любой способ получения; любой способ применения; и т.д.) может быть исключен из одного или более пунктов формулы по любой причине, независимо от его существования в уровне техники.

[1200] Все цитируемые источники, например, ссылки, публикации, базы данных, значения в базе данных и уровень техники, цитируемый в настоящем документе, включены в настоящую заявку посредством отсылки, даже если не были прямо указаны при цитировании. В случае конфликтующих утверждений в цитируемом источнике и настоящей заявке, утверждение в настоящей заявке имеет преимущественную силу.

[1201] Заголовки разделов и таблиц не должны быть ограничивающими. Настоящее описание также описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем описания, описанного в формуле изобретения.

Примеры

Пример 1: Противоопухолевая эффективность модифицированной мРНК IL12 *in vivo* в сингенной модели аденокарциномы толстой кишки (MC38) (внутривенное введение)

[1202] Оценивали противоопухолевую эффективность мРНК IL12 *in vivo*, вводимой в виде однократной внутривенной (в/в) дозы у мышей-опухоленосителей с аденокарциномой M38.

A. Получение модифицированной мРНК IL12 и контроля

[1203] Получали полинуклеотид (мРНК), включающий кодон-оптимизированную нуклеотидную последовательность, кодирующую мышиный полипептид IL12 дикого типа (мышиный IL12) и участок связывания мкРНК (miR-122) в его 3'-UTR (mIL12_miR122) (последовательность приведена ниже).

GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGU
CCUCAGAAGCUAACCAUCUCCUGGUUUGCCAUCGUUUUGCUGGUGUCUCCACUCAUGG
CCAUGUGGGAGCUGGAGAAAGACGUUUAUGUUGUAGAGGUGGACUGGACUCCCGAUGC
CCCUGGAGAAACAGUGAACCUCACCUGUGACACGCCUGAAGAAGAUGACAUCACCUGG
ACCUCAGACCAGAGACAUGGAGUCAUAGGCUCUGGAAAGACCCUGACCAUCACUGUCA
AAGAGUUCCUAGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAAGGAGGCGAGACUCUGAGCCA
CUCACAUCUGCUGCUCCACAAGAAGGAAAAUGGAAUUUGGUCCACUGAAAUUUUAAAA
AAUUUCAAAAACAAGACUUUCCUGAAGUGUGAAGCACCAAAUUACUCCGGACGGUUCA
CGUGCUCAUGGCUGGUGCAAAGAAACAUGGACUUGAAGUUCAACAUCAAGAGCAGUAG
CAGUUCCCCUGACUCUCGGGCAGUGACAUGUGGAAUGGCGUCUCUGUCUGCAGAGAAG
GUCACACUGGACCAAAGGGACUAUGAGAAGUAUUCAGUGUCCUGCCAGGAGGAUGUCA
CCUGCCCAACUGCCGAGGAGACCCUGCCCAUUGAACUGGCGUUGGAAGCACGGCAGCA
GAAUAAAUAUGAGAACUACAGCACCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCAGAC
CCGCCCAAGAACUUGCAGAUGAAGCCUUUGAAGAACUCACAGGUGGAGGUCAGCUGGG
AGUACCCUGACUCCUGGAGCACUCCCCAUUCCUACUUCUCCCUCAAGUUCUUUGUUCG
AAUCCAGCGCAAGAAAGAAAAGAUGAAGGAGACAGAGGAGGGGUGUAACCAGAAAGG
UGCGUUCCUCGUAGAGAAGACAUCUACCGAAGUCCAAUGCAAAGGCGGGAAUGUCUGC
GUGCAAGCUCAGGAUCGCUAUUACAAUUCCUCAUGCAGCAAGUGGGCAUGUGUUCCCU
GCAGGGUCCGAUCCGGAGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAG
CAGGGUCAUUCCAGUCUCUGGACCUGCCAGGUGUCUUAGCCAGUCCCGAAACCUGCUG
AAGACCACAGAUGACAUGGUGAAGACGGCCAGAGAAAAACUGAAACAUUAUUCCUGCA
CUGCUGAAGACAUCGAUCAUGAAGACAUCACACGGGACCAAACCAGCACAUUGAAGAC
CUGUUUACCACUGGAACUACACAAGAACGAGAGUUGCCUGGCUACUAGAGAGACUUCU
UCCACAACAAGAGGGAGCUGCCUGCCCCCACAGAAGACGUCUUUGAUGAUGACCCUGU
GCCUUGGUAGCAUCUAUGAGGACUUGAAGAUGUACCAGACAGAGUUCCAGGCCAUCAA
CGCAGCACUUCAGAAUCACAACCAUCAGCAGAUCAUUUUAGACAAGGGCAUGCUGGUG
GCCAUCGAUGAGCUGAUGCAGUCUCUGAAUCAUAAUGGCGAGACUCUGCGCCAGAAAC
CUCCUGUGGGAGAAGCAGACCCUUACAGAGUGAAAAUGAAGCUCUGCAUCCUGCUUCA
CGCCUUCAGCACCCGCGUCGUGACCAUCAACAGGGUGAUGGGCUAUCUGAGCUCCGCC
UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCA
GCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGU
GGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (SEQ ID NO: 241)

[1204] miR-122 связывающий элемент включали для уменьшения продукции белка из печени. Также получали мРНК отрицательного контроля (нетранслируемый вариант мРНК), например, NST-FIX. мРНК полностью модифицировали N1-метилпсевдоуридином. Обе модифицированных мРНК включали в липидные наночастицы MC3 (ЛНЧ).

B. Модель аденокарциномы толстой кишки MC-38 на мышах

[1205] Опухоли аденокарциномы толстой кишки MC-38 подкожно имплантировали

мышам, как описано в Rosenberg et al., Science 233:1318-1321 (1986).

[1206] Через одиннадцать дней после имплантации опухоли, двум группам животных вводили однократную внутривенную дозу модифицированной мРНК IL12 в форме ЛНЧ (в дозе 0,1 мг/кг (Группа 4) или 0,05 мг/кг (Группа 5)). Две группы контрольных животных получали эквивалентные дозы мРНК отрицательного контроля (ЛНЧ NST-FIX) (Группа 7 и Группа 8), PBS (Группа 1) или рекомбинантный мышиный белок IL12, 1 мкг (Группа 2).

[1207] Объем опухоли измеряли при помощи штангециркуля. Средний объем опухоли ко дню 24 (**Фиг. 5**) регистрировали в кубических миллиметрах ($мм^3$).

C. Результаты

[1208] Внутривенное введение мРНК мышиного IL12 привело к дозозависимым уровням IL12 (**ФИГ. 2A**) и IFNγ (**ФИГ. 2B**) в плазме и увеличению AUC IL12 и IFNγ (**Таблица 8**), каждый из которых был выше, чем уровни после введения сопоставимого количества рекомбинантного белка IL12 путем внутрибрюшинной инъекции (**ФИГ. 2A-2B**).

Таблица 8: Уровни AUC для уровней IL12 и IFNγ в плазме.

Лечение	AUC IL12 (нг/мл)*ч 0,5-196	AUC IFNγ (нг/мл)*ч 0,5-196
0,1 мг/кг мРНК IL12	18805 (↑10,4×)	5290 (↑21,3×)
0,05 мг/кг мРНК IL12	7500 (↑4,1×)	1856 (↑7,5×)
~0,05 мг/кг белка IL12	1801	248

Числа в круглых скобках указывают x-кратное увеличение по мРНК в сравнении с белком.

[1209] На **ФИГ. 3** показана стабильная эффективность однократной внутривенной (в/в) дозы мРНК мышиного IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ), в дозах 0,1 мг/кг (Группа 4) и 0,05 мг/кг (Группа 5) (как указано линиями с перевернутыми треугольниками), по сравнению с Группами 1 (PBS), 2 (белок IL12), 7 и 8 (контроли NST-FIX, 0,1 мг/кг и 0,05 мг/кг, соответственно).

[1210] На **ФИГ. 4A-4F** показан средний объем опухоли и количество полных ответов (CR), наблюдаемых после введения однократной внутривенной (в/в) дозы: мРНК мышиного IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ), в дозах 0,1 мг/кг (Группа 4) (**ФИГ. 4F**) и 0,05 мг/кг (Группа 5) (**ФИГ. 4E**), PBS (Группа 1) (**ФИГ. 4A**), белка IL12 (Группа 2) (**ФИГ. 4D**), контролей NST-FIX, 0,1 мг/кг и 0,05 мг/кг (Группы 7 и 8, соответственно) (**ФИГ. 4C** и **4B**, соответственно). Полные ответы (CR) показаны только на **ФИГ. 4E** и **4F**. На **ФИГ. 4E** показано, что 6 из 8 CR (т.е. 75% CR) наблюдали в Группе 5 (мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) в дозе 0,05 мг/кг). На **ФИГ. 4F** показано, что 5 из 9 CR (т.е. 56% CR) наблюдали в Группе 4 (мРНК IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) в дозе 0,1 мг/кг). Кроме групп мРНК IL12, ни в одной из других групп не наблюдали CR.

[1211] На **ФИГ. 5** показана выживаемость в день 47 после имплантации опухоли при введении однократной внутривенной (в/в) дозы мРНК мышиного IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) в дозе 0,05 мг/кг (Группа 5) и в дозе 0,1 мг/кг (Группа 4).

[1212] В частности, на **ФИГ. 3-5** продемонстрировано преимущество внутривенного введения мРНК мышиного IL12 по сравнению с белком с точки зрения улучшенной фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и терапевтической эффективности, при использовании однократной в/в дозы.

[1213] В **Таблице 9** показано преимущество в переносимости местного

(внутриопухолевого) введения мРНК IL12 по сравнению с системным (внутривенным) введением. Девять (9) из 10 мышей, которым внутриопухолево вводили мРНК IL12, выживали в день 20 по сравнению с 3 из 12 мышей, которым внутривенно вводили мРНК IL12.

Таблица 9: Внутривенная и внутриопухолевая переносимость введения мышиного IL12.

Путь	мРНК IL12 в ЛНЧ (мг/мл)	Результат переносимости лечения (на День 20)	Уровни IL12 в плазме после введения дозы (нг/кг)
Внутривенный	0,2	3/12 выжили	1592
Внутриопухолевый	~0,2 (4 мкг фиксировано)	9/12 выжили	89

Пример 2: Противоопухолевая эффективность модифицированной мРНК мышиного IL12 *in vivo* в модели аденокарциномы толстой кишки (MC38) (внутриопухолевое введение)

[1214] Оценивали противоопухолевую эффективность мРНК мышиного IL12 *in vivo*, вводимой внутриопухолево у мышей-опухоленосителей с аденокарциномой M38.

A. Получение модифицированной мРНК IL12 и контроля

[1215] Полинуклеотид mIL12_miR122 получали, как описано в Примере 1. Также получали мРНК отрицательного контроля, мРНК NST-FIX. Обе модифицированных мРНК включали в липидные наночастицы MC3 (ЛНЧ), как описано в Примере 1.

B. Модель аденокарциномы толстой кишки MC-38 на мышах

[1216] Опухоли аденокарциномы толстой кишки MC-38 подкожно имплантировали мышам, как описано в Rosenberg et al., Science 233:1318-1321 (1986).

[1217] Через одиннадцать дней после имплантации опухоли, животным вводили однократную внутриопухолевую дозу модифицированной мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ MC3 (4 мкг мРНК на дозу). Две группы контрольных животных получали эквивалентную дозу и схему введения мРНК отрицательного контроля (ЛНЧ NST-FIX) или PBS.

[1218] Объем опухоли измеряли в точках времени, указанных на **ФИГ. 6B**, при использовании штангенциркуля. Средний объем опухоли до дня 24 (**ФИГ. 6A**) и объем индивидуальных опухолей до дня 47 (**ФИГ. 6B**) регистрировали в кубических миллиметрах ($мм^3$). Конечными показателями в исследовании являлись смерть животного или объем опухоли, достигающий 1500 $мм^3$.

C. Результаты

[1219] На **ФИГ. 6A** показано, что средний объем опухоли уменьшался при введении модифицированной мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ MC3. С другой стороны, введение мышам контрольной модифицированной мРНК (NST-FIX) или PBS продемонстрировало слабое воздействие на уменьшение среднего объема опухоли при проведении оценок до дня 24.

[1220] На **ФИГ. 6B** показано, что введение мышам приблизительно 4 мкг на животное модифицированной мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ MC3 привело к уменьшению объемов отдельных опухолей у некоторых животных по сравнению с животными, которым вводили контрольную модифицированную мРНК (NST-FIX) или PBS. Полные ответы (CR) наблюдали у 3 из 7 животных (44%), при этом 3 животных исключили из-за образования язвы. Эти данные показывают, что полинуклеотиды mIL12_miR122 обладают противоопухолевой эффективностью при внутриопухолевом введении *in vivo*.

Пример 3: Противоопухолевая эффективность модифицированной мРНК IL12 *in vivo* в сингенной модели B-клеточной лимфомы (A20)

[1221] Оценивали противоопухолевую эффективность мРНК мышиного IL12 *in vivo*,

вводимой внутриопухолево мышам-опухоленосителям с В-клеточной лимфомой А20,.

А. Получение модифицированной мРНК IL12 и контролей

[1222] Получали полинуклеотид, включающий кодон-оптимизированную нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид IL12 (мышиный IL12) без участка связывания мкРНК (без miR) (IL12 без miR) (последовательность приведена ниже).

GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUG
CCUCAGAAGCUAACCAUCUCCUGGUUUGCCAUCGUUUUGCUGGUGUCUCCACUCAUGG
CCAUGUGGGAGCUGGAGAAAGACGUUUAUGUUGUAGAGGUGGACUGGACUCCCGAUGC
CCCUGGAGAAACAGUGAACCUCACCUGUGACACGCCUGAAGAAGAUGACAUCACCUGG
ACCUCAGACCAGAGACAUGGAGUCAUAGGCUCUGGAAAGACCCUGACCAUCACUGUCA
AAGAGUUCCUAGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAAGGAGGCGAGACUCUGAGCCA
CUCACAUCUGCUGCUCCACAAGAAGGAAAAUGGAAUUUGGUCCACUGAAAUUUUAAAA
AAUUUCAAAAACAAGACUUUCCUGAAGUGUGAAGCACCAAAUUACUCCGGACGGUUCA
CGUGCUCAUGGCUGGUGCAAAGAAACAUGGACUUGAAGUUCAACAUCAAGAGCAGUAG
CAGUUCCCCUGACUCUCGGGCAGUGACAUGUGGAAUGGCGUCUCUGUCUGCAGAGAAG
GUCACACUGGACCAAAGGGACUAUGAGAAGUAUUCAGUGUCCUGCCAGGAGGAUGUCA
CCUGCCCAACUGCCGAGGAGACCCUGCCCAUUGAACUGGCGUUGGAAGCACGGCAGCA
GAAUAAAUAUGAGAACUACAGCACCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCAGAC
CCGCCCAAGAACUUGCAGAUGAAGCCUUUGAAGAACUCACAGGUGGAGGUCAGCUGGG
AGUACCCUGACUCCUGGAGCACUCCCCAUUCCUACUUCUCCCUCAAGUUCUUUGUUCG
AAUCCAGCGCAAGAAAGAAAAGAUGAAGGAGACAGAGGAGGGGUGUAACCAGAAAGG
UGCGUUCCUCGUAGAGAAGACAUCUACCGAAGUCCAAUGCAAAGGCGGGAAUGUCUGC
GUGCAAGCUCAGGAUCGCUAUUACAAUUCCUCAUGCAGCAAGUGGGCAUGUGUUCCCU
GCAGGGUCCGAUCCGGAGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAG
CAGGGUCAUUCCAGUCUCUGGACCUGCCAGGUGUCUUAGCCAGUCCCGAAACCUGCUG
AAGACCACAGAUGACAUGGUGAAGACGGCCAGAGAAAAACUGAAACAUUAUUCCUGCA
CUGCUGAAGACAUCGAUCAUGAAGACAUCACACGGGACCAAACCAGCACAUUGAAGAC
CUGUUUACCACUGGAACUACACAAGAACGAGAGUUGCCUGGCUACUAGAGAGACUUCU
UCCACAACAAGAGGGAGCUGCCUGCCCCCACAGAAGACGUCUUUGAUGAUGACCCUGU
GCCUUGGUAGCAUCUAUGAGGACUUGAAGAUGUACCAGACAGAGUUCCAGGCCAUCAA
CGCAGCACUUCAGAAUCACAACCAUCAGCAGAUCAUUUUAGACAAGGGCAUGCUGGUG
GCCAUCGAUGAGCUGAUGCAGUCUCUGAAUCAUAAUGGCGAGACUCUGCGCCAGAAAC
CUCCUGUGGGAGAAGCAGACCCUUACAGAGUGAAAAUGAAGCUCUGCAUCCUGCUUCA
CGCCUUCAGCACCCGCGUCGUGACCAUCAACAGGGUGAUGGGCUAUCUGAGCUCCGCC
UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCA
GCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU
GGGCGGC (SEQ ID NO: 242)

[1223] Полинуклеотид mIL12_miR122 получали, как описано в Примере 1. Также

получали мРНК отрицательного контроля (NST) (нетранслируемый вариант той же мРНК) (NST IL12_без miR). Все модифицированные мРНК включали в липидные наночастицы MC3 (ЛНЧ), как описано в Примере 1.

B. Опухолевая модель B-клеточной лимфомы A20

[1224] Модели B-клеточной лимфомы на мышах с использованием клеточной линии A20 подходят для анализа опухолей (Kim et al., Journal of Immunology 122:549-554 (1979); Donnou et al., Advances in Hematology 2012:701704 (2012), полностью включенные в настоящий документ посредством отсылки). Клетки A20 получают из B-клеточной лимфомы от мыши BALB/c и, как правило, выращивают у сингенных мышей в виде подкожного имплантата. 500000 клеток A20 подкожно имплантировали мышам BALB/c, получив подкожные опухоли. Опухоли наблюдали на предмет размера и обнаружения при пальпации.

[1225] Как только опухоли достигали среднего размера 100 мм^3, мышей распределяли в три группы. Одной исследуемой группе внутриопухолево вводили mIL12_без miR в липидных наночастицах (ЛНЧ) на основе MC3 в дозе 5 мкг мРНК на животное. Второй исследуемой группе внутриопухолево вводили mIL12_miR122 в липидных наночастицах (ЛНЧ) на основе MC3 в дозе 5 мкг мРНК на животное. Контрольной группе вводили эквивалентную дозу контрольной нетранслируемой мРНК (NST). Животным вводили дозы в день 10 после имплантации. Результаты показаны на **ФИГ. 7A-7C**.

[1226] Исследование проводили до дня 50 после имплантации. Конечными показателями в исследовании являлись смерть животного или предварительно установленный конечный показатель - объем опухоли 2000 мм^3.

C. Результаты

[1227] На **ФИГ. 7A** показано, что объем опухоли (измеряемый в мм^3) увеличивался в динамике у всех 12 животных, получавших 5 мкг контрольной мРНК NST. На **ФИГ. 7B** показано, что объем опухоли уменьшался в динамике у некоторых животных, получавших mIL12_без miR по сравнению с животными, которым вводили контрольную мРНК (NST). Полные ответы (CR) наблюдали у 5 из 12 животных (42%). Таким образом, внутриопухолевое введение мРНК мышиного IL12 является эффективным в модели опухоли A20.

[1228] На **ФИГ. 7C** показаны изменения объема опухоли у животных, получавших 5 мкг mIL12-miR122 (**ФИГ. 7C**). Полные ответы (CR) были достигнуты у 6 из 12 мышей в группе IL12-miR122 (**ФИГ. 7C**).

[1229] Данные на **ФИГ. 7A-7C** показывают, что полинуклеотиды mIL12_без miR и mIL12-miR122 обладают сопоставимой противоопухолевой эффективностью при внутриопухолевом введении *in vivo*.

Пример 4: Противоопухолевая эффективность *in vivo* однократного и многодозового введения модифицированной мРНК IL12

[1230] Противоопухолевую эффективность *in vivo* модифицированной мРНК мышиного IL12, вводимой в однократной дозе на 0,5 мкг и многократных дозах (0,5 мкг в течение 7 дней ×6), исследовали у мышей BALB/C, опухоленосителей B-клеточной лимфомы A20.

A. Модифицированная мРНК IL12

[1231] Получали полинуклеотид mIL12_miR122 и полинуклеотид mIL12_без miR, описанные в Примерах 1 и 3, соответственно. Одну группу мРНК mIL12_miR122 приготавливали в форме липидных наночастиц (ЛНЧ) на основе MC3, как описано в Примере 1. Другую группу мРНК mIL12_miR122 была приготавливали в форме

липидных наночастиц (ЛНЧ) на основе Соединения 18.

B. Введение доз

[1232] В день 10 после имплантации, двум группам мышей, носителей опухоли A20 (n=12 в каждой группе), вводили однократную дозу 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в форме IL12 без miR- или IL12 miR122-мРНК в ЛНЧ на основе MC3.

[1233] Также в день 10 после имплантации, другой группе мышей, носителей опухоли A20, в течение недели внутриопухолево вводили дозу 0,5 мкг мРНК IL12 miR122 в ЛНЧ на основе MC3, в течение 7 дней ×6.

[1234] Также в день 10 после имплантации, другой группе мышей, носителей опухоли A20, в течение недели внутриопухолево вводили дозу 0,5 мкг мРНК IL12 miR122 в ЛНЧ на основе Соединения 18, в течение 7 дней ×6.

[1235] Наконец, через 10 дней после имплантации, другой группе мышей, носителей опухоли A20 (n=12 в группе), в течение недели вводили дозу 0,5 мкг нетранслируемой мРНК отрицательного контроля (NST) либо в ЛНЧ на основе MC3, либо в ЛНЧ на основе Соединения 18, в течение 7 дней ×6.

C. Результаты

[1236] Как показано на **ФИГ. 8A-8B**, противоопухолевая эффективность *in vivo* в опухолевой модели B-клеточной лимфомы (A20) была достигнута после введения мышам-носителям опухоли A20 однократной дозы 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе MC3. На **ФИГ. 8A** показан уменьшенный объем опухоли у некоторых мышей, которым вводили IL12 без miR (0,5 мкг), при этом были достигнуты четыре (4) полных ответа (CR). На **ФИГ. 8B** показан уменьшенный объем опухоли у некоторых мышей, которым вводили IL12 miR122 (0,5 мкг), при этом были достигнуты три (3) полных ответа (CR).

[1237] Как показано на **ФИГ. 8C**, противоопухолевая эффективность *in vivo* была повышена в случае применения схемы недельного введения мРНК IL12 miR122 в ЛНЧ на основе MC3 (0,5 мкг мРНК в течение 7 дней ×6), по сравнению с однократным введением (см. **ФИГ. 8B**). На **ФИГ. 8C** показано, что пять (5) CR были достигнуты у 12 мышей-носителей A20, которым в течение недели вводили 0,5 мкг мРНК IL12 miR122 (в течение семи (7) дней ×6).

[1238] Противоопухолевая эффективность *in vivo* мРНК IL12 в ЛНЧ Соединении 18 была повышена по сравнению с опухолевой эффективностью *in vivo* мРНК IL12 в ЛНЧ MC3, как видно по задержке роста опухоли (**ФИГ. 8D**). На **ФИГ. 8D** показаны объемы отдельных опухолей у 12 мышей, которым вводили 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18 в течение 7 дней ×6. Полные ответы (CR) также были достигнуты у 5 из 12 животных.

[1239] Как показано на **ФИГ. 8E-8F**, рост опухоли наблюдали у мышей, носителей опухоли A20, которым в течение недели (7 дней ×6) вводили 0,5 мкг нетранслируемой мРНК отрицательного контроля (NST) в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе MC3 (**ФИГ. 8E**) и 0,5 мкг NST в ЛНЧ на основе Соединения 18 (**ФИГ. 8F**).

[1240] Эти данные показывают, что полинуклеотиды, включающие модифицированные мРНК мышиного IL12 (с miR122 и без miR), демонстрировали противоопухолевую эффективность в низких дозах (0,5 мкг). Это также показывает, что противоопухолевая эффективность *in vivo* может быть потенциально увеличена при применении схемы многократного введения. Наконец, данные показывают противоопухолевую эффективность *in vivo* при введении 0,5 мкг мРНК IL12 miR122 в ЛНЧ на основе MC3 и на основе Соединения 18 внутриопухолево в течение недели (в течение 7 дней ×6). Напротив, рост опухоли наблюдали у мышей-носителей опухоли

A20, которым в течение недели (7 дней ×6) вводили 0,5 мкг нетранслируемой мРНК отрицательного контроля (NST) в липидной наночастице (ЛНЧ) на основе MC3 и в ЛНЧ на основе Соединения 18.

Пример 5: Анализ уровней IL12 p70, IFNγ, IP10, IL6, Г-КСФ и GROα в плазме и опухолях мышей-носителей A20 после введения мРНК мышиного IL12

[1241] В день 10 после имплантации, группам мышей, носителей опухоли A20 (n=12 в каждой группе), вводили дозу мРНК miR122 IL12 (5 мкг, 2,5 мкг или 0,5 мкг) в ЛНЧ на основе MC3 или ЛНЧ на основе Соединения 18, NST или белок IL12 в таких же дозах, или PBS.

[1242] Уровни IL12 p70 в опухоли и плазме, а также уровень других цитокинов, определяли через 6 и 24 часа после введения доз. Уровни IL12 (p70) определяли при использовании коммерческого набора для сэндвич-ИФА (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Также определяли уровни IFNγ, IP10, IL6, Г-КСФ и GROα.

[1243] *Результаты*: На **ФИГ. 9A-9B** показаны дозозависимые уровни IL12 в плазме (**ФИГ. 9A**) и опухоли (**ФИГ. 9B**) через 6 часов и 24 часа после введения указанных доз мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе MC3 мышам-носителям опухоли A20.

[1244] На **ФИГ. 9C-9D** показаны повышенные уровни IL12 в плазме и опухоли после введения указанных доз мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18 по сравнению с мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе MC3. На **ФИГ. 9C** показаны уровни IL12 в плазме через 6 часов и 24 часа; на **ФИГ. 9D** показаны уровни IL12 в опухоли через 6 часов и 24 часа. В **Таблице 10** показано кратное повышение IL12 в плазме и опухоли после введения мРНК мышиного IL12 (6 часов и 24 часа).

Таблица 10: Кратное увеличение IL12 из Соединения 18 по сравнению с MC3.

	Доза мРНК	6 ч	24 ч
Плазма	0,5 мкг	9,3	2,8
	2,5 мкг	2,7	7,2
Опухоль	0,5 мкг	1,8	2,9
	2,5 мкг	2,3	2,1

[1245] На **ФИГ. 9E-9F** показаны увеличенные уровни IFNγ через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9E**) и в опухоли (**ФИГ. 9F**) после введения мРНК мышиного IL12 мышам-носителям опухоли A20.

[1246] На **ФИГ. 9G-9H** показаны увеличенные уровни IP10 через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9G**) и в опухоли (**ФИГ. 9H**) после введения мРНК мышиного IL12 мышам-носителям опухоли A20.

[1247] На ФИГ. 9I-9J показаны сниженные уровни IL6 через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9I**) и в опухоли (**ФИГ. 9J**) после введения мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18 по сравнению с мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе MC3.

[1248] На ФИГ. 9K-9L показаны сниженные уровни Г-КСФ через 6 часов и 24 часа в плазме (**ФИГ. 9K**) и в опухоли (**ФИГ. 9L**) после введения мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18 по сравнению с мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе MC3.

[1249] На ФИГ. 9M-9N показаны сниженные уровни GROα через 6 часов и в 24 часа в плазме (**ФИГ. 9M**) и опухоли (**ФИГ. 9N**) после введения мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18 по сравнению с мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе MC3.

[1250] Данные в этом примере демонстрируют дозозависимые уровни IL12 в плазме и опухоли при внутриопухолевом введении мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 9A** и **9B**). Данные также демонстрируют повышенные уровни IL12 в плазме и опухоли из ЛНЧ на основе Соединения 18 по сравнению с ЛНЧ на основе MC3 (**ФИГ. 9C** и **9D**), а также повышенные уровни IFNγ и IP10, которые могли быть связаны с введением мРНК

мышиного IL12 (**ФИГ. 9E-9H**). Наконец, в этом примере показаны сниженные уровни IL6, Г-КСФ и GROα в плазме и опухоли при использовании мРНК мышиного IL12 в Соединении 18 по сравнению с мРНК мышиного IL12 в MC3 (**ФИГ. 9I-9N**).

Пример 6: Противоопухолевая эффективность *in vivo* внутривенного (в/в) введения мРНК IL12_miR122 в модели подкожной A20

A. Схема исследования

[1251] 500000 клеток A20 подкожно имплантировали мышам BALB/c. Мышей-носителей опухоли A20 распределяли в 2 группы лечения (N=10), когда средний объем опухолей достигал приблизительно ~100 мм^3. Мышам в/в вводили 0,5 мг/кг мышиной мРНК в ЛНЧ, содержащих Соединение 18 и ПЭГ, раз в 7 дней (Q7D).

[1252] Контрольная группа получала мРНК отрицательного контроля в форме ЛНЧ, тогда как группе лечения вводили ЛНЧ, содержащие мРНК мышиного IL12 с miR122 связывающим элементом в 3'-UTR. Применение ЛНЧ, содержащих Соединение 18, и введение miR122 связывающего элемента должно было снижать потенциальную продукцию белка в печени.

[1253] Объемы опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю, и общие клинические наблюдения производили в соответствии с принятым протоколом IACUC, пока не был достигнут предварительно установленный конечный показатель - объем опухоли 2000 мм^3.

B. Данные по эффективности

[1254] Объемы отдельных опухолей у мышей, раз в неделю получавших мРНК мышиного IL12 плюс miR122 связывающий элемент, в форме ЛНЧ, содержащих Соединение 18 и ПЭГ, показаны на **ФИГ. 10B** в сравнении с подходящими отрицательными контролями на **ФИГ. 10A**. Дни введения доз указаны вертикальными красными пунктирными линиями, и предварительно установленный конечный показатель, объем опухоли 2000 мм^3, указан горизонтальной черной пунктирной линией.

C. Оценка побочного/токсического действия

[1255] Масса тела отдельных мышей, получавших раз в неделю мРНК мышиного IL12 плюс miR122 связывающий элемент в форме ЛНЧ, содержащих Соединение 18 и ПЭГ, показаны на **ФИГ. 10D** в сравнении с подходящими отрицательными контролями на **ФИГ. 10C**.

D. Выводы

[1256] Внутривенное введение мРНК мышиного IL12 задерживало рост опухолей A20 по сравнению с подходящим отрицательным контролем (т.е. в/в лечение мРНК в идентичной форме, содержащей miR122 связывающий элемент, которая не содержала старт-кодона "NST"). Эффективное введение Q7D дозы 0,5 мг/кг хорошо переносилось согласно общим клиническим наблюдениям и в более количественном выражении при измерении массы тела.

Пример 7: Противоопухолевая эффективность *in vivo* внутрибрюшинного (в/б) введения модифицированноц мРНК мышиного IL12 в модели в/б MC38

A. Схема исследования

[1257] Репортерный ген люциферазы интегрировали в линию клеток MC-38 толстой кишки для обеспечения измерения биолюминесценции в этих клетках в случае выращивания в таких условиях, когда опухолевую нагрузку нельзя оценивать с помощью штангенциркуля у живых животных. Световой поток из этих клеток коррелировал с опухолевой нагрузкой.

[1258] 500000 клеток MC-38 с люциферазой (MC38-luc) инокулировали в брюшную

полость в качестве модели метастаза рака толстой кишки в этом пространстве. Мышей распределяли в различные группы лечения на основе биолюминесцентного сигнала, и лечение начинали через 7 дней после индукции болезни.

[1259] Мыши получали однократную внутрибрюшинную (в/б) дозу мышиной мРНК в форме ЛНЧ (MC3:холестерин:DSPC:ПЭГ-DMGat мол. % 50:38,5:10:1,5) в сравнении с однократной в/б дозой 1 мкг рекомбинантного мышиного белка IL12. Однократную дозу с 2 фиксированными уровнями дозы мРНК (2 мкг и 4 мкг) вводили в день 7 после индукции болезни и оценивали мышиные мРНК IL12 с и без miR122 связывающего элемента в разных группах лечения, в сравнении с подходящими отрицательными контролями (мРНК без старт-кодона (NST) с miR122 связывающим элементом, инкапсулированной в идентичной форме ЛНЧ).

[1260] Объемы опухоли и массу тела часто измеряли, и общие клинические наблюдения проводили в соответствии с подходящими протоколами IACUC.

B. Данные по эффективности

[1261] Биолюминесценцию (BL) использовали в качестве суррогатного показателя опухолевой нагрузки и измеряли в несколько дней, в том числе в день 22, после индукции болезни, как показано на **ФИГ. 11A**. Группы лечения и уровни дозы показаны на **ФИГ. 11B**. Мыши не получали никакого лечения или получали 2 мкг mIL12_без miR, 2 мкг mIL12_miR122, NST_OX40L_122 на 2 мкг, 4 мкг mIL12_без miR, 4 мкг mIL12_miR122, 4 мкг NST_OX40L_122 и 1 мкг rm IL12. Мыши, получавшие мРНК мышиного IL12, демонстрировали более низкий BL сигнал во всех группах по сравнению с отрицательными контролями.

C. Оценка побочного/токсического действия:

[1262] Лечение обычно хорошо переносилось, при этом ни одна из групп лечения не показала среднего снижения массы тела больше 10% (**ФИГ. 11B**).

D. Выводы

[1263] Как показано на **ФИГ. 11A** и **11B**, мыши, получавшие до 150 дней после имплантации обе фиксированных дозы мРНК мышиного IL12, показали более низкие уровни сигнала BL в качестве показателя опухолевой нагрузки по сравнению с отрицательными контролями, причем этот ингибированный уровень BL был связан с заметным увеличением выживаемости при внутрибрюшинном введении мРНК мышиного IL12. мРНК мышиного IL12, которая содержала miR122 связывающий домен в 3'-UTR, показала аналогичную эффективность по сравнению с мРНК без такого регуляторного элемента (без miR). Применяемые эффективные дозы считались в целом хорошо переносимыми.

[1264] Мыши, получавшие фиксированные дозы мРНК мышиного IL12, показали более низкие уровни сигнала BL в качестве показателя опухолевой нагрузки по сравнению с отрицательными контролями, причем этот ингибированный уровень BL был связан с заметным увеличением выживаемости при внутрибрюшинном введении мРНК мышиного IL12.

Пример 8: Анализ уровней IL12 и IFNγ у мышей после введения мРНК мышиного IL12

[1265] Мышам-носителям опухоли MC38, вводили одну или более доз мышиной мРНК miR122 IL12 в стандартных ЛНЧ на основе Соединения 18, внутриопухолево (iTu). В частности, мышам вводили однократную внутриопухолевую (iTu) дозу мышиной мРНК miR122 IL12 (в дозах 0,05 мкг, 0,5 мкг или 5,0 мкг) в ЛНЧ, многократные iTu дозы (4×) мышиной мРНК miR122 IL12 в тех же уровнях, или 5,0 мкг NST в качестве контролч.

[1266] Уровни IL12 и IFNγ в плазме определяли через 24 часа после введения доз.

Уровни IL12 и IFNγ определяли при использовании мультиплексной панели на основе технологии Luminex (ProcartaPlex Mouse Cytokine & Chemokine Panel 1A 36 plex, Affymetrix eBioscience).

[1267] На **ФИГ. 17A** показаны дозозависимые уровни IL12 в плазме через 24 часа после введения указанных доз мРНК мышиного IL12 мышам-опухоленосителям. Концентрация IL12 в плазме (нг/мл) показана ниже в **Таблице 11**.

Таблица 11. Уровни белка IL12 в плазме (нг/мл).

Доза	1-ая	2-ая	3-я	4-ая
5 мкг NST	0,007±0,0008	0,001±0,0012	0,006±n/a	-----
0,05 мкг IL12_122	0,320±0,117	0,165±0,095	0,559±0,725	0,143±0,054
0,5 мкг IL12_122	1,59±1,65	2,02±1,49	5,30±9,57	1,21±1,21
5 мкг IL12_122	195,8±123,3	176,8±221,4	86,61±40,53	69,87±62,50

[1268] На **ФИГ. 17B** показаны увеличенные уровни IFNγ в плазме через 24 часа после введения мРНК мышиного IL12 мышам-опухоленосителям. Таким образом, на этой фигуре показано, что введение мРНК мышиного IL12 индуцирует экспрессию IFNγ при многократных дозах.

[1269] В альтернативе, мышам-носителям клеток аденокарциномы толстой кишки MC38 в брюшной полости в качестве модели карциноматоза, вводили однократную фиксированную внутрибрюшинную (в/б) дозу мышиной мРНК miR122 IL12 (в дозе 2 мкг или 4 мкг), мышиной мРНК IL12 без miR (в дозе 2 мкг или 4 мкг) или рекомбинантный белок IL12 (rmIL12) (1 мкг), в день 7 после посева клеток MC38. Уровни IL12 и IFNγ в плазме определяли после введения дозы при использовании стандартных методов.

[1270] На ФИГ. 18A-18B показаны увеличенные уровни IL12 в плазме (**ФИГ. 18A**) и IFNγ в плазме (**ФИГ. 18B**) после внутрибрюшинного (в/б) введения мРНК мышиного IL12 мышам-носителям опухоли MC38.

[1271] Эти данные показывают, что и внутриопухолевое, и внутрибрюшинное введение IL-12 индуцирует повышенные уровни IFNγ в плазме. Кроме того, введение многократных доз IL-12 в модели опухоли MC38 многократно индуцирует уровни IL-12 и IFNγ в плазме.

Пример 9: Противоопухолевая эффективность *in vivo* внутриопухолевого (iTu) введения мРНК IL12_miR122 в модели A20

[1272] Опухолевые клетки A20 подкожно имплантировали мышам. Мышей-носителей опухоли A20 распределяли в 2 группы лечения (N=12). Мышам iTu вводили 0,5 мкг мРНК в ЛНЧ на основе Соединения 18 раз в 7 дней (Q7D).

[1273] Контрольная группа получала мРНК отрицательного контроля в форме такой же ЛНЧ, тогда как группе лечения вводили дозы ЛНЧ, содержащих мышиную мРНК IL12 с miR122 связывающим участком в 3'-UTR (mIL12-miR122).

[1274] Объемы опухоли измеряли в течение 90 дней после имплантации клеток A20 и общие клинические наблюдения производили в соответствии с принятым протоколом IACUC, пока не был достигнут предварительно установленный конечный показатель, объем опухоли 2000 мм^3.

[1275] Объемы отдельных опухолей у мышей, получавших дозы iTu mIL12-miR122

в форме ЛНЧ на основе Соединения 18, показаны на **ФИГ. 19B** в сравнении с отрицательным контролем на **ФИГ. 19A**. На **ФИГ. 19B** показано, что четыре мыши достигли полного ответа на День 90.

[1276] Явным полным респондерам (4/12) на **ФИГ. 19B** повторно вводили опухолевые клетки A20. Объемы отдельных опухолей у повторно зараженных мышей показаны на **ФИГ. 19D** в сравнении с ростом опухоли у наивных мышей, зараженных A20, на **ФИГ. 19C**. На **ФИГ. 19C** показано, что 9 из 10 контрольных мышей, несущих недавно имплантированные опухоли, достигали конечного показателя (объема опухоли 2000 мм^3) в День 45. Однако на **ФИГ. 19D** показано, что все четыре полных респондера на **ФИГ. 19B**, повторно зараженных опухолью A20, не показали роста опухоли до Дня 60. Это указывает, что введение мРНК mIL12-miR122 вызвало у мышей развитие вторичного иммунного ответа памяти, достаточного, чтобы предотвращать рост опухоли при повторном заражении.

Пример 10: Противоопухолевая эффективность *in vivo* внутриопухолевого (iTu) введения мРНК IL12_miR122 в модели MC38-S

[1277] Клетки MC38-S имплантировали мышам. Как правило, MC38-S, также описанная как MC38-2, является более чувствительной к терапии клеточной линией. Без ограничения теорией, одним из объяснений этого наблюдения являются наблюдаемые повышенные уровни CD45+ Т-клеток, CD8+ Трег-клеток, опухолеассоциированных макрофагов (ТАМ) и ДК, а также наблюдения, что опухоли MC38-S медленнее растут и более чувствительны к тестируемым IMT. Все эти особенности опухолей MC38-S приведены в сравнении с опухолями MC38-R (также описанными как MC38-1 или MC38-M), при этом обе эти линии опухолей являются пригодными моделями.

[1278] Мышей-носителей опухолей MC38-S распределяли в 4 группы лечения (N=15). Мышам iTu вводили дозы 0,05 мкг, 0,5 мкг или 5 мкг мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18. В качестве отрицательного контроля мышам iTu вводили мРНК NST-FIX или оставляли интактными. В исследованиях с введением однократных и многократных доз, мыши в экспериментальных и контрольных группах получали аналогичную схему введения доз.

[1279] Объемы опухоли и выживаемость оценивали в каждой группе в течение 80 дней после имплантации клеток MC38-S и общие клинические наблюдения производили в соответствии с принятым протоколом, пока не был достигнут предварительно установленный конечный показатель, объем опухоли 1500 мм^3.

[1280] Объемы отдельных опухолей у мышей, получавших однократную iTu дозу 0,05 мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 20A** и **ФИГ. 21A**, у мышей, получавших однократную iTu дозу 0,5 мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 20B** и **ФИГ. 21B**, и у мышей, получавших однократную iTu дозу 5 мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 20C** и **ФИГ. 21C**, в сравнении с подходящими отрицательными контролями на **ФИГ. 20D**. предварительно установленный конечный показатель, объем опухоли 1500 мм^3, указан горизонтальной черной пунктирной линией. На **ФИГ. 20A** и **21A** показано, что шесть из 15 мышей достигли полного ответа. На **ФИГ. 20B**, **21B**, **20C** и **21C** показано, что 13 из 15 мышей достигали полного ответа, что указывает на то, что низкая доза 0,5 мкг может быть достаточной, чтобы вызвать максимально эффективный ответ, с учетом того, что подобный ответ наблюдали при 5 мкг.

[1281] Объемы отдельных опухолей у мышей, получавших две iTu дозы 0,05 мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 21D**, у мышей, получавших две iTu дозы 0,5

мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 21E**, и у мышей, получавших две iTu дозы 5 мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 21F**. Предварительно установленный конечный показатель, объем опухоли 1500 мм^3, указан горизонтальной черной пунктирной линией. На **ФИГ. 21D** показано, что 9 из 15 мышей достигли полного ответа. На **ФИГ. 21E** и **21F** показано, что 14 из 15 мышей достигли полного ответа. Эти данные указывают, что в некоторых типах опухолей однократное введение мРНК мышиного IL12 может вызывать противоопухолевое действие, достаточное, чтобы уменьшить или устранить опухоль.

[1282] Дозозависимый характер четко наблюдали между уровнями дозы 0,05 и 0,5 мкг. Пороговое значение, по-видимому, было достигнуто при≤0,5 мкг мРНК мышиного IL12. Две дозы мРНК IL12 также превосходили однократную дозу. Все мыши, которым вводили любую дозу мРНК мышиного IL12, показали увеличение выживаемости (**ФИГ. 22**). Таким образом, внутриопухолевое введение мРНК мышиного IL12 задерживало или уменьшало рост или размер опухолей MC38-S по сравнению с подходящим отрицательным контролем и обеспечивало увеличение выживаемости.

Пример 11: Противоопухолевая эффективность *in vivo* внутриопухолевого (iTu) введения мРНК IL12_miR122 в модели MC38-R

[1283] Клетки MC38-R имплантировали мышам. Как правило, MC38-R, также указанная в настоящем документе как MC38-1 или MC38-M, является более резистентной к терапии клеточной линией. Без ограничения теорией, одним из объяснений этого наблюдения являются пониженные уровни CD45+ Т-клеток, CD8+ Трег-клеток и ДК при этом также наблюдали более высокие уровни клеток, несущих маркеры "миелоидных супрессорных клеток", а также наблюдения, что опухоли MC38-R быстрее растут и обычно менее чувствительные к протестированным иммуноопосредованным терапиям. Все эти особенности опухолей MC38-R приведены в сравнении с опухолями MC38-S, при этом обе этих линии являются пригодными моделями.

[1284] Мышей-носителей опухолей MC38-R распределяли в 4 группы лечения (N=13). Мышам iTu вводили дозы 0,05 мкг, 0,5 мкг или 5 мкг мРНК мышиного IL12 в ЛНЧ на основе Соединения 18. В качестве отрицательного контроля мышам iTu вводили дозы мРНК NST-FIX или оставляли интактными. В исследованиях с введением однократных и многократных доз, мыши в экспериментальных и контрольных группах получали аналогичную схему введения доз.

[1285] Объемы опухоли и выживаемость оценивали в каждой группе в течение 75 дней после имплантации клеток MC38-R.

[1286] Объемы отдельных опухолей у мышей, получавших однократную iTu дозу 0,05 мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 23A** и **ФИГ. 23E**, у мышей, получавших однократную iTu дозу 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ, показаны на **ФИГ. 23B** и **ФИГ. 23F**, у мышей, получавших однократную iTu дозу 5 мкг мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ, показаны на **ФИГ. 23C** и **ФИГ. 23G**, в сравнении с подходящими отрицательными контролями на **ФИГ. 23D**. Предварительно установленный конечный показатель, объем опухоли 2000 мм^3, указан горизонтальной черной пунктирной линией. На **ФИГ. 23A** и **23E** показано, что ни одна из мышей-носителей опухоли MC38-R после введения 0,05 мкг мРНК мышиного IL12 не достигали полного ответа. На **ФИГ. 23B** и **23F** показано, что две мыши-носителя опухоли MC38-R после введения 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 достигали полного ответа. На **ФИГ. 23C** и **23G** показано, что четыре мыши-носителя опухоли MC38-R после введения 5 мкг мРНК мышиного IL12 достигали полного ответа.

[1287] Объемы отдельных опухолей у мышей, получавших многократные iTu дозы

0,05 мкг мРНК мышиного IL12, показаны на **ФИГ. 23H**, у мышей, получавших две iTu дозы 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ, показаны на **ФИГ. 23I**, и у мышей, получавших две iTu дозы 5 мкг мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ, показаны на **ФИГ. 23J**. Предварительно установленный конечный показатель, объем опухоли 2000 мм^3, указан горизонтальной черной пунктирной линией. На **ФИГ. 23H-23J** показано, что многократные введения обладают аналогичной эффективностью, как однократное введение.

[1288] Эти результаты указывают, что, несмотря на продемонстрированную резистентность опухолей MC38-R к другим иммуноопосредованным терапиям, таким как антагонистические антитела против PD1 и против PD-L1, мыши, которым вводили мРНК мышиного IL12, показали увеличение выживаемости (**ФИГ. 24**). Оценки выживаемости включали конечные показатели опухолевой нагрузки и животных, выбывших из исследования в результате образования язвы/струпа, которые наблюдали у подвергнутых лечению и у интактных мышей. Внутриопухолевое введение мРНК мышиного IL12 задерживало рост опухолей MC38-R по сравнению с подходящим отрицательным контролем и обеспечивало увеличение выживаемости, и обычно хорошо переносилось.

[1289] Уровни IL12 p70 в опухоли и плазме, а также уровень других цитокинов, определяли через 24 часа после введения доз. Результаты показали дозозависимые уровни IL12 в плазме при внутриопухолевом введении мРНК мышиного IL12, как показано ранее. Результаты также показывают долговременную дозозависимую экспрессию ФНОα, IL-10, IL-13, IL-15/15R, IL-27, MIP-1β, MIP-1α, MCP-1, MCP-3, M-КСФ, IL-4 и IL-5 после введения многократных доз мышиного IL12 (данные не показаны). Уровни экспрессии ГМ-КСФ, IL-18, IL-3, RANTES и IL-6 были повышены только после введения дозы 5 мкг мышиного IL12 (данные не показаны).

Пример 12: CD8+ Т-клетки способствуют эффективности мРНК IL12

[1290] Для оценки роли CD8+ Т-клеток в опосредовании мРНК IL12 индуцированной эффективности, клетки MC38-R имплантировали мышам, клон 24.3, истощающий CD8+ Т-клетки, использовали для удаления CD8+ Т-клеток, и уровни CD8+ Т-клеток мониторировали в крови для подтверждения истощения в ходе исследования эффективности. Клон 24.3 или контрольное антитело вводили мышам за 2 дня до введения мРНК мышиного IL12. Истощающее или контрольное антитело вводили в дозе 0,5 мг раз в день, в течение 3 дней подряд, с перерывом 3 дня, после чего вводили еще пять доз по 0,2 мг антитела раз в 4 дня. Проточную цитометрию проводили в ходе эксперимента для подтверждения удаления CD8+ Т-клеток.

[1291] При использовании клона 24.3, CD8+ Т-клетки удаляли в течение 28 дней, тогда как контрольное антитело не удаляло CD8+ Т-клетки (**ФИГ. 25**). Количество CD8+ Т-клеток в крови было значительно снижено во всех точках времени, в которые проводили исследованных проточную цитометрию, подтверждая, таким образом, эффективное удаление.

[1292] Мыши, получавшие 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 после истощения CD8+ Т-клеток с помощью клона 24.3, демонстрировали увеличение объема опухоли (**ФИГ. 26D**) по сравнению с мышами, получавшими 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 после имитационного истощения CD8+ Т-клеток (**ФИГ. 26B**). Аналогичным образом, мыши, получавшие 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 после истощения CD8+ Т-клеток, показали низкую выживаемость по сравнению с мышами, получавшими 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 после имитационного истощения CD8+ Т-клеток (**ФИГ. 26E**). На **ФИГ. 26A** показан объем опухоли у мышей, получавших мРНК отрицательного контроля после

имитационного истощения CD8+ Т-клеток, и на **ФИГ. 26C** показан объем опухоли у мышей, получавших мРНК отрицательного контроля после истощения CD8+ Т-клеток. Хотя лечение мРНК мышиного IL12, как оказалось, приводило к некоторой задержке роста опухоли даже после истощения CD8+ Т-клеток, в отсутствие цитотоксических Т-клеток не наблюдали ни одного полного респондера в отличие от явного преимущества в выживаемости, наблюдаемого при лечении мРНК мышиного IL12 и имитационным истощении. Результаты указывают, что CD8+ Т-клетки играют существенную роль в опосредованной мРНК IL12 эффективности.

Пример 13: Значимые изменения иммунного инфильтрата в опухолях MC38-R и B16F10-AP3 после внутриопухолевого введения мРНК IL12

[1293] Значимые изменения происходили в инфильтрате иммунных клеток в опухолях MC38-R и B16F10-AP3 после введения мРНК IL12. Опухоли MC38-R обрабатывали внутриопухолево 0,5 мкг или 0,05 мкг мРНК мышиного IL12, и опухоли B16F10-AP3 обрабатывали внутриопухолево 0,1 мкг или 0,5 мкг мРНК мышиного IL12.

[1294] В обеих моделях MC38-R и B16F10-AP3 процент CD11b+ миелоидных клеток в опухоли, положительно окрашенной на экспрессию PDL1, был значимо повышен в большинстве точек времени после введения мРНК IL12 (**ФИГ. 27A** и **ФИГ. 27B**).

[1295] Лечение мРНК IL12 также коррелировало с повышением CD8+ Т-клеток в опухолях в обеих моделях MC38-R и в B16F10-AP3 на мышах в поздние точки времени. В частности, процент Т-клеток, как подтверждалось процентным содержанием CD8+ Т-клеток из иммунного инфильтрата (CD45+ клетки) и количеством CD8+ положительных клеток на мг опухолевой ткани, был статистически более высоким через 7 дней после введения 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в обеих моделях на мышах (**ФИГ. 28A** и **28B**). Кроме того, значительно более высокое количество Т-клеток наблюдали в опухолях у мышей с B16F10-AP3, получавших 0,1 мкг мРНК мышиного IL12, что подтверждалось процентным содержанием CD8+ Т-клеток из иммунного инфильтрата (CD45+ клетки) (**ФИГ. 28B**). Процент CD45-положительных клеток и количество клеток на мг являются информативными. В день 7, опухоли в группах лечения были меньше, чем контроли, особенно в группах 0,1 мкг и 0,5 мкг.

[1296] Увеличенное отношение CD8+ клеток к регуляторным Т-клеткам (Трег) (CD8: Трег) наблюдали как в MC38-R (**ФИГ. 29A**), так и в B16F10-AP3 (**ФИГ. 29B**) моделях на мышах, что демонстрирует улучшенное отношение эффекторных к супрессорным клеткам. В частности, мыши MC38-R, получавшие 0,05 мкг или 0,5 мкг мРНК мышиного IL12, демонстрировали статистически значимые более высокие отношения CD8+ Т-клеток к Трег-клеткам по сравнению с отрицательными контролями, что было вызвано как увеличением CD8+ клеток, так и снижнием Трег-клеток в опухолевой ткани в день 7 (**ФИГ. 29A**). Аналогичным образом, мыши B16F10-AP3, получавшие 0,1 мкг или 0,5 мкг мРНК мышиного IL12, демонстрировали статистически более высокие отношения CD8+ Т-клеток к Трег-клеткам по сравнению с отрицательными контролями, что было вызвано увеличением CD8+ клеток (**ФИГ. 29B**).

[1297] Экспрессия CD69, которая указывает на активацию Т-клеток и NK-клеток, была повышена на CD8+ Т-клетках и в MC38-R, и в B16F10-AP3 опухолях (**ФИГ. 30A-30B**).

[1298] Активацию естественных киллерных (NK) клеток также наблюдали и в MC38-R, и в B16F10-AP3 опухолях, обработанных мРНК IL-12 (**ФИГ. 31A** и **31B**).

[1299] Увеличение перекрестно-презентирующих дендритных клеток наблюдали в обеих моделях опухолей MC38-R и B16F10-AP3. Увеличение CD103+ мДК наблюдали в обеих опухолях MC38-R (**ФИГ. 32A**) и B16F10-AP3 (**ФИГ. 32B**) в день 7. Кроме того,

более высокие проценты активированных CD8+ мДК были обнаружены в дренирующем лимфатическом узле после обработки мРНК мышиного IL12 в 24 часа, 72 часа и день 7 по сравнению с контролями в опухолях B16F10-AP3 (**ФИГ. 32C**).

Пример 14: Противоопухолевая эффективность *in vivo* модифицированной мРНК IL12 в комбинации с антителом против PD-L1 в модели MC38-R

[1300] Учитывая повышенную экспрессию PD-L1 (см. Пример 11, выше) после введения мРНК мышиного IL12, исследовали эффективность комбинированной терапии мРНК мышиного IL12 и антителом против PD-L1. Для оценки эффективности монотерапии антителом против PD-L1, мышам, несущим опухоль MC38-R, вводили мышиное антитело против PD-L1, полученное из клона 80. На **ФИГ. 33A** показаны изменения объема опухоли у мышей после введения контрольного антитела. На **ФИГ. 33B** показаны изменения объема опухоли после введения антитела против PD-L1. Все мыши достигали конечного показателя (т.е. объема опухоли 2000 мм^3), что демонстрирует нечувствительность данной модели к лечению антителом против PD-L1.

[1301] Мышам, несущим опухоль MC38-R, iTu вводили либо (i) только мРНК мышиного IL12, либо (ii) мРНК мышиного IL12 и мышиное антитело против PD-L1 в комбинации. Тестировали три дозы мРНК, т.е. 0,05 мкг (данные не показаны), 0,5 мкг и 5 мкг. Объемы опухоли и выживаемость оценивали в каждой группе (n=15) в течение 90 дней после имплантации клеток MC38-R и общие клинические наблюдения производили в соответствии с принятым протоколом, пока не был достигнут предварительно установленный конечный показатель - объем опухоли 2000 мм^3.

[1302] На **ФИГ. 33C** и **33E** показано, что комбинированная терапия 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 привела к полному ответу у 6 из 15 мышей, тогда как только 1 из 15 мышей достигла полного ответа после введения только мРНК мышиного IL12. На **ФИГ. 33D** и **33F** показано, что 11 из 15 мышей достигли полного ответа при комбинированной терапии 5 мкг мРНК мышиного IL12, тогда как только 5 из 15 мышей достигли полного ответа после введения только мРНК мышиного IL12. На **ФИГ. 33G** показаны данные, которые подтверждают, что отдельное применение мышиного антитела против PD-L1 в данном исследовании не обладало противоопухолевой эффективностью у мышей, несущих MC38-R. Результаты показывают, что комбинированная терапия мРНК мышиного IL12 и ингибитором контрольной точки, например, антителом против PD-L1, может демонстрировать синергическую эффективность в опухолях, которые в иных условиях резистентны к терапии ингибитором контрольной точки, например, таких как MC38-R.

Пример 15: Противоопухолевая эффективность *in vivo* внутриопухолевого введения модифицированной мРНК IL12 в комбинации с антителом против PD-L1

[1303] Опухоли MC-38 аденокарциномы толстой кишки подкожно имплантировали мышам, как описано в Rosenberg et al., Science 233:1318-1321 (1986).

[1304] Мышам-носителям опухолей MC38-R или B16F10-AP3 вводили однократную внутриопухолевую дозу модифицированной мРНК мышиного IL12 в форме ЛНЧ (мРНК IL12 с miR122 в форме ЛНЧ на основе Соединения 18) в дозе 0,05 мкг, 0,5 мкг или 5 мкг, отдельно или в комбинации с внутрибрюшинной дозой антитела против PD-L1 (клон 80). Дополнительные дозы вводили, как указано ниже.

A. Результаты

[1305] Для проверки эффекта комбинированного лечения мРНК мышиного IL12 и антителом против PD-L1 (αPD-L1), мышам с MC38-R через одиннадцать дней после имплантации вводили только мышиное антитело против PD-L1 (**ФИГ. 34A**), только 0,5

мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 34B**) или мышиное антитело против PD-L1 и 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 34C**). Лечение с использованием только антитела против PD-L1 оказало малое влияние на рост опухоли (**ФИГ. 34A**), и лечение однократной дозой 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 привело к одному CR (**ФИГ. 34B**). При комбинированном применении внутриопухолевой терапии мРНК мышиного IL12 с введением антитела против PD-L1 (вводимого в шести дозах), наблюдали значительное увеличение количества CR. Восемь из пятнадцати мышей (53%) показал полный ответ после однократной дозы 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в комбинации с антителом против PD-L1 (**ФИГ. 34C**).

[1306] Синергическое действие комбинированного лечения с применением мРНК мышиного IL12 и антитела против PD-L1 также наблюдали у мышей с B16F10-AP3, которые, как полагали, являлись иммунологически стерильными, а также являлись резистентными к терапиям с блокадой контрольных точек, таким как антитело против PDL1. Тогда как интактные мыши с B16F10-AP3 (**ФИГ. 35A**) и B16F10-AP3, получавшие только антитело против PD-L1 (**ФИГ. 35B**) или только однократную дозу 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 35C**) не показали ни одного CR, мыши, получавшие однократную дозу 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 в комбинации с антителом против PD-L1 (вводимых в шести дозах в дни 11, 14, 18, 21, 25 и 28), показали два CR из пятнадцати мышей (**ФИГ. 35D**).

Пример 16: Абскопальный эффект после введения мРНК мышиного IL12 в дистальной опухоли

[1307] Для исследования потенциальных абскопальных эффектов внутриопухолевого введения мРНК мышиного IL12, опухоли MC38 аденокарциномы толстой кишки были имплантировали мышам билатерально (MC38-S; **ФИГ. 36A**). В продолжающемся исследовании, 17/20 опухолей MC38-S, обработанных 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 36D**), и 19/20 опухолей MC38-S, обработанных 5 мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 36F**), на настоящий момент показали полный ответ приблизительно после 50 месяцев. Кроме того, 3/20 дистальных опухолей у мышей, получавших 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 36E**), и 16/20 дистальных опухолей у мышей, получавших 5 мкг мРНК мышиного IL12, на настоящий момент показали полный ответ приблизительно после 50 месяцев (**ФИГ. 36G**). Результаты с отрицательным контролем показаны на **ФИГ. 36B** и **36C**.

[1308] Эти абскопальные эффекты усиливались, когда лечение мРНК мышиного IL12 комбинировали с лечением антителом против PD-L1 в продолжающемся исследовании. Мышам, которым были билатерально имплантированы опухоли MC38, вводили внутриопухолево, в одну опухоль, либо 0,5 мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 37C-37D**), либо 5 мкг мРНК мышиного IL12 (**ФИГ. 37E-37F**) в монотерапии (**ФИГ. 37C** и **37E**) или в комбинации с антителом против PD-L1 (вводимым путем в/б инъекции 20 мг/кг, два раза в неделю в течение двух недель; **ФИГ. 37D** и **37F**). К настоящему времени 3/20 CR и 16/20 CR наблюдали билатерально у мышей, получавших 0,5 мкг (**ФИГ. 37C**) и 5 мкг (**ФИГ. 37E**) мРНК мышиного IL12, и 8/20 CR и 20/20 CR наблюдали билатерально у мышей, получавших комбинацию антитела против PD-L1 и 0,5 мкг (**ФИГ. 37D**) или 5 мкг (**ФИГ. 37F**) мРНК мышиного IL12. Результаты с отрицательным контролем показаны на **ФИГ. 37A** и **37B**.

Пример 17: Оценка кодон-оптимизированных мРНК, кодирующих человеческий IL12

[1309] В дополнение к конструкции mIL12_miR122, полученной в Примере 1, были подготовлены 20 кодон-оптимизированных мРНК, кодирующих человеческий полипептид IL12 (hIL12AB 001-020). Эти мРНК также содержали участок связывания

miR-122 в 3'UTR.

[1310] мРНК были полностью модифицированы N1-метилпсевдоуридином. Модифицированные мРНК включали в липидные наночастицы (ЛНЧ) MC3 для скрининга. Клетки HeLa трансфицировали с использованием стандартного протокола трансфекции, и экспрессию определяли через ~22 часа после трансфекцию. Экспрессию нормализовали по экспрессии конструкции muIL12 дикого типа. Большинство протестированных конструкций имели экспрессию больше или равную ~2-кратной по сравнению с конструкцией mIL12_miR122.

[1311] Конструкции, имеющие высокую экспрессию в клетках HeLa, также тестировали на экспрессию в клетках MC38, клетках Heb3B и клетках A20, для подтверждения экспрессии в разных линиях опухолевых клеток.

[1312] Варианты hIL12AB_002, hIL12AB_006 и hIL12AB_021 затем отбирали для тестирования *in vivo*. Мышам C57Bl6 подкожно имплантировали клетки A20 (модель опухоли A20). Опухолям позволили вырасти, после чего в опухоли интратуморально вводили ЛНЧ-инкапсулированные мРНК. Плазму, опухоль, печень и селезенку забирали через 6 и 24 часа после введения однократной внутриопухолевой дозы мРНК (n=6 в группе). Варианты hIL12AB_002 и hIL12AB_006, в частности, показали хорошую экспрессию по сравнению с мРНК mIL12_miR122, например, в плазме и опухоли.

[1313] На основе общего скрининга *in vitro* и *in vivo*, hIL12AB_002 было отобрано в качестве предпочтительной мРНК, кодирующей hIL12AB (**ФИГ. 38**).

Другие варианты осуществления

[1314] Следует понимать, что слова, которые были использованы, являются скорее описательными, нежели ограничивающими, и что изменения могут быть внесены в рамках прилагаемой формулы изобретения, без отступления от истинного объема и сущности настоящего описания в его более широких аспектах.

[1315] Хотя настоящее изобретение было описано довольно подробно и с некоторой конкретностью в отношении определенных описанных вариантов, оно не должно ограничиваться какими-то подобными подробностями или вариантами осуществления, или какими-то конкретным вариантом осуществления, а подлежит толкованию со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения, таким образом, чтобы обеспечивать наиболее широкую возможную интерпретацию такой формулы изобретения с учетом предшествующего уровня техники, и, таким образом, эффективно охватывать предусмотренный объем настоящего описания.

[1316] Все публикации, заявки на патент, патенты и другие источники, указанные в настоящем документе, включены в полном объеме посредством отсылки. В случае конфликта, настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, заголовки разделов, материалы, методы и примеры являются лишь иллюстративными и не должны быть ограничивающими.

[1317] Следует понимать, что раздел Подробное описание, а не разделы Сущность изобретения и Реферат, должен использоваться для интерпретации формулы изобретения. В разделах Сущность изобретения и Реферат могут быть указаны один или более, но не все примеры осуществления настоящего описания, как это предусмотрено автором(ами) изобретения, и, таким образом, не должны ограничивать настоящее описание и прилагаемую формулу изобретения каким-либо образом.

[1318] Настоящее изобретение описано выше с помощью функциональных компонентов, иллюстрирующих реализацию указанных функций и их взаимосвязи. Границы этих функциональных компонентов были произвольно определены в настоящем документе для удобства описания. Альтернативные границы могут быть

определены при условии, что указанные функции и их взаимосвязи будут надлежащим образом выполнены.

[1319] Предыдущее описание конкретных вариантов осуществления полностью раскрывает общий характер настоящего описания, что другие лица могут, применяя знания в рамках уровня техники, легко модифицировать и/или адаптировать к различным применениям такие конкретные варианты осуществления без излишних экспериментов без отступления из общей концепции настоящего описания. Таким образом, такие адаптации и модификации должны находиться в рамках значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления на основе представленных в настоящем документе инструкций и руководств. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе служит в целях описания, а не ограничения, поэтому терминология или фразеология настоящего описания должна быть интерпретирована квалифицированным специалистом в рамках таких инструкций и руководств.

[1320] Широта и объем настоящего описания не должны ограничиваться ни одним из вышеописанных примеров осуществления, а должны определяться только согласно следующей формуле изобретения и ее эквивалентам.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> MODEPHK TX, INC.
FREDERICK, JOSHUA
HEWITT, SUSANNAH
BAI, AILIN
HOGE, STEPHEN
PRESNYAK, VLADIMIR
MCFADYEN, IAIN
BENENATO, KERRY
KUMARASINGHE, ELLALAHEWAGE SATHYAJITH
<120> ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ, КОДИРУЮЩИЕ ИНТЕРЛЕЙКИН-12 (IL12), И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ
<130> 3529.035PC02/ELE/C-K
<150> 62/443,693
<151> 2017-01-07
<150> 62/338,483
<151> 2016-05-18
<160> 242
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 306
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> IL12B дикого типа без сигнальной последовательности (IL12B), аминокислоты
<400> 1

```
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1               5                  10                  15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
            20                  25                  30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
```

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140
Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160
Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175
Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser
305

<210> 2
<211> 918
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> IL12B дикого типа без сигнальной последовательности (IL12B), нуклеиновые кислоты
<400> 2

atatgggaac tgaagaaaga tgtttatgtc gtagaattgg attggtatcc ggatgcccct 60
ggagaaatgg tggtcctcac ctgtgacacc cctgaagaag atggtatcac ctggaccttg 120
gaccagagca gtgaggtctt aggctctggc aaaaccctga ccatccaagt caaagagttt 180
ggagatgctg gccagtacac ctgtcacaaa ggaggcgagg ttctaagcca ttcgctcctg 240
ctgcttcaca aaaaggaaga tggaatttgg tccactgata ttttaaagga ccagaaagaa 300

cccaaaaata agacctttct aagatgcgag gccaagaatt attctggacg tttcacctgc 360
tggtggctga cgacaatcag tactgatttg acattcagtg tcaaaagcag cagaggctct 420
tctgaccccc aaggggtgac gtgcggagct gctacactct ctgcagagag agtcagaggg 480
gacaacaagg agtatgagta ctcagtggag tgccaggagg acagtgcctg cccagctgct 540
gaggagagtc tgcccattga ggtcatggtg gatgccgttc acaagctcaa gtatgaaaac 600
tacaccagca gcttcttcat cagggacatc atcaaacctg acccacccaa gaacttgcag 660
ctgaagccat taaagaattc tcggcaggtg gaggtcagct gggagtaccc tgacacctgg 720
agtactccac attcctactt ctccctgaca ttctgcgttc aggtccaggg caagagcaag 780
agagaaaaga aagatagagt cttcacggac aagacctcag ccacggtcat ctgccgcaaa 840
aatgccagca ttagcgtgcg ggcccaggac cgctactata gctcatcttg gagcgaatgg 900
gcatctgtgc cctgcagt 918

<210> 3
<211> 197
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> IL12A дикого типа без сигнального пептида, аминокислоты
<400> 3

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser
195

<210> 4
<211> 591
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> IL12A дикого типа без сигнального пептида, нукоеиновые кислоты
<400> 4
agaaacctcc ccgtggccac tccagaccca ggaatgttcc catgccttca ccactcccaa 60
aacctgctga gggccgtcag caacatgctc cagaaggcca gacaaactct agaattttac 120
ccttgcactt ctgaagagat tgatcatgaa gatatcacaa aagataaaac cagcacagtg 180
gaggcctgtt taccattgga attaaccaag aatgagagtt gcctaaattc cagagagacc 240
tctttcataa ctaatgggag ttgcctggcc tccagaaaga cctcttttat gatggccctg 300
tgccttagta gtatttatga agacttgaag atgtaccagg tggagttcaa gaccatgaat 360
gcaaagcttc tgatggatcc taagaggcag atctttctag atcaaaacat gctggcagtt 420
attgatgagc tgatgcaggc cctgaatttc aacagtgaga ctgtgccaca aaaatcctcc 480
cttgaagaac cggattttta taaaactaaa atcaagctct gcatacttct tcatgctttc 540
agaattcggg cagtgactat tgatagagtg atgagctatc tgaatgcttc c 591
<210> 5
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_001
<400> 5
atgtgtcacc agcagctggt cattagctgg tttagccttg tgttcctggc ctccccccctt 60
gtcgctattt gggagctcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccagac 120
gcgcccggag agatggtagt tctgacctgt gataccccag aggaggacgg catcacctgg 180
actctggacc aaagcagcga ggttttgggc tcagggaaaa cgctgaccat ccaggtgaag 240
gaattcggcg acgccggaca gtacacctgc cataagggag gagaggtgct gagccattcc 300
cttcttctgc tgcacaagaa agaggacggc atctggtcta ccgacatcct gaaagaccag 360
aaggagccca agaacaaaac cttcctgagg tgcgaggcca agaactactc cggcaggttc 420
acttgttggt ggctgaccac catcagtaca gacctgactt ttagtgtaaa aagctccaga 480
ggctcgtccg atccccaagg ggtgacctgc ggcgcagcca ctctgagcgc tgagcgcgtg 540
cgcggtgaca ataaagagta cgagtacagc gttgagtgtc aagaagacag cgcttgccct 600
gccgccgagg agagcctgcc tatcgaggtg atggttgacg cagtgcacaa gcttaagtac 660
gagaattaca ccagctcatt cttcattaga gatataatca agcctgaccc acccaagaac 720
ctgcagctga agccactgaa aaactcacgg caggtcgaag tgagctggga gtaccccgac 780
acctggagca ctcctcattc ctatttctct cttacattct gcgtccaggt gcagggcaag 840
agcaagcggg aaaagaagga tcgagtcttc accgacaaaa caagcgcgac cgtgatttgc 900
aggaagaacg ccagcatctc cgtcagagcc caggatagat actatagtag cagctggagc 960
gagtgggcaa gcgtgccctg ttccggcggc gggggcgggg gcagccgaaa cttgcctgtc 1020
gctaccccgg accctggaat gtttccgtgt ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080
gtgtcgaata tgctccagaa ggcccggcag acccttgagt tctacccctg taccagcgaa 1140
gagatcgatc atgaggacat cacgaaagac aagacttcca ccgtcgaggc ttgtctcccg 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgtctg aatagccggg agacatcttt catcacgaat 1260
ggtagctgtc tggccagcag gaaaacttcc ttcatgatgg ctctctgcct gagctctatc 1320
tatgaagatc tgaagatgta tcaggtggag tttaagacta tgaacgccaa actcctgatg 1380
gacccaaaaa ggcaaatctt tctggaccag aatatgctgg ccgtgataga cgagctgatg 1440
caggcactga acttcaacag cgagacagtg ccacagaaat ccagcctgga ggagcctgac 1500
ttttacaaaa ctaagatcaa gctgtgtatc ctgctgcacg cctttagaat ccgtgccgtg 1560
actatcgaca gggtgatgtc atacctcaac gcttca 1596
<210> 6

<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_002
<400> 6
atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccccgac 120
gcccccggcg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180
accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240
gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480
ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540
agaggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagagag agaagaagga cagagtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900
agaaagaacg ccagcatcag cgtgagagcc caggacagat actacagcag cagctggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacag accctggagt tctacccctg caccagcgag 1140
gagatcgacc acgaggacat caccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaac 1260
ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga gacagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440
caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcagaat cagagccgtg 1560
accatcgaca gagtgatgag ctacctgaac gccagc 1596
<210> 7
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_003
<400> 7
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctccccctc 60
gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120
gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180
accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgaccat ccaagtcaaa 240
gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300
ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360
aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420
acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga 480

ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540
agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600
gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720
ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780
acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840
agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900
cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960
gaatgggcat ctgtgccctg cagtggcgga gggggcggag ggagcagaaa cctccccgtg 1020
gccactccag acccaggaat gttcccatgc cttcaccact cccaaaacct gctgagggcc 1080
gtcagcaaca tgctccagaa ggccagacaa actttagaat tttacccttg cacttctgaa 1140
gagattgatc atgaagatat cacaaaagat aaaaccagca cagtggaggc ctgtttacca 1200
ttggaattaa ccaagaatga gagttgccta aattccagag agacctcttt cataactaat 1260
gggagttgcc tggcctccag aaagacctct tttatgatgg ccctgtgcct tagtagtatt 1320
tatgaagact tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaaa gcttctgatg 1380
gatcctaaga ggcagatctt tttagatcaa aacatgctgg cagttattga tgagctgatg 1440
caggccctga atttcaacag tgagactgtg ccacaaaaat cctcccttga agaaccggac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctctgcata cttcttcatg ctttcagaat tcgggcagtg 1560
actattgata gagtgatgag ctatctgaat gcttcc 1596

<210> 8
<211> 1599
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_004
<400> 8

atgggctgcc accagcagct ggtcatcagc tggttctccc tggtcttcct ggccagcccc 60
ctggtggcca tctgggagct gaagaaagat gtctatgttg tagagctgga ctggtaccca 120
gatgctcctg gagaaatggt ggttctcacc tgtgacacgc cagaagaaga tggcatcacc 180
tggacgctgg accagagctc agaagttctt ggcagtggaa aaacgctgac catacaagta 240
aaagaatttg gggatgctgg ccagtacacc tgccacaaag gaggagaagt tctcagccac 300
agcctgctgc tgctgcacaa gaaagaagat ggcatctgga gcacagacat tttaaaagac 360
cagaaggagc ccaagaacaa aaccttcctt cgatgtgagg ccaagaacta cagtggccgc 420
ttcacctgct ggtggctcac caccatcagc acagacctca ccttctcggt gaagagcagc 480
cgtggcagct cagaccccca aggagtcacc tgtggggcgg ccacgctgtc ggcagaaaga 540
gttcgagggg acaacaagga atatgaatac tcggtggaat gtcaagaaga ctcggcctgc 600
ccggcggcag aagaaagtct tcccatagaa gtcatggtgg atgctgttca caaattaaaa 660
tatgaaaact acaccagcag cttcttcatc agagacatca tcaagccaga cccgcccaag 720
aacctgcagc tgaagcccct gaagaacagc agacaagtgg aagtttcctg ggagtaccca 780
gacacgtgga gcacgccgca cagctacttc agcctcacct tctgtgtaca agtacaaggc 840
aagagcaaga gagagaagaa agatcgtgtc ttcacagaca aaacctcggc gacggtcatc 900
tgcaggaaga atgcctccat ctcggttcga gcccaggacc gctactacag cagcagctgg 960
agtgagtggg cctcggtgcc ctgcagtggt ggcggcggcg gcggcagcag aaaccttcct 1020
gtggccacgc cggaccctgg catgttcccg tgcctgcacc acagccaaaa tttacttcga 1080
gctgtttcta acatgctgca gaaagcaaga caaactttag aattctaccc ctgcacctca 1140
gaagaaatag accatgaaga catcaccaaa gataaaacca gcactgtaga ggcctgcctg 1200
cccctggagc tcaccaagaa tgaatcctgc ctcaacagca gagagaccag cttcatcacc 1260
aatggcagct gcctggccag caggaaaacc agcttcatga tggcgctctg cctgagcagc 1320

atctatgaag atttgaagat gtaccaagta gaatttaaaa ccatgaatgc caagctgctc 1380
atggacccca agagacaaat atttttggat caaaacatgc tggctgtcat tgatgagctc 1440
atgcaagcat taaacttcaa ctcagagacg gtgccccaga agagcagcct ggaggagcca 1500
gacttctaca aaaccaagat caagctctgc atcttattac atgccttccg catccgggcg 1560
gtcaccattg accgtgtcat gtcctactta aatgccagc 1599

<210> 9
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_005
<400> 9

atgtgccacc agcagctggt catcagctgg ttctccctgg tcttcctggc cagcccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120
gctcctggag aaatggtggt tctcacctgt gacacgccag aagaagatgg catcacctgg 180
acgctggacc agagctcaga agttcttggc agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240
gaatttgggg atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gagaagttct cagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa agaagatggc atctggagca cagacatttt aaaagaccag 360
aaggagccca agaacaaaac cttccttcga tgtgaggcca agaactacag tggccgcttc 420
acctgctggt ggctcaccac catcagcaca gacctcacct tctcggtgaa gagcagccgt 480
ggcagctcag acccccaagg agtcacctgt ggggcggcca cgctgtcggc agaaagagtt 540
cgaggggaca acaaggaata tgaatactcg gtggaatgtc aagaagactc ggcctgcccg 600
gcggcagaag aaagtcttcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agccagaccc gcccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caagtggaag tttcctggga gtacccagac 780
acgtggagca cgccgcacag ctacttcagc ctcaccttct gtgtacaagt acaaggcaag 840
agcaagagag agaagaaaga tcgtgtcttc acagacaaaa cctcggcgac ggtcatctgc 900
aggaagaatg cctccatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960
gagtgggcct cggtgccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagcagaaa ccttcctgtg 1020
gccacgccgg accctggcat gttcccgtgc ctgcaccaca gccaaaattt acttcgagct 1080
gtttctaaca tgctgcagaa agcaagacaa actttagaat tctacccctg cacctcagaa 1140
gaaatagacc atgaagacat caccaaagat aaaaccagca ctgtagaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctca ccaagaatga atcctgcctc aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260
ggcagctgcc tggccagcag gaaaaccagc ttcatgatgg cgctctgcct gagcagcatc 1320
tatgaagatt tgaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa gctgctcatg 1380
gaccccaaga gacaaatatt tttggatcaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440
caagcattaa acttcaactc agagacggtg ccccagaaga gcagcctgga ggagccagac 1500
ttctacaaaa ccaagatcaa gctctgcatc ttattacatg ccttccgcat ccgggcggtc 1560
accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gccagc 1596

<210> 10
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_006
<400> 10

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagcccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccccgac 120

gcccccggcg agatggtggt gctgacctgt gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180
accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240
gagttcgggg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggagca cagatatcct gaaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcaca gacttgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480
ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540
agaggggaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agcccgaccc gccgaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagagag agaagaagga cagagtgttc acagataaga ccagcgccac cgtgatctgc 900
agaaagaacg ccagcatcag cgtgagagcc caggacagat actacagcag cagctggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacag accctggagt tctacccctg caccagcgag 1140
gagatcgacc acgaggacat caccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctga ccaagaatga aagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaac 1260
ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga gacagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440
caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcagaat cagagccgtg 1560
accatcgaca gagtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 11
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_007
<400> 11

atgtgccacc agcagcttgt catctcctgg ttctctcttg tcttccttgc ttctcctctt 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggatgtt tatgttgtgg agttggactg gtaccctgat 120
gctcctggag aaatggtggt tctcacctgt gacactcctg aggaggatgg catcacctgg 180
actttggacc agtcttctga ggttcttggc agtggaaaaa ctcttactat tcaggtgaag 240
gagtttggag atgctggcca gtacacctgc cacaagggtg gtgaagttct cagccacagt 300
ttacttcttc ttcacaagaa ggaggatggc atctggtcta ctgacatttt aaaagaccag 360
aaggagccca agaacaagac tttccttcgt tgtgaagcca agaactacag tggtcgtttc 420
acctgctggt ggcttactac tatttctact gaccttactt tctctgtgaa gtcttctcgt 480
ggctcttctg accctcaggg tgtcacctgt ggggctgcta ctctttctgc tgagcgtgtg 540
cgtggggaca acaaggagta tgaatactcg gtggagtgcc aggaggactc tgcctgccct 600
gctgctgagg agtctcttcc tattgaggtg atggtggatg ctgtgcacaa gttaaaatat 660
gaaaactaca cttcttcttt cttcattcgt gacattataa aacctgaccc tcccaagaac 720
cttcagttaa aacctttaaa aaactctcgt caggtggagg tgtcctggga gtaccctgac 780
acgtggtcta ctcctcactc ctacttctct cttactttct gtgtccaggt gcagggcaag 840
tccaagcgtg agaagaagga ccgtgtcttc actgacaaga cttctgctac tgtcatctgc 900
aggaagaatg catccatctc tgtgcgtgct caggaccgtt actacagctc ttcctggtct 960

gagtgggctt ctgtgccctg ctctggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa tcttcctgtg 1020
gctactcctg accctggcat gttcccctgc cttcaccact cgcagaacct tcttcgtgct 1080
gtgagcaaca tgcttcagaa ggctcgtcag actttagaat tctacccctg cacttctgag 1140
gagattgacc atgaagacat caccaaggac aagacttcta ctgtggaggc ctgccttcct 1200
ttagagctga ccaagaatga atcctgctta aattctcgtg agacttcttt catcaccaat 1260
ggcagctgcc ttgcctcgcg caagacttct ttcatgatgg ctctttgcct ttcttccatc 1320
tatgaagact taaaaatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaaa gcttctcatg 1380
gaccccaagc gtcagatatt tttggaccag aacatgcttg ctgtcattga tgagctcatg 1440
caggctttaa acttcaactc tgagactgtg cctcagaagt cttctttaga agagcctgac 1500
ttctacaaga ccaagataaa actttgcatt cttcttcatg ctttccgcat ccgtgctgtg 1560
actattgacc gtgtgatgtc ctacttaaat gcttct 1596

<210> 12
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_008
<400> 12

atgtgtcatc aacaactcgt gattagctgg ttcagtctcg tgttcctggc ctctccgctg 60
gtggccatct gggagcttaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgattg gtaccccgat 120
gctcctggcg agatggtggt gctaacctgc gataccccg aggaggacgg gatcacttgg 180
accctggatc agagtagcga agtcctgggc tctggcaaga cactcacaat ccaggtgaag 240
gaattcggag acgctggtca gtacacttgc cacaaggggg gtgaagtgct gtctcacagc 300
ctgctgttac tgcacaagaa ggaggatggg atctggtcaa ccgacatcct gaaggatcag 360
aaggagccta agaacaagac ctttctgagg tgtgaagcta agaactattc cggaagattc 420
acttgctggt ggttgaccac aatcagcact gacctgacct tttccgtgaa gtccagcaga 480
ggaagcagcg atcctcaggg cgtaacgtgc ggcgcggcta ccctgtcagc tgagcgggtt 540
agaggcgaca acaaagagta tgagtactcc gtggagtgtc aggaggacag cgcctgcccc 600
gcagccgagg agagtctgcc catcgaggtg atggtggacg ctgtccataa gttaaaatac 660
gaaaattaca caagttcctt tttcatccgc gatattatca aacccgatcc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaatagccga caggtggaag tctcttggga gtatcctgac 780
acctggtcca cgcctcacag ctactttagt ctgactttct gtgtccaggt ccagggcaag 840
agcaagagag agaaaaagga tagagtgttt actgacaaga catctgctac agtcatctgc 900
agaaagaacg ccagtatctc agtgagggcg caggacagat actacagtag tagctggagc 960
gaatgggcta gcgtgccctg ttcagggggc ggcggagggg gctccaggaa tctgcccgtg 1020
gccacccccg accctgggat gttcccttgc ctccatcact cacagaacct gctcagagca 1080
gtgagcaaca tgctccaaaa ggcccgccag accctggagt tttacccttg tacttcagaa 1140
gagatcgatc acgaagacat aacaaaggat aaaaccagca ccgtggaggc ctgtctgcct 1200
ctagaactca caaagaatga aagctgtctg aattccaggg aaacctcctt cattactaac 1260
ggaagctgtc tcgcatctcg caaaacatca ttcatgatgg ccctctgcct gtcttctatc 1320
tatgaagatc tcaagatgta tcaggtggag ttcaaaacaa tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga gacagatctt cctggaccag aacatgctgg cagtgatcga tgagctgatg 1440
caagccttga acttcaactc agagacagtg ccgcaaaagt cctcgttgga ggaaccagat 1500
ttttacaaaa ccaaaatcaa gctgtgtatc cttcttcacg cctttcggat cagagccgtg 1560
actatcgacc gggtgatgtc atacctgaat gcttcc 1596

<210> 13
<211> 1596
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_009
<400> 13
atgtgccacc agcagctggt catcagctgg tttagcctgg tcttcctggc cagcccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120
gctcctggag aaatggtggt tctcacctgc gacacgccag aagaagatgg catcacctgg 180
acgctggacc agagcagcga agtactgggc agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240
gaatttggcg atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gagaagtact gagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa agaagatggc atctggagca ccgacatttt aaaagaccag 360
aaggagccca agaacaaaac cttccttcga tgtgaggcga agaactacag tggccgcttc 420
acctgctggt ggctcaccac catcagcacc gacctcacct tctcggtgaa gagcagccgt 480
ggtagctcag acccccaagg agtcacctgt ggggcggcca cgctgtcggc agaaagagtt 540
cgaggcgaca acaaggaata tgaatactcg gtggaatgtc aagaagactc ggcctgcccg 600
gcggcagaag aaagtctgcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agccagaccc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caagtggaag tttcctggga gtacccagac 780
acgtggagca cgccgcacag ctacttcagc ctcaccttct gtgtacaagt acaaggcaag 840
agcaagagag agaagaaaga tcgtgtcttc accgacaaaa cctcggcgac ggtcatctgc 900
aggaagaatg caagcatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960
gagtgggcct cggtgccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagcagaaa ccttcctgtg 1020
gccacgccgg accctggcat gtttccgtgc ctgcaccaca gccaaaattt attacgagct 1080
gttagcaaca tgctgcagaa agcaagacaa actttagaat tctacccctg cacctcagaa 1140
gaaatagacc atgaagacat caccaaagat aaaaccagca ctgtagaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctca ccaagaacga gagctgcctc aatagcagag agaccagctt catcaccaat 1260
ggcagctgcc tggccagcag gaaaaccagc ttcatgatgg cgctctgcct gagcagcatc 1320
tatgaagatc tgaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa gctgctcatg 1380
gaccccaaga gacaaatatt cctcgaccaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440
caagcattaa acttcaactc agagacggtg ccccagaaga gcagcctgga ggagccagac 1500
ttctacaaaa ccaagatcaa gctctgcatc ttattacatg ccttccgcat ccgggcggtc 1560
accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gccagc 1596
<210> 14
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_010
<400> 14
atgtgccacc agcagcttgt catctcctgg ttttctcttg tcttcctcgc ttctcctctt 60
gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccggac 120
gctcctggag aaatggtggt tctcacctgc gacactcctg aagaagatgg catcacctgg 180
acgctggacc aaagcagcga agttttaggc tctggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240
gaatttggcg acgctggcca gtacacgtgc cacaaaggag gagaagtttt aagccacagt 300
ttacttcttc ttcacaagaa agaagatggc atctggagta cggacatttt aaaagaccag 360
aaggagccta agaacaaaac cttcctccgc tgtgaagcta agaactacag tggtcgtttc 420
acctgctggt ggctcaccac catctccact gacctcacct tctctgtaaa atcaagccgt 480
ggttcttctg acccccaagg agtcacctgt ggggctgcca cgctcagcgc tgaaagagtt 540
cgaggcgaca acaaggaata tgaatattct gtggaatgtc aagaagattc tgcctgcccg 600

gcggcagaag aaagtcttcc catagaagtc atggtggacg ctgttcacaa attaaaatat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcattcgt gacatcatca aaccagaccc tcctaagaac 720
cttcagttaa aaccgctgaa gaacagcaga caagtggaag tttcctggga gtacccggac 780
acgtggagta cgccgcactc ctacttcagt ttaaccttct gtgtacaagt acaaggaaaa 840
tcaaaaagag agaagaaaga tcgtgtcttc actgacaaaa catctgccac ggtcatctgc 900
cgtaagaacg cttccatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960
gagtgggcat ctgttccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagccgcaa ccttcctgtg 1020
gccacgccgg accctggcat gttcccgtgc cttcaccact cgcaaaatct tcttcgtgct 1080
gtttctaaca tgctgcagaa ggcgagacaa actttagaat tctacccgtg cacttctgaa 1140
gaaatagacc atgaagacat caccaaggac aaaaccagca cggtggaggc ctgccttcct 1200
ttagaactta ctaagaacga aagttgcctt aacagccgtg agaccagctt catcaccaat 1260
ggcagctgcc ttgctagcag gaagaccagc ttcatgatgg cgctgtgcct ttcttccatc 1320
tatgaagatc ttaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa attattaatg 1380
gaccccaaga gacaaatatt cctcgaccaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440
caagcattaa acttcaactc agaaactgtt ccccagaagt catctttaga agaaccggac 1500
ttctacaaaa caaaaataaa actctgcatt cttcttcatg ccttccgcat ccgtgctgtc 1560
accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gcttct 1596

<210> 15
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_011
<400> 15

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc agccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120
gcgccggggg agatggtggt gctgacgtgc gacacgccgg aggaggacgg gatcacgtgg 180
acgctggacc agagcagcga ggtgctgggg agcgggaaga cgctgacgat ccaggtgaag 240
gagttcgggg acgcggggca gtacacgtgc cacaaggggg gggaggtgct gagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggg atctggagca cggacatcct gaaggaccag 360
aaggagccga agaacaagac gttcctgagg tgcgaggcga agaactacag cgggaggttc 420
acgtgctggt ggctgacgac gatcagcacg gacctgacgt tcagcgtgaa gagcagcagg 480
gggagcagcg acccgcaggg ggtgacgtgc ggggcggcga cgctgagcgc ggagagggtg 540
agggggggaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcgtgcccg 600
gcggcggagg agagcctgcc gatcgaggtg atggtggacg cggtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca cgagcagctt cttcatcagg gacatcatca agccggaccc gccgaagaac 720
ctgcagctga agccgctgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtacccggac 780
acgtggagca cgccgcacag ctacttcagc ctgacgttct gcgtgcaggt gcaggggaag 840
agcaagaggg agaagaagga cagggtgttc acggacaaga cgagcgcgac ggtgatctgc 900
aggaagaacg cgagcatcag cgtgagggcg caggacaggt actacagcag cagctggagc 960
gagtgggcga gcgtgccgtg cagcgggggg gggggggggg ggagcaggaa cctgccggtg 1020
gcgacgccgg acccggggat gttcccgtgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagggcg 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggcgaggcag acgctggagt tctacccgtg cacgagcgag 1140
gagatcgacc acgaggacat cacgaaggac aagacgagca cggtggaggc gtgcctgccg 1200
ctggagctga cgaagaacga gagctgcctg aacagcaggg agacgagctt catcacgaac 1260
gggagctgcc tggcgagcag gaagacgagc ttcatgatgg cgctgtgcct gagcagcatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacga tgaacgcgaa gctgctgatg 1380
gacccgaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg cggtgatcga cgagctgatg 1440

caggcgctga acttcaacag cgagacggtg ccgcagaaga gcagcctgga ggagccggac 1500
ttctacaaga cgaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg cgttcaggat cagggcggtg 1560
acgatcgaca gggtgatgag ctacctgaac gcgagc 1596

<210> 16
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_012
<400> 16

atgtgccatc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctcg tgtttctggc cagccccctg 60
gtggccattt gggaactcaa gaaggacgtg tatgtagtgg aactcgactg gtaccctgac 120
gccccaggcg aaatggtggt cttaacctgc gacacccctg aggaggacgg aatcacctgg 180
accttggacc agagctccga ggtcctcggc agtggcaaga ccctgaccat acaggtgaaa 240
gaatttggag acgcagggca atacacatgt cacaagggcg gggaggttct ttctcactcc 300
cttctgcttc tacataaaaa ggaagacgga atttggtcta ccgacatcct caaggaccaa 360
aaggagccta agaataaaac cttcttacgc tgtgaagcta aaaactacag cggcagattc 420
acttgctggt ggctcaccac catttctacc gacctgacct tctcggtgaa gtcttcaagg 480
ggctctagtg atccacaggg agtgacatgc ggggccgcca cactgagcgc tgaacgggtg 540
aggggcgata acaaggagta tgaatactct gtcgagtgtc aggaggattc agcttgtccc 600
gcagctgaag agtcactccc catagaggtt atggtcgatg ctgtgcataa actgaagtac 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcattcgg gacattataa aacctgaccc ccccaagaac 720
ctgcaactta aacccctgaa aaactctcgg caggtcgaag ttagctggga gtaccctgat 780
acttggtcca ccccccactc gtacttctca ctgactttct gtgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagagag agaaaaaaga tcgtgtattc acagacaaga cctctgccac cgtgatctgc 900
agaaaaaacg cttccatcag tgtcagagcc caagaccggt actatagtag tagctggagc 960
gagtgggcaa gtgtcccctg ctctggcggc ggaggggggcg gctctcgaaa cctccccgtc 1020
gctacccctg atccaggaat gttcccttgc ctgcatcact cacagaatct gctgagagcg 1080
gtcagcaaca tgctgcagaa agctaggcaa acactggagt tttatccttg tacctcagag 1140
gagatcgacc acgaggatat taccaaggac aagaccagca cggtggaggc ctgcttgccc 1200
ctggaactga caaagaatga atcctgcctt aatagccgtg agacctcttt tataacaaac 1260
ggatcctgcc tggccagcag gaagacctcc ttcatgatgg ccctctgcct gtcctcaatc 1320
tacgaagacc tgaagatgta ccaggtggaa tttaaaacta tgaacgccaa gctgttgatg 1380
gaccccaagc ggcagatctt tctggatcaa aatatgctgg ctgtgatcga cgaactgatg 1440
caggccctca actttaacag cgagaccgtg ccacaaaaga gcagtcttga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctccttcatg ccttcaggat aagagctgtc 1560
accatcgaca gagtcatgag ttacctgaat gcatcc 1596

<210> 17
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_013
<400> 17

atgtgccacc agcagctggt catctcctgg ttcagtcttg tcttcctggc ctcgccgctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtt tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120
gctcctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacgccag aagaagatgg catcacctgg 180
acgctggacc agagcagtga agttcttgga agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240

gaatttggag atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gagaagttct cagccacagt 300
ttattattac ttcacaagaa agaagatggc atctggtcca cggacatttt aaaagaccag 360
aaggagccca aaaataaaac atttcttcga tgtgaggcca agaactacag tggtcgtttc 420
acctgctggt ggctgaccac catctccaca gacctcacct tcagtgtaaa aagcagccgt 480
ggttcttctg acccccaagg agtcacctgt ggggctgcca cgctctctgc agaaagagtt 540
cgaggggaca acaaagaata tgagtactcg gtggaatgtc aagaagactc ggcctgccca 600
gctgctgagg agagtcttcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca aacctgaccc gcccaagaac 720
ttacagctga agccgctgaa aaacagcaga caagtagaag tttcctggga gtacccggac 780
acctggtcca cgccgcactc ctacttctcc ctcaccttct gtgtacaagt acaaggcaag 840
agcaagagag agaagaaaga tcgtgtcttc acggacaaaa catcagccac ggtcatctgc 900
aggaaaaatg ccagcatctc ggtgcgggcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960
gagtgggcat ctgtgccctg cagtggtggt gggggtggtg gcagcagaaa ccttcctgtg 1020
gccactccag accctggcat gttcccgtgc cttcaccact cccaaaattt acttcgagct 1080
gtttctaaca tgctgcagaa agcaagacaa actttagaat tctacccgtg cacttctgaa 1140
gaaattgacc atgaagacat cacaaaagat aaaaccagca cagtggaggc ctgtcttcct 1200
ttagagctga ccaaaaatga atcctgcctc aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260
ggcagctgcc tggcctccag gaaaaccagc ttcatgatgg cgctctgcct cagctccatc 1320
tatgaagatt tgaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa attattaatg 1380
gaccccaaga ggcagatatt tttagatcaa aacatgctgg cagttattga tgagctcatg 1440
caagcattaa acttcaacag tgagactgta cctcaaaaaa gcagccttga agagccggac 1500
ttctacaaaa ccaagatcaa actctgcatt ttacttcatg ccttccgcat ccgggcggtc 1560
accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gcctcg 1596

<210> 18
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_014
<400> 18

atgtgccacc agcagcttgt gatttcttgg ttctctcttg tgttccttgc ttctcctctt 60
gtggctattt gggagttaaa aaaggacgtg tacgtggtgg agcttgactg gtaccctgat 120
gctcctggcg agatggtggt gcttacttgt gacactcctg aggaggacgg cattacttgg 180
actcttgacc agtcttctga ggtgcttggc tctggcaaga ctcttactat tcaggtgaag 240
gagttcgggg atgctggcca gtacacttgc cacaagggcg gcgaggtgct ttctcactct 300
cttcttcttc ttcacaagaa ggaggacggc atttggtcta ctgacatttt aaaagaccag 360
aaggagccca agaacaagac tttccttcgt tgcgaggcca agaactactc tggccgtttc 420
acttgctggt ggcttactac tatttctact gaccttactt tctctgtgaa gtcttctcgt 480
ggctcttctg accctcaggg cgtgacttgt ggggctgcta ctctttctgc tgagcgtgtg 540
cgtggggaca acaaggagta cgagtactct gtggagtgcc aggaggactc tgcttgccct 600
gctgctgagg agtctcttcc tattgaggtg atggtggatg ctgtgcacaa gttaaaatac 660
gagaactaca cttcttcttt cttcattcgt gacattatta agcctgaccc tcccaagaac 720
cttcagttaa aacctttaaa aaactctcgt caggtggagg tgtcttggga gtaccctgac 780
acttggtcta ctcctcactc ttacttctct cttactttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
tctaagcgtg agaagaagga ccgtgtgttc actgacaaga cttctgctac tgtgatttgc 900
aggaagaatg catctatttc tgtgcgtgct caggaccgtt actactcttc ttcttggtct 960
gagtgggctt ctgtgccttg ctctggcggc ggcggcggcg gctctagaaa tcttcctgtg 1020
gctactcctg accctggcat gttcccttgc cttcaccact ctcagaacct tcttcgtgct 1080

gtgagcaaca tgcttcagaa ggctcgtcag actcttgagt tctacccttg cacttctgag 1140
gagattgacc acgaggacat caccaaggac aagacttcta ctgtggaggc ttgccttcct 1200
cttgagctta ccaagaatga atcttgctta aattctcgtg agacttcttt catcaccaac 1260
ggctcttgcc ttgcctcgcg caagacttct ttcatgatgg ctctttgcct ttcttctatt 1320
tacgaggact taaaaatgta ccaggtggag ttcaagacta tgaatgcaaa gcttcttatg 1380
gaccccaagc gtcagatttt ccttgaccag aacatgcttg ctgtgattga cgagcttatg 1440
caggctttaa atttcaactc tgagactgtg cctcagaagt cttctcttga ggagcctgac 1500
ttctacaaga ccaagattaa gctttgcatt cttcttcatg ctttccgtat tcgtgctgtg 1560
actattgacc gtgtgatgtc ttacttaaat gcttct 1596

<210> 19
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_015
<400> 19

atgtgtcacc agcagctggt gatcagctgg tttagcctgg tgtttctggc agccccctg 60
gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtg tatgtggtag aactggattg gtatccggat 120
gcccccggcg aaatggtggt gctgacctgt gacacccccg aagaagatgg tatcacctgg 180
accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaaa ccctgaccat ccaagtgaaa 240
gagtttggcg atgccggcca gtacacctgt cacaaaggcg gcgaggtgct aagccattcg 300
ctgctgctgc tgcacaaaaa ggaagatggc atctggagca ccgatatcct gaaggaccag 360
aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattatag cggccgtttc 420
acctgctggt ggctgacgac catcagcacc gatctgacct tcagcgtgaa aagcagcaga 480
ggcagcagcg acccccaagg cgtgacgtgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540
agaggcgaca acaaggagta tgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggatg ccgtgcacaa gctgaagtat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca aacccgaccc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaatagcaga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggagca ccccccatag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagagag aaaagaaaga tagagtgttc acggacaaga ccagcgccac ggtgatctgc 900
agaaaaaatg ccagcatcag cgtgagagcc caggacagat actatagcag cagctggagc 960
gaatgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccaaaacct gctgagagcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacaa accctggaat tttacccctg caccagcgaa 1140
gagatcgatc atgaagatat caccaaagat aaaaccagca ccgtggaggc ctgtctgccc 1200
ctggaactga ccaagaatga gagctgccta aatagcagag agaccagctt cataaccaat 1260
ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc tttatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320
tatgaagacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgccaa gctgctgatg 1380
gatcccaaga gacagatctt tctggatcaa aacatgctgg ccgtgatcga tgagctgatg 1440
caggccctga atttcaacag cgagaccgtg ccccaaaaaa gcagcctgga agaaccggat 1500
ttttataaaa ccaaaatcaa gctgtgcata ctgctgcatg ccttcagaat cagagccgtg 1560
accatcgata gagtgatgag ctatctgaat gccagc 1596

<210> 20
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> hIL12AB_016
<400> 20
atgtgccacc agcagctggt catcagctgg ttcagcctgg tcttcctggc cagccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggatgtt tatgttgtgg agctggactg gtacccagat 120
gcccctgggg agatggtggt gctgacctgt gacaccccag aagaggatgg catcacctgg 180
accctggacc agagctcaga agtgctgggc agtggaaaaa ccctgaccat ccaggtgaag 240
gagtttggag atgctggcca gtacacctgc cacaagggtg gtgaagtgct gagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca cagacatcct gaaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac cttccttcgc tgtgaagcca agaactacag tggccgcttc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcaca gacctcacct tctcggtgaa gagcagcaga 480
ggcagctcag acccccaggg tgtcacctgt ggggcggcca cgctgtcggc ggagagagtt 540
cgaggggaca acaaggagta tgaatactcg gtggagtgcc aggaggactc ggcgtgcccg 600
gcggcagaag agagcctgcc catagaagtg atggtggatg ctgtgcacaa gctgaagtat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agccagaccc gcccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caagtggagg tttcctggga gtacccagac 780
acgtggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gtgtccaggt gcagggcaag 840
agcaagagag agaagaagga cagagtcttc acagacaaga cctcggccac ggtcatctgc 900
agaaagaatg cctccatctc ggttcgagcc caggacagat actacagcag cagctggtca 960
gaatgggcct cggtgccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcctgtt 1020
gccaccccag accctgggat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaactt attacgagct 1080
gtttctaaca tgctgcagaa ggccagacaa accctggagt tctacccctg cacctcagaa 1140
gagattgacc atgaagacat caccaaggac aagaccagca ctgtagaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctga ccaagaatga aagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260
ggaagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320
tatgaagacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga gacaaatatt tttggaccag aacatgctgg ctgtcattga tgagctgatg 1440
caggccctga acttcaactc agaaactgta ccccagaaga gcagcctgga ggagccagac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgcttcatg ctttcagaat cagagctgtc 1560
accattgacc gcgtgatgag ctacttaaat gcctcg 1596
<210> 21
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_017
<400> 21
atgtgccacc agcagctggt aatcagctgg ttttccctcg tctttctggc atcacccctg 60
gtggctatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggattg gtaccctgac 120
gccccggggg aaatggtggt gttaacatgc gacacgcctg aggaggacgg catcacctgg 180
acactggacc agagcagcga ggtgcttggg tctggtaaaa ctctgactat tcaggtgaaa 240
gagttcgggg atgccggcca atatacttgc cacaagggtg gcgaggtgct ttctcattct 300
ctgctcctgc tgcacaagaa agaagatggc atttggtcta ctgatattct gaaagaccag 360
aaggagccca agaacaagac ctttctgaga tgcgaggcta aaaactacag cggaagattt 420
acctgctggt ggctgaccac aatctcaacc gacctgacat tttcagtgaa gtccagcaga 480
gggagctccg accctcaggg cgtgacctgc ggagccgcca ctctgtccgc agaaagagtg 540
agaggtgata ataaggagta cgagtattca gtcgagtgcc aagaggactc tgcctgccca 600
gccgccgagg agagcctgcc aatcgaggtg atggtagatg cggtacacaa gctgaagtat 660
gagaactaca catcctcctt cttcataaga gacattatca agcctgaccc acctaaaaat 720

ctgcaactca agcctttgaa aaattcaaga caggtggagg tgagctggga gtaccctgat 780
acttggagca ccccccatag ctacttttcg ctgacattct gcgtccaggt gcagggcaag 840
tcaaagagag agaagaagga tcgcgtgttc actgataaga caagcgccac agtgatctgc 900
agaaaaaacg ctagcattag cgtcagagca caggaccggt attactccag ctcctggagc 960
gaatgggcat ctgtgccctg cagcggtggg ggcggaggcg gatctagaaa cctccccgtt 1020
gccacacctg atcctggaat gttcccctgt ctgcaccaca gccagaacct gctgagagca 1080
gtgtctaaca tgctccagaa ggccaggcag accctggagt tttacccctg caccagcgag 1140
gaaatcgatc acgaggacat caccaaagat aaaacctcca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggaactga ccaaaaacga gagctgcctg aatagcaggg agacctcctt catcaccaac 1260
ggctcatgcc ttgccagccg gaaaactagc ttcatgatgg ccctgtgcct gtcttcgatc 1320
tatgaggacc tgaaaatgta ccaggtcgaa tttaagacga tgaacgcaaa gctgctgatg 1380
gaccccaagc ggcagatctt tctggaccag aacatgctgg cagtcataga tgagttgatg 1440
caggcattaa acttcaacag cgagaccgtg cctcagaagt ccagcctcga ggagccagat 1500
ttttataaga ccaagatcaa actatgcatc ctgctgcatg ctttcaggat tagagccgtc 1560
accatcgatc gagtcatgtc ttacctgaat gctagc 1596

<210> 22
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_018
<400> 22

atgtgtcacc aacagttagt aatctcctgg ttttctctgg tgtttctggc cagccccctc 60
gtggccatct gggagcttaa aaaggatgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgat 120
gcaccaggcg aaatggtcgt gctgacctgc gataccccctg aagaagatgg catcacctgg 180
actctggacc agtcttccga ggtgcttgga tctggcaaga ctctgacaat acaagttaag 240
gagttcgggg acgcaggaca gtacacctgc cacaaaggcg gcgaggtcct gagtcactcc 300
ctgttactgc tccacaagaa agaggacggc atttggtcca ccgacattct gaaggaccag 360
aaggagccta agaataaaac tttcctgaga tgcgaggcaa aaaactatag cggccgcttt 420
acttgctggt ggcttacaac aatctctacc gatttaactt tctccgtgaa gtctagcaga 480
ggatcctctg acccgcaagg agtgacttgc ggagccgcca ccttgagcgc cgaaagagtc 540
cgtggcgata acaaagaata cgagtactcc gtggagtgcc aggaagattc cgcctgccca 600
gctgccgagg agtccctgcc cattgaagtg atggtggatg ccgtccacaa gctgaagtac 660
gaaaactata ccagcagctt cttcatccgg gatatcatta agcccgaccc tcctaaaaac 720
ctgcaactta agcccctaaa gaatagtcgg caggttgagg tcagctggga atatcctgac 780
acatggagca ccccccactc ttatttctcc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agtaaacggg agaaaaagga cagggtcttt accgataaaa ccagcgctac ggttatctgt 900
cggaagaacg cttccatctc cgtccgcgct caggatcgtt actactcgtc ctcatggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggtggaggcg gatccagaaa tctgcctgtt 1020
gccacaccag accctggcat gttcccctgt ctgcatcata gccagaacct gctcagagcc 1080
gtgagcaaca tgctccagaa ggccaggcag acattggagt tctacccgtg tacatctgag 1140
gaaatcgatc acgaagatat aaccaaggac aaaacctcta cagtagaggc ttgtttgccc 1200
ctggagttga ccaaaaacga gagttgcctg aacagtcgcg agacaagctt cattactaac 1260
ggcagctgtc tcgcctccag aaagacatcc ttcatgatgg ccctgtgtct ttccagcata 1320
tacgaagacc tgaaaatgta ccaggtcgag ttcaaaacaa tgaacgccaa gctgcttatg 1380
gaccccaaga gacagatctt cctcgaccaa aacatgctcg ctgtgatcga tgagctgatg 1440
caggctctca acttcaattc cgaaacagtg ccacagaagt ccagtctgga agaacccgac 1500
ttctacaaga ccaagattaa gctgtgtatt ttgctgcatg cgtttagaat cagagccgtg 1560

accattgatc gggtgatgag ctacctgaac gcctcg 1596

<210> 23

<211> 1596

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> hIL12AB_019

<400> 23

atgtgccacc agcagcttgt catctcctgg ttttctcttg tcttcctggc ctcgccgctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120

gctcctggag aaatggtggt tctcacctgt gacactcctg aagaagatgg catcacctgg 180

acgctggacc aaagctcaga agttcttggc agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240

gaatttgggg atgctggcca gtacacgtgc cacaaaggag gagaagttct cagccacagt 300

ttacttcttc ttcacaagaa agaagatggc atctggtcca cggacatttt aaaagaccag 360

aaggagccca agaacaaaac cttcctccgc tgtgaggcca agaactacag tggtcgtttc 420

acctgctggt ggctcaccac catctccact gacctcacct tctctgtaaa aagcagccgt 480

ggttcttctg acccccaagg agtcacctgt ggggctgcca cgctctcggc agaaagagtt 540

cgaggggaca acaaggaata tgaatattct gtggaatgtc aagaagattc tgcctgcccg 600

gcggcagaag aaagtcttcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcattcgt gacatcatca aaccagaccc gcccaagaac 720

cttcagttaa aacctttaaa aaacagcaga caagtagaag tttcctggga gtacccggac 780

acgtggtcca cgccgcactc ctacttcagt ttaaccttct gtgtacaagt acaaggaaaa 840

tcaaaaagag agaagaaaga tcgtgtcttc actgacaaaa catctgccac ggtcatctgc 900

aggaagaatg cctccatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960

gagtgggcat ctgttccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagccgcaa ccttcctgtg 1020

gccacgccgg accctggcat gttcccgtgc cttcaccact cccaaaatct tcttcgtgct 1080

gtttctaaca tgctgcagaa ggcgcgccaa actttagaat tctacccgtg cacttctgaa 1140

gaaatagacc atgaagacat caccaaagat aaaaccagca cggtggaggc ctgccttcct 1200

ttagagctga ccaagaatga atcctgcctc aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260

ggcagctgcc tggcctcgcg caagaccagc ttcatgatgg cgctgtgcct ttcttccatc 1320

tatgaagatt taaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa attattaatg 1380

gaccccaaaa gacaaatatt tttggatcaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440

caagcattaa acttcaactc agaaactgtt ccccagaagt catctttaga agagccggac 1500

ttctacaaaa caaaaataaa actctgcatt cttcttcatg ccttccgcat ccgtgctgtc 1560

accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gcttct 1596

<210> 24

<211> 1596

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> hIL12AB_020

<400> 24

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc tagccctctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agttagactg gtaccccgac 120

gctcccggcg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg gatcacctgg 180

accctggatc agtcaagcga ggtgctggga agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca atacacttgc cacaagggag gcgaggtgct gtcccactcc 300

ctcctgctgc tgcacaaaaa ggaagacggc atctggagca ccgacatcct gaaagaccag 360

aaggagccta agaacaagac attcctcaga tgcgaggcca agaattactc cgggagattc 420
acctgttggt ggctgaccac catcagcaca gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480
ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgt ggcgccgcca ccctgagcgc cgaaagagtg 540
cgcggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtggaatgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660
gagaactaca cctctagctt cttcatccgg gacatcatca agcccgatcc ccccaagaac 720
ctgcagctga aacccctgaa gaacagcaga caggtggagg tgagctggga gtatcccgac 780
acctggtcca ccccccacag ctattttagc ctgaccttct gcgtgcaagt gcagggcaag 840
agcaagagag agaagaagga ccgcgtgttc accgacaaaa ccagcgccac cgtgatctgc 900
agaaagaacg ccagcatcag cgtgagggcc caggatagat actacagttc cagctggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcgggggag gctctagaaa cctgcccgtg 1020
gctacccccg atcccggaat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagggcg 1080
gtgtccaaca tgcttcagaa ggcccggcag accctggagt tctacccctg tacctctgag 1140
gagatcgatc atgaggacat cacaaaggac aaaaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgcctg aactcccgcg agaccagctt catcacgaac 1260
ggcagctgcc tggccagcag gaagacctcc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320
tacgaggacc tgaaaatgta ccaggtggag tttaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaagc ggcaaatctt cctggaccag aacatgctgg cagtgatcga cgagctcatg 1440
caggccctga acttcaatag cgagacagtc ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttttacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg cctttagaat ccgtgccgtg 1560
accattgaca gagtgatgag ctacctgaat gccagc 1596

<210> 25
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_021
<400> 25

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccctctg 60
gttgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtcgtgg aactggactg gtatccggac 120
gccccgggcg agatggtggt gctgacctgt gacaccccg aggaggacgg catcacctgg 180
acgctggacc aatcctccga ggtgctggga agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240
gaattcgggg acgccgggca gtacacctgc cacaaggggg gcgaagtgct gtcccactcg 300
ctgctgctcc tgcataagaa ggaggatgga atctggtcca ccgacatcct caaagatcag 360
aaggagccca agaacaagac gttcctgcgc tgtgaagcca agaattattc ggggcgattc 420
acgtgctggt ggctgacaac catcagcacc gacctgacgt ttagcgtgaa gagcagcagg 480
gggtccagcg acccccaggg cgtgacgtgc ggcgccgcca ccctctccgc cgagagggtg 540
cgggggggaca ataaggagta cgagtacagc gtggaatgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gccgcggagg aaagcctccc gatagaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctcaagtat 660
gagaattaca ccagcagctt tttcatccgg gacattatca agcccgaccc cccgaagaac 720
ctccagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggaag tctcctggga gtatcccgac 780
acctggagca ccccgcacag ctacttctcc ctgaccttct gtgtgcaggt gcagggcaag 840
tccaagaggg aaaagaagga cagggttttc accgacaaga ccagcgcgac cgtgatctgc 900
cggaagaacg ccagcataag cgtccgcgcc caagataggt actacagcag ctcctggagc 960
gagtgggcta gcgtgccctg cagcgggggc gggggtgggg gctccaggaa cctgccagtg 1020
gcgacccccg accccggcat gttcccctgc ctccatcaca gccagaacct gctgagggcc 1080
gtcagcaata tgctgcagaa ggccaggcag accctggaat tctacccctg cacgtcggag 1140
gagatcgatc acgaggatat cacaaaagac aagacttcca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctca ccaagaatga gtcctgtctg aactcccggg aaaccagctt catcaccaac 1260
gggtcctgcc tggccagcag gaagaccagc tttatgatgg ccctgtgcct gtcgagcatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtcgag ttcaagacaa tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga ggcaaatctt cctggaccag aatatgcttg ccgtcatcga cgagctcatg 1440
caggccctga acttcaactc cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg cgttcaggat ccgggcagtc 1560
accatcgacc gtgtgatgtc ctacctgaac gccagc 1596

<210> 26
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_022
<400> 26

atgtgccatc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctcgc ctctcccctg 60
gtggccatct gggagctcaa aaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtacccagac 120
gcccccgggg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aagaagacgg catcacgtgg 180
accctcgacc agtccagcga ggtgctgggg agcgggaaga ctctgaccat ccaggtcaag 240
gagttcgggg acgccgggca gtacacgtgc cacaagggcg gcgaagtctt aagccacagc 300
ctgctcctgc tgcacaagaa ggaggacggg atctggtcca cagacatact gaaggaccag 360
aaggagccga agaataaaac ctttctgagg tgcgaggcca agaactattc cggcaggttc 420
acgtgctggt ggcttacaac aatcagcaca gacctgacgt tcagcgtgaa gtccagccgc 480
ggcagcagcg acccccaggg ggtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540
cgcggggaca acaaggagta cgagtactcc gtggagtgcc aggaagacag cgcctgtccc 600
gccgccgaag agagcctgcc tatcgaggtc atggtagatg cagtgcataa gctgaagtac 660
gagaactata cgagcagctt tttcatacgc gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720
ctgcagctta agcccctgaa gaatagccgg caggtggagg tctcctggga gtaccccgac 780
acctggtcaa cgccccacag ctacttctcc ctgacctttt gtgtccaagt ccagggaaag 840
agcaagaggg agaagaaaga tcgggtgttc accgacaaga cctccgccac ggtgatctgc 900
aggaagaacg ccagcatctc cgtgagggcg caagacaggt actactccag cagctggtcc 960
gaatgggcca gcgtgccctg ctccggcggc gggggcggcg gcagccgaaa cctacccgtg 1020
gccacgccgg atcccggcat gtttccctgc ctgcaccaca gccagaacct cctgagggcc 1080
gtgtccaaca tgctgcagaa ggccaggcag actctggagt tctacccctg cacgagcgag 1140
gagatcgatc acgaggacat caccaaggat aagaccagca ctgtggaggc ctgccttccc 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgtctg aactccaggg agacctcatt catcaccaac 1260
ggctcctgcc tggccagcag gaaaaccagc ttcatgatgg ccttgtgtct cagctccatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta tcaggtcgag ttcaagacaa tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaaaa ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtcatcga cgagctgatg 1440
caggccctga acttcaacag cgagacggtg ccccagaaaa gctccctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcaggat cagggcagtg 1560
accatcgacc gggtgatgtc ataccttaac gccagc 1596

<210> 27
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_023
<400> 27

atgtgccatc agcagctggt gatctcctgg ttcagcctgg tgtttctggc ctcgcccctg 60
gtcgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtcgtcg aactggactg gtaccccgac 120
gcccccgggg agatggtggt gctgacctgc gacacgccgg aggaggacgg catcacctgg 180
accctggatc aaagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaagtgaag 240
gaattcggcg atgccggcca gtacacctgt cacaaagggg gcgaggtgct cagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca ccgatatcct gaaggaccag 360
aaagagccca agaacaagac gttcctgagg tgcgaggcca agaactacag cggtaggttc 420
acgtgttggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacgt tcagcgtgaa gagctccagg 480
ggcagctccg acccacaggg ggtgacgtgc ggggccgcaa ccctcagcgc cgaaagggtg 540
cgggggggaca acaaggagta cgaatactcc gtggagtgcc aggaagattc ggcctgcccc 600
gccgcggagg agagcctccc catcgaggta atggtggacg ccgtgcataa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagctcgtt cttcatccga gacatcatca aacccgaccc gcccaaaaat 720
ctgcagctca agcccctgaa gaactccagg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggtcca ccccgcacag ctacttctcc ctgacattct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagcggg agaagaagga cagggtgttc accgacaaga cgagcgccac cgtgatctgc 900
cgaaagaacg ccagcatctc ggtgcgcgcc caggataggt actattccag ctcctggagc 960
gagtgggcct cggtaccctg cagcggcggc gggggcggcg gcagtaggaa tctgcccgtg 1020
gctaccccgg acccgggcat gttcccctgc ctccaccaca gccagaacct gctgagggcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacag acgctggagt tctacccctg cacgagcgag 1140
gagatcgacc acgaggacat caccaaggat aaaacttcca ccgtcgaggc ctgcctgccc 1200
ttggagctga ccaagaatga atcctgtctg aacagcaggg agacctcgtt tatcaccaat 1260
ggcagctgcc tcgcctccag gaagaccagc ttcatgatgg ccctctgtct gagctccatc 1320
tatgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgcgaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatctt cctggatcag aatatgctgg cggtgatcga cgagctcatg 1440
caggccctca atttcaatag cgagacagtg ccccagaagt cctccctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgtatc ctgctgcacg ccttccggat ccgggccgtc 1560
accatcgacc gggtcatgag ctacctcaat gccagc 1596

<210> 28
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_024
<400> 28

atgtgccacc agcagctggt gatctcctgg ttctccctgg tgttcctggc ctcgcccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtcgtgg agctcgactg gtaccccgac 120
gcccctggcg agatggtggt gctgacctgc gacaccccag aggaggatgg catcacctgg 180
accctggatc agtcctccga ggtgctgggc tccggcaaga cgctgaccat ccaagtgaag 240
gagttcggtg acgccggaca gtatacctgc cataagggcg gcgaggtcct gtcccacagc 300
ctcctcctcc tgcataagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac ctttctgagg tgcgaggcca agaactacag cggccgattc 420
acctgctggt ggctcaccac catatccacc gacctgactt tctccgtcaa gtcctcccgg 480
gggtccagcg acccccaggg agtgacctgc ggcgccgcca ccctcagcgc cgagcgggtg 540
cgggggggaca acaaggagta cgaatactcc gtcgagtgcc aggaggactc cgcctgcccg 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtcgacg cggtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagttt cttcatcagg gatatcatca agccagatcc cccgaagaat 720
ctgcaactga agccgctgaa aaactcacga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acgtggagca ccccacattc ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt ccagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga cagggtgttc acggataaga ccagtgccac cgtgatctgc 900
aggaagaacg cctctattag cgtgagggcc caggatcggt attactcctc gagctggagc 960
gaatgggcct ccgtgccctg cagtgggggg ggtggaggcg ggagcaggaa cctgcccgta 1020
gcaacccccg accccgggat gttcccctgt ctgcaccact cgcagaacct gctgcgcgcg 1080
gtgagcaaca tgctccaaaa agcccgtcag accttagagt tctacccctg caccagcgaa 1140
gaaatcgacc acgaagacat caccaaggac aaaaccagca ccgtggaggc gtgcctgccg 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgcctc aactccaggg agaccagctt tatcaccaac 1260
ggctcgtgcc tagccagccg gaaaaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagctccatt 1320
tacgaggacc tgaagatgta tcaggtggag ttcaagacca tgaatgccaa actcctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctcg cggtgatcga tgagctgatg 1440
caggccctga actttaatag cgagaccgtg ccccagaaaa gcagcctgga ggagccggac 1500
ttctacaaga ccaaaatcaa gctgtgcatc ctgctccacg ccttccgcat ccgggccgtg 1560
accatcgaca gggtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 29
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_025
<400> 29

atgtgccatc agcagctggt gatttcctgg ttctccctgg tgttcctggc cagccccctc 60
gtggcgatct gggagctaaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120
gcacccggcg agatggtcgt tctgacctgc gatacgccag aggaggacgg catcacctgg 180
accctcgatc agagcagcga ggtcctgggg agcggaaaga ccctgaccat ccaggtcaag 240
gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaaaggtg gcgaggtcct gagccactcg 300
ctgctgctcc tgcataagaa ggaggacgga atctggagca cagacatcct gaaagaccag 360
aaggagccca agaacaagac cttcctgagg tgcgaggcca agaactacag cgggcgcttc 420
acgtgctggt ggctgaccac catcagcacg gacctcacct tctccgtgaa gagcagccgg 480
ggatccagcg atccccaagg cgtcacctgc ggcgcggcca ccctgagcgc ggagagggtc 540
aggggcgata ataaggagta tgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccg 600
gccgccgagg agtccctgcc aatcgaagtg atggtcgacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatccgg gatatcatca agcccgatcc cccgaagaac 720
ctgcagctga agcccctcaa gaacagccgg caggtggagg tgagttggga gtaccccgac 780
acctggtcaa cgccccacag ctacttctcc ctgaccttct gtgtgcaggt gcagggaaag 840
agcaagaggg agaagaaaga ccgggtcttc accgacaaga ccagcgccac ggtgatctgc 900
aggaagaacg caagcatctc cgtgagggcc caggacaggt actacagctc cagctggtcc 960
gaatgggcca gcgtgccctg tagcggcggc gggggcggtg gcagccgcaa cctcccagtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaatct gctgagggcc 1080
gtgagtaaca tgctgcagaa ggcaaggcaa accctcgaat tctatccctg cacctccgag 1140
gagatcgacc acgaggatat caccaaggac aagaccagca ccgtcgaggc ctgtctcccc 1200
ctggagctga ccaagaatga gagctgcctg aacagccggg agaccagctt catcaccaac 1260
gggagctgcc tggcctccag gaagacctcg ttcatgatgg cgctgtgcct ctcaagcata 1320
tacgaggatc tgaagatgta ccaggtggag tttaagacga tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gacccgaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgataga cgagctcatg 1440
caggccctga acttcaactc cgagaccgtg ccgcagaagt catccctcga ggagcccgac 1500
ttctataaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctccacg ccttccggat aagggccgtg 1560
acgatcgaca gggtgatgag ctaccttaac gccagc 1596

<210> 30

<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_026
<400> 30
atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttctccctgg tgtttctcgc cagcccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccctgac 120
gccccggggg agatggtcgt gctgacctgc gacacccccg aagaggacgg tatcacctgg 180
accctggacc agtccagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgactat tcaagtcaag 240
gagttcggag acgccggcca gtacacctgc cacaagggtg gagaggtgtt atcacacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaagacggg atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360
aaggagccca aaaacaagac cttcctgcgg tgcgaggcca agaactattc gggccgcttt 420
acgtgctggt ggctgaccac catcagcact gatctcacct tcagcgtgaa gtcctcccgg 480
gggtcgtccg acccccaggg ggtgacctgc ggggccgcca ccctgtccgc cgagagagtg 540
aggggcgata ataaggagta cgagtacagc gttgagtgcc aggaagatag cgcctgtccc 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtat 660
gagaactaca cctcaagctt cttcatcagg gacatcatca aacccgatcc gcccaagaat 720
ctgcagctga agcccctgaa aaatagcagg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggtcca ccccccatag ctatttctcc ctgacgttct gcgtgcaggt gcaagggaag 840
agcaagcggg agaagaagga ccgggtgttc accgacaaga cctccgccac cgtgatctgt 900
aggaagaacg cgtcgatctc ggtcagggcc caggacaggt attacagcag cagctggagc 960
gagtgggcga gcgtgccctg ctcgggcggc ggcggcggcg ggagcagaaa tctgcccgtg 1020
gccaccccag accccggaat gttcccctgc ctgcaccatt cgcagaacct cctgagggcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggcccgccag acgctggagt tctacccctg cacgagcgag 1140
gagatcgacc acgaagacat caccaaggac aaaaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctga ccaaaaacga atcctgcctc aacagccggg agaccagctt catcaccaac 1260
ggcagctgcc tggccagccg aaagacctcc ttcatgatgg ccctctgcct gagcagcatc 1320
tatgaggatc tgaagatgta tcaggtggag ttcaagacca tgaatgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatatt cctggaccag aatatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440
caggccctga acttcaacag cgagaccgtc ccccagaagt ccagcctgga ggagccggac 1500
ttttacaaaa cgaagatcaa gctgtgcata ctgctgcacg ccttcaggat ccgggccgtg 1560
acaatcgaca gggtgatgtc ctacctgaac gccagc 1596
<210> 31
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_027
<400> 31
atgtgtcacc agcagctggt gatcagctgg ttctccctgg tgttcctggc cagcccctg 60
gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtc tacgtcgtgg agctggattg gtaccccgac 120
gctcccgggg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180
acgctggacc agagctcaga ggtgctggga agcggaaaga cactgaccat ccaggtgaag 240
gagttcgggg atgccgggca gtatacctgc cacaagggcg gcgaagtgct gagccattcc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atatggtcca ccgacatcct gaaggatcag 360
aaggagccga agaataaaac cttcctgagg tgcgaggcca agaattacag cggccgattc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagtgtgaa gtcctcacgg 480

ggcagctcag atccccaggg cgtgacctgc ggggccgcga cactcagcgc cgagcgggtg 540
aggggtgata acaaggagta cgagtattct gtggagtgcc aggaagactc cgcctgtccc 600
gccgccgagg agtccctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcataa actgaagtac 660
gagaactaca cctccagctt cttcatccgg gatataatca agcccgaccc tccgaaaaac 720
ctgcagctga agccccttaa aaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggagca ccccccatag ctatttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcaggggaag 840
tccaagcgcg agaaaaagga ccgggtgttc accgacaaga cgagcgccac cgtgatctgc 900
cggaagaacg ccagtataag cgtaagggcc caggataggt actacagctc cagctggtcg 960
gagtgggcct ccgtgccctg ttccggcggc gggggggggtg gcagcaggaa cctccccgtg 1020
gccacgccgg accccggcat gttcccgtgc ctgcaccact cccaaaacct cctgcgggcc 1080
gtcagcaaca tgctgcaaaa ggcgcggcag accctggagt tttacccctg tacctccgaa 1140
gagatcgacc acgaggatat caccaaggat aagacctcca ccgtggaggc ctgtctcccc 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgtctt aacagcagag agacctcgtt cataacgaac 1260
ggctcctgcc tcgcttccag gaagacgtcg ttcatgatgg cgctgtgcct gtccagcatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta tcaggtcgag ttcaaaacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctcg ccgtgatcga cgagctgatg 1440
caggccctga acttcaacag cgaaaccgtg ccccagaagt caagcctgga ggagccggac 1500
ttctataaga ccaagatcaa gctgtgtatc ctgctacacg cttttcgtat ccgggccgtg 1560
accatcgaca gggttatgtc gtacttgaac gccagc 1596

<210> 32
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_028
<400> 32

atgtgccacc aacagctcgt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagcccgctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccccgac 120
gcccccggcg agatggtggt cctgacctgc gacacgccgg aagaggacgg catcacctgg 180
accctggatc agtccagcga ggtgctgggc tccggcaaga ccctgaccat tcaggtgaag 240
gagttcggcg acgccggtca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300
ctactgctcc tgcacaaaaa ggaggatgga atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360
aaggagccga agaacaagac gttcctccgg tgcgaggcca agaactacag cggcaggttt 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacat tttccgtgaa gagcagccgc 480
ggcagcagcg atccccaggg cgtgacctgc ggggcggcca ccctgtccgc cgagcgtgtg 540
aggggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggaatgcc aggaggacag cgcctgtccc 600
gccgccgagg agagcctgcc aatcgaggtc atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca cgagcagctt cttcatcagg gacatcatca aaccggaccc gcccaagaac 720
ctgcagctga aacccttgaa aaacagcagg caggtggaag tgtcttggga gtaccccgac 780
acctggtcca ccccccacag ctactttagc ctgaccttct gtgtgcaggt ccagggcaag 840
tccaagaggg agaagaagga cagggtgttc accgacaaaa ccagcgccac cgtgatctgc 900
aggaagaacg cctccatcag cgtgcgggcc caggacaggt attacagctc gtcgtggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg ctccgggggga ggcggcggcg gaagccggaa tctgcccgtg 1020
gccacccccg atcccggcat gttcccgtgt ctgcaccaca gccagaacct gctgcgggcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggcccgccaa accctggagt tctacccctg tacaagcgag 1140
gagatcgacc atgaggacat taccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctcgagctca caaagaacga atcctgcctg aatagccgcg agaccagctt tatcacgaac 1260
gggtcctgcc tcgccagccg gaagacaagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tacgaggacc tgaaaatgta ccaagtggag ttcaaaacga tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaagc gccagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtcatcga cgagctcatg 1440
caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga cgaagatcaa gctctgcatc ctgctgcacg ctttccgcat ccgcgcggtg 1560
accatcgacc gggtgatgag ctacctcaac gccagt 1596

<210> 33
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_029
<400> 33

atgtgccacc aacagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgtttctggc ctcccctctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccctgac 120
gccccggcg aaatggtggt gctgacgtgc gacacccccg aggaggatgg catcacctgg 180
accctggacc aaagcagcga ggtcctcgga agcggcaaga ccctcactat ccaagtgaag 240
gagttcgggg atgcgggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gtctcatagc 300
ctgctgctcc tgcataagaa ggaagacggc atctggagca ccgacatact gaaggatcag 360
aaggagccca agaacaagac cttcctgagg tgcgaggcca agaactactc cgggcgcttc 420
acctgttggt ggctgaccac catctccacc gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcagg 480
gggagcagcg acccccaggg ggtgacctgc ggagccgcga ccttgtcggc cgagcgggtg 540
aggggcgaca ataaggagta cgagtactcg gtcgaatgcc aggaggactc cgcctgcccc 600
gccgccgagg agtccctccc catcgaagtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatacgg gatatcatca agcccgaccc cccgaagaac 720
ctgcagctga aacccttgaa gaactccagg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggtcca ccccgcactc atacttcagc ctgaccttct gtgtacaggt ccagggcaag 840
agcaagaggg aaaagaagga tagggtgttc accgacaaga cctccgccac ggtgatctgt 900
cggaaaaacg ccagcatctc cgtgcgggcc caggacaggt actattccag cagctggagc 960
gagtgggcct ccgtcccctg ctccggcggc ggtggcgggg gcagcaggaa cctccccgtg 1020
gccacccccg atcccgggat gttcccatgc ctgcaccaca gccaaaacct gctgagggcc 1080
gtctccaata tgctgcagaa ggcgaggcag accctggagt tctacccctg tacctccgag 1140
gagatcgacc acgaggatat caccaaggac aagacctcca cggtcgaggc gtgcctgccc 1200
ctggagctca cgaagaacga gagctgcctt aactccaggg aaacctcgtt tatcacgaac 1260
ggcagctgcc tggcgtcacg gaagacctcc tttatgatgg ccctatgtct gtcctcgatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gatcccaaga ggcagatttt cctggaccag aacatgctgg ccgtgattga cgagctgatg 1440
caggcgctga acttcaacag cgagacagtg ccgcagaaga gctccctgga ggagccggac 1500
ttttacaaga ccaagataaa gctgtgcatc ctgctccacg ccttcagaat acgggccgtc 1560
accatcgata gggtgatgtc ttacctgaac gcctcc 1596

<210> 34
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_030
<400> 34

atgtgccacc agcagctggt gattagctgg tttagcctgg tgttcctggc aagccccctg 60
gtggccatct gggaactgaa aaaggacgtg tacgtggtcg agctggattg gtaccccgac 120

gcccccggcg aaatggtggt gctgacgtgt gataccccg aggaggacgg gatcacctgg 180
accctggatc agagcagcga ggtgctgggg agcgggaaga ccctgacgat ccaggtcaag 240
gagttcggcg acgctgggca gtacacctgt cacaagggcg gggaggtgct gtcccactcc 300
ctgctgctcc tgcataagaa agaggacggc atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac cttcctgcgg tgtgaggcga agaactacag cggccgtttc 420
acctgctggt ggctgacgac aatcagcacc gacttgacgt tctccgtgaa gtcctccaga 480
ggcagctccg acccccaagg ggtgacgtgc ggcgcggcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540
cgggggggaca acaaggagta cgagtactcc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgtccc 600
gcagccgagg agtccctgcc catcgaagtc atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatccgc gatatcatca agcccgatcc ccccaaaaac 720
ctgcaactga agccgctgaa gaatagcagg caggtggagg tgtcctggga gtacccggac 780
acctggagca cgccccacag ctatttcagc ctgacctttt gcgtgcaggt ccaggggaag 840
agcaagcggg agaagaagga ccgcgtgttt acggacaaaa ccagcgccac cgtgatctgc 900
aggaagaacg ccagcatcag cgtgagggcc caggacaggt actacagcag ctcctggagc 960
gagtgggcct ccgtgccctg ttccggaggc ggcgggggcg gttcccggaa cctcccggtg 1020
gccacccccg acccgggcat gttcccgtgc ctgcaccact cacagaatct gctgagggcc 1080
gtgagcaata tgctgcagaa ggcaaggcag accctggagt tttatccctg caccagcgag 1140
gagatcgacc acgaagacat caccaaggac aagaccagca cagtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggaactga ccaagaacga gtcctgtctg aactcccggg aaaccagctt cataaccaac 1260
ggctcctgtc tcgccagcag gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct cagctccatc 1320
tacgaggacc tcaagatgta ccaggttgag ttcaagacca tgaacgccaa gctcctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aatatgctgg ccgtgatcga tgagttaatg 1440
caggcgctga acttcaacag cgagacggtg ccccaaaagt cctcgctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctcctgcacg ccttccgaat ccgggccgta 1560
accatcgaca gggtgatgag ctatctcaac gcctcc 1596

<210> 35
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_031
<400> 35

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttctcgcttg tgttcctggc ctccccctc 60
gtcgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120
gccccggggg agatggtggt gctgacctgc gacaccccgg aagaggacgg catcacctgg 180
acgctcgacc agtcgtccga agtgctgggg tcgggcaaga ccctcaccat ccaggtgaag 240
gagttcggag acgccggcca gtacacctgt cataaggggg gggaggtgct gagccacagc 300
ctcctgctcc tgcacaaaaa ggaggacggc atctggagca ccgatatcct caaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac gttcctgagg tgtgaggcca agaactacag cgggcggttc 420
acgtgttggt ggctcaccac catctccacc gacctcacct tctccgtgaa gtcaagcagg 480
ggcagctccg acccccaagg cgtcacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagggtc 540
agggggggata acaaggaata cgagtacagt gtggagtgcc aagaggatag cgcctgtccc 600
gccgccgaag agagcctgcc catcgaagtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca cctccagctt cttcatcagg gatatcatca agcccgatcc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtatcccgac 780
acgtggagca ccccgcacag ctacttctcg ctgaccttct gcgtgcaggt gcaagggaag 840
tccaagaggg agaagaagga tagggtgttc accgacaaaa cgagcgccac cgtgatctgc 900
cggaagaatg ccagcatctc tgtgagggcc caggacaggt actattccag ctcctggtcg 960

gagtgggcca gcgtgccctg tagcggcggg ggcgggggcg gcagcaggaa cctcccggtt 1020
gccacccccg accccggcat gtttccgtgc ctgcaccact cgcaaaacct gctgcgcgcg 1080
gtctccaaca tgctgcaaaa agcgcgccag acgctggagt tctacccctg caccagcgag 1140
gagatcgatc atgaagatat caccaaagac aagacctcga ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctca ccaagaacga aagctgcctg aacagcaggg agacaagctt catcaccaac 1260
ggcagctgcc tggcctcccg gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gtccagcatc 1320
tacgaggatc tgaagatgta ccaagtggag tttaagacca tgaacgccaa gctgttaatg 1380
gaccccaaaa ggcagatctt cctggatcag aacatgctgg ccgtcatcga cgagctgatg 1440
caagccctga acttcaacag cgagacggtg ccccagaaga gcagcctcga ggagcccgac 1500
ttctataaga ccaagataaa gctgtgcatt ctgctgcacg ccttcagaat cagggccgtg 1560
accatcgata gggtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 36
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_032
<400> 36

atgtgtcacc agcagctggt gatttcctgg ttcagtctgg tgtttcttgc agccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaagacgta tacgtcgtgg agctggactg gtatcccgac 120
gctcccggcg agatggtggt cctcacctgc gacaccccag aggaggacgg catcacctgg 180
accctggacc agagctccga ggtcctgggc agcggtaaga ccctcaccat ccaggtgaag 240
gagtttggtg atgccgggca gtatacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gtcccacagc 300
ctcctgttac tgcataagaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct caaggaccag 360
aaagagccca agaacaagac ctttctgcgg tgcgaggcga aaaattactc cggccggttc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacg gacctgacgt tctccgtgaa gtcgagcagg 480
gggagctccg atccccaggg cgtgacctgc ggcgcggcca ccctgagcgc cgagcgcgtc 540
cgcggggaca ataaggaata cgaatatagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gcggccgagg agagcctccc gatcgaggtg atggtggatg ccgtccacaa gctcaaatac 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcattagg gacatcatca agcccgaccc ccccaaaaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgc caggtcgagg tgtcatggga gtacccagac 780
acctggagca ccccccactc ctacttcagc ctgaccttct gcgtccaggt gcagggaaag 840
tccaaacggg agaagaagga tagggtcttt accgataaga cgtcggccac cgtcatctgc 900
aggaagaacg ccagcataag cgtgcgggcg caggatcggt actacagctc gagctggtcc 960
gaatgggcct ccgtgccctg tagcggaggg ggtggcgggg gcagcaggaa cctgcccgtg 1020
gccaccccgg acccgggcat gtttccctgc ctgcatcaca gtcagaacct gctgagggcc 1080
gtgagcaaca tgctccagaa ggcccgccag accctggagt tttacccctg caccagcgaa 1140
gagatcgatc acgaagacat caccaaagac aagacctcca ccgtggaggc ctgtctgccc 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgtctg aacagcaggg agacctcctt catcaccaac 1260
ggctcctgcc tggcatcccg gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgtct gagctctatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtcgag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaagc gacagatatt cctggaccag aacatgctcg ccgtgatcga tgaactgatg 1440
caagccctga acttcaatag cgagaccgtg ccccagaaaa gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa actgtgcata ctgctgcacg cgttcaggat ccgggccgtc 1560
accatcgacc gggtgatgtc ctatctgaat gccagc 1596

<210> 37
<211> 1596
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_033
<400> 37
atgtgccacc agcagctcgt gattagctgg ttttcgctgg tgttcctggc cagccctctc 60
gtggccatct gggagctgaa aaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120
gcccccggcg agatggtggt gctgacgtgc gacaccccgg aagaggacgg catcacctgg 180
accctggacc agtcatccga ggtcctgggc agcggcaaga cgctcaccat ccaggtgaag 240
gagttcggcg acgccggcca gtacacatgc cataagggcg gggaggtgct gagccacagc 300
ctgctcctcc tgcacaagaa ggaggatggc atctggtcta cagacatcct gaaggaccag 360
aaagagccca agaacaagac cttcctccgg tgcgaggcca agaactactc cgggcggttt 420
acttgttggt ggctgaccac catcagcacc gacctcacct tcagcgtgaa gagctcccga 480
gggagctccg acccccaggg ggtcacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540
aggggcgaca acaaggagta tgaatacagc gtggaatgcc aagaggacag cgcctgtccc 600
gcggccgagg aaagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa actcaagtac 660
gagaactaca ccagcagttt cttcattcgc gacatcatca agccggaccc ccccaaaaac 720
ctgcagctca aacccctgaa gaacagcagg caggtggagg tcagctggga gtacccggac 780
acctggagca cccccccatag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaaacgcg agaagaagga ccgggtgttt accgacaaga ccagcgccac ggtgatctgc 900
cgaaagaatg caagcatctc cgtgagggcg caggaccgct actactctag cagctggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg cagcggtggc ggcggaggcg gcagccgtaa cctccccgtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccgtgt ctgcaccact cccagaacct gctgagggcc 1080
gtcagcaata tgctgcagaa ggcccggcag acgctggagt tctacccctg cacctccgag 1140
gagatcgacc atgaggacat taccaaggac aagacgagca ctgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctca ccaaaaacga gagctgcctg aatagcaggg agacgtcctt catcaccaac 1260
ggcagctgtc tggccagcag gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct ctcctccata 1320
tatgaggatc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gatcccaaga ggcagatctt cctggaccag aatatgctgg ccgtgattga cgagctgatg 1440
caggccctga actttaatag cgagaccgtc ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctataaga ccaagatcaa gctgtgcata ctgctgcacg cgtttaggat aagggccgtc 1560
accatcgaca gggtgatgag ctacctgaat gccagc 1596
<210> 38
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_034
<400> 38
atgtgccacc aacagctggt gatctcctgg ttcagcctgg tgttcctcgc cagcccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120
gcccccggcg agatggtcgt gctgacctgc gacaccccgg aggaggacgg catcacctgg 180
accctggatc agtcctccga ggtgctgggc agcgggaaga ccctgaccat ccaggtgaaa 240
gagttcggag atgccggcca gtatacctgt cacaaggggg gtgaggtgct gagccatagc 300
ctcttgcttc tgcacaagaa ggaggacggc atctggtcca ccgacatcct caaggaccaa 360
aaggagccga agaataaaac gttcctgagg tgcgaagcca agaactattc cggacggttc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctcacct tctccgtaaa gtcaagcagg 480
ggcagctccg acccccaggg cgtgacctgc ggagccgcca ccctgagcgc agagagggtg 540
aggggcgaca acaaggagta cgaatactcc gtcgagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg aaagtctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctcaaatac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatccgg gatatcatca agcccgaccc tccaaagaat 720
ctgcagctga aacccccttaa gaacagcagg caggtggagg tcagctggga gtaccccgac 780
acctggagca cgccccactc ctactttagc ctgacctttt gcgtgcaggt gcaggggaaa 840
agcaagcggg agaagaagga cagggtgttc accgataaga cctccgctac cgtgatctgc 900
aggaagaacg cctcaatcag cgtgagggcc caggatcggt actactccag ctcctggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg ctctggcggt ggcggcgggg gcagccggaa cctgccggtg 1020
gccactcccg acccgggcat gttcccgtgc ctccaccatt cccagaacct gctgcgggcc 1080
gtgtccaata tgctccagaa ggcaaggcag accctggagt tctacccctg caccagcgag 1140
gagatcgatc acgaggacat caccaaagac aaaaccagca cggtcgaggc ctgcctgccc 1200
ctggaactca ccaagaacga aagctgtctc aacagccgcg agaccagctt cataaccaac 1260
ggttcctgtc tggcctcccg caagaccagc tttatgatgg ccctctgtct gagctccatc 1320
tatgaagacc tgaaaatgta ccaggtggag ttcaaaacca tgaacgccaa gcttctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatctt cctggatcag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440
caggccctga actttaactc cgagaccgtg ccccagaaaa gcagcctgga agagcccgat 1500
ttctacaaaa cgaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttccggat ccgtgcggtg 1560
accatcgata gggtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 39
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_035
<400> 39

atgtgccacc aacagctggt aatcagctgg ttcagcctgg ttttcctcgc gtcgcccctg 60
gtggccatct gggagttaaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggattg gtaccccgac 120
gccccgggcg agatggtcgt gctcacctgc gataccccg aggaggacgg gatcacctgg 180
accctggacc aatccagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat acaggtgaag 240
gaatttgggg acgccgggca gtacacctgc cacaagggcg gggaagtgct gtcccactcc 300
ctcctgctgc tgcataagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccaa 360
aaggagccca agaacaagac cttcctgagg tgcgaggcca aaaactattc cggccgcttt 420
acctgttggt ggctgaccac catctccacc gatctgacct tcagcgtgaa gtcgtctagg 480
ggctcctccg acccccaggg cgtaacctgc ggcgccgcga ccctgagcgc cgagagggtg 540
cggggcgata acaaagagta cgagtactcg gtggagtgcc aggaggacag cgcctgtccg 600
gcggccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagttcgtt cttcatcagg gacatcatca agccggaccc ccccaagaac 720
ctccagctga agcccctgaa gaacagcagg caggtggaag tgtcctggga gtatcccgac 780
acctggagca ccccccacag ctacttcagc ctgacctttt gcgtgcaggt gcagggcaaa 840
agcaagaggg aaaagaagga ccgggtgttc accgataaga cgagcgccac cgttatctgc 900
aggaagaacg cctccataag cgtgagggcg caggaccgtt actacagcag cagctggagt 960
gagtgggcaa gcgtgccctg tagcggcggg ggcgggggcg ggtcccgcaa cctccccgtc 1020
gccacccccg acccaggcat gtttccgtgc ctgcaccaca gccagaacct gctgcgggcc 1080
gttagcaaca tgctgcagaa ggccaggcag accctcgagt tctatccctg cacatctgag 1140
gagatcgacc acgaagacat cactaaggat aagacctcca ccgtggaggc ctgtctgccc 1200
ctcgagctga ccaagaatga atcctgcctg aacagccgag agaccagctt tatcaccaac 1260
ggctcctgcc tggccagcag gaagacctcc ttcatgatgg ccctgtgcct ctccagcatc 1320
tacgaggatc tgaagatgta ccaggtagag ttcaagacga tgaacgccaa gctcctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatatt cctggaccag aacatgctgg cggtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga atttcaacag cgagacggtg ccacagaagt ccagcctgga ggagccagac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa actgtgcatc ctcctgcacg cgttcaggat ccgcgccgtc 1560
accatagaca gggtgatgag ttatctgaac gccagc 1596

<210> 40
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_036
<400> 40

atgtgccatc agcagctggt aatcagctgg tttagcctgg tgttcctggc cagcccactg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg aactggactg gtaccccgac 120
gcccctggcg agatggtggt actgacctgt gacaccccgg aggaagacgg tatcacctgg 180
accctggatc agagctccga ggtgctgggc tccggcaaga cactgaccat ccaagttaag 240
gaatttgggg acgccggcca gtacacctgc cacaaggggg gcgaggtgct gtcccactcc 300
ctgctgcttc tgcataagaa ggaggatggc atctggtcca ccgacatact gaaggaccag 360
aaggagccca agaataagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactactc gggaaggttc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tctccgtgaa gagctcccgg 480
ggcagctccg acccccaggg cgtaacctgt ggggccgcta ccctgtccgc cgagagggtc 540
cggggcgaca acaaggaata cgagtacagc gtggagtgcc aggaggactc cgcctgcccc 600
gccgccgagg agtcgctgcc catagaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctcaagtac 660
gagaattaca ccagcagctt ctttatcagg gacataatta agccggaccc cccaaagaat 720
ctgcagctga agcccctgaa gaatagccgg caggtggaag tgtcctggga gtaccccgac 780
acctggagca ccccccactc ctatttctca ctgacattct gcgtgcaggt gcaagggaaa 840
agcaagaggg agaagaagga tagggtgttc accgacaaga caagcgccac cgtgatctgc 900
cgaaaaaatg ccagcatcag cgtgagggcc caggatcggt attacagcag ctcctggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg ttccggcggg ggaggggggcg gctcccggaa cctgccggtg 1020
gccacccccg accctggcat gttcccctgc ctgcatcaca gccagaacct gctccgggcc 1080
gtgtcgaaca tgctgcagaa ggcccggcag accctcgagt tttacccctg caccagcgaa 1140
gagatcgacc acgaagacat aaccaaggac aagaccagca cggtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctta ccaaaaacga gtcctgcctg aacagccggg aaaccagctt cataacgaac 1260
gggagctgcc tggcctccag gaagaccagc ttcatgatgg cgctgtgtct gtccagcata 1320
tacgaggatc tgaagatgta tcaggtggaa ttcaaaacta tgaatgccaa gctcctgatg 1380
gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctag ccgtgatcga cgagctgatg 1440
caggccctca acttcaactc ggagacggtg ccccagaagt ccagcctcga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcata ctgctgcatg ccttcaggat aagggcggtg 1560
actatcgaca gggtcatgtc ctacctgaac gccagc 1596

<210> 41
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_037
<400> 41

atgtgccacc aacaactggt gatcagctgg ttctccctgg tgttcctggc cagcccctg 60
gtggccatct gggagctcaa aaaagacgtg tacgtggtgg agctcgattg gtacccagac 120
gcgccggggg aaatggtggt gctgacctgc gacaccccag aggaggatgg catcacgtgg 180
acgctggatc agtccagcga ggtgctgggg agcggcaaga cgctcaccat ccaggtgaag 240

gaatttggcg acgcgggcca gtatacctgt cacaagggcg gcgaggtgct gagccactcc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggg atctggtcaa ccgatatcct gaaagaccag 360
aaggagccca agaacaagac cttcctgcgc tgcgaggcca agaactatag cggcaggttc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa atcctccagg 480
ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggtgccgcca cgctctccgc cgagcgagtg 540
aggggtgaca acaaggagta cgagtacagc gtggaatgtc aggaggacag cgcctgtccc 600
gccgccgagg agtcgctgcc catcgaggtg atggtcgacg cggtgcacaa gctcaaatac 660
gagaattaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccttgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtacccggac 780
acctggagca ccccccactc ctacttcagc ctgacgttct gtgtgcaggt gcaggggaag 840
tccaagaggg agaagaagga ccgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatatgc 900
cgcaagaacg cgtccatcag cgttcgcgcc caggaccgct actacagcag ctcctggtcc 960
gaatgggcca gcgtgccctg cagcggtgga gggggcgggg gctccaggaa tctgccggtg 1020
gccacccccg accccgggat gttcccgtgt ctgcatcact cccagaacct gctgcgggcc 1080
gtgagcaata tgctgcagaa ggccaggcag acgctcgagt tctacccctg cacctccgaa 1140
gagatcgacc atgaggacat caccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctcccc 1200
ctggagctga ccaaaaacga gagctgcctg aactccaggg agaccagctt tataaccaac 1260
ggcagctgcc tcgcctccag gaagacctcg tttatgatgg ccctctgcct gtccagcatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgcgaa gttgctcatg 1380
gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctcg cggtgatcga cgagctgatg 1440
caagccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga agagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttccggat ccgggccgtg 1560
accatcgaca gggtgatgag ctacctcaac gcctcc 1596

<210> 42
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_038
<400> 42

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttctccctcg tcttcctggc ctccccgctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120
gcccccggcg agatggtggt gctgacgtgc gacacaccag aagaggacgg gatcacatgg 180
accctggatc agtcgtccga ggtgctgggg agcggcaaga ccctcaccat ccaagtgaag 240
gagttcgggg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gggaggtgct ctcccatagc 300
ctgctcctcc tgcacaaaaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac atttctcagg tgtgaggcca agaactattc gggcaggttt 420
acctgttggt ggctcaccac catctctacc gacctgacgt tctccgtcaa gtcaagcagg 480
gggagctcgg acccccaggg ggtgacatgt ggggccgcca ccctgagcgc ggagcgtgtc 540
cgcggcgaca acaaggagta cgagtattcc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gccgccgagg agtccctgcc catagaggtg atggtggacg ccgtccacaa gttgaagtac 660
gaaaattata cctcctcgtt cttcattagg gacatcatca agcctgaccc cccgaagaac 720
ctacaactca agcccctcaa gaactcccgc caggtggagg tgtcctggga gtaccccgac 780
acctggtcca ccccgcacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt ccaggggaag 840
agcaagcgtg aaaagaaaga cagggtgttc accgacaaga cgagcgccac cgtgatctgc 900
aggaaaaacg cctccatctc cgtgcgcgcc caggacaggt actacagtag ctcctggagc 960
gaatgggcca gcgtgccgtg cagcggcggg ggaggaggcg gcagtcgcaa cctgcccgtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccatgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagggca 1080

gtcagcaata tgctgcagaa ggccaggcag accctggagt tttatccctg caccagcgag 1140
gagatcgacc acgaggacat caccaaggac aagacctcca ccgtcgaggc ctgcctgcca 1200
ctggagctga ccaaaaacga gagctgcctg aactccaggg agacctcctt catcaccaac 1260
gggagctgcc tggccagccg gaagaccagc ttcatgatgg cgctgtgcct cagcagcatc 1320
tacgaggatc tcaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgcgaa gctgctgatg 1380
gaccccaagc ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgattga cgagctcatg 1440
caggccctga acttcaatag cgagaccgtc ccccaaaaga gcagcctgga ggaacccgac 1500
ttctacaaaa cgaagatcaa gctctgcatc ctgctgcacg ccttccggat ccgggccgtg 1560
accatcgatc gtgtgatgag ctacctgaac gcctcg 1596

<210> 43
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_039
<400> 43

atgtgccacc agcagctcgt catctcctgg tttagcctgg tgtttctggc ctccccctg 60
gtcgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120
gctcccgggg agatggtggt gctgacctgc gacaccccg aggaggacgg catcacctgg 180
accctggacc agagctccga ggtgctgggg agcggcaaga ccctgaccat tcaggtgaaa 240
gagttcggcg acgccggcca atatacctgc cacaaggggg gggaggtcct gtcgcattcc 300
ctgctgctgc ttcacaaaaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360
aaagaaccca agaacaagac gttcctgcgc tgcgaggcca agaactacag cggccggttc 420
acctgttggt ggctgaccac catctccacc gacctgactt tctcggtgaa gagcagccgc 480
gggagcagcg acccccaggg agtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgaaagggtg 540
aggggcgaca ataaagagta cgagtattcc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgtccc 600
gccgccgagg agtccctgcc tatcgaggtg atggtcgacg cggtgcacaa gctcaagtac 660
gaaaactaca ccagcagctt tttcatcagg gatatcatca aaccagaccc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa aaacagcagg caggtggaag tgagctggga ataccccgat 780
acctggtcca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcaggggaag 840
tccaagcggg agaagaaaga tcgggtgttc acggacaaga ccagcgccac cgtgatttgc 900
aggaaaaacg ccagcatctc cgtgagggct caggacaggt actacagctc cagctggagc 960
gagtgggcct ccgtgccttg cagcgggggа ggaggcggcg gcagcaggaa tctgcccgtc 1020
gcaacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaatct gctgcgagcc 1080
gtgagcaaca tgctccagaa ggcccggcag acgctggagt tctacccctg cacctccgag 1140
gagatcgacc acgaggacat caccaaggat aagacgagca ccgtcgaggc ctgtctcccc 1200
ctggagctca ccaagaacga gtcctgcctg aatagcaggg agacgtcctt cataaccaac 1260
ggcagctgtc tggcgtccag gaagaccagc ttcatgatgg ccctctgcct gagctccatc 1320
tacgaggacc tcaagatgta ccaggtcgag ttcaagacca tgaacgcaaa actgctcatg 1380
gatccaaaga ggcagatctt tctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga tgaactcatg 1440
caggccctga atttcaattc cgagaccgtg ccccagaaga gctccctgga ggaacccgac 1500
ttctacaaaa caaagatcaa gctgtgtatc ctcctgcacg ccttccggat cagggccgtc 1560
accattgacc gggtgatgtc ctacctgaac gccagc 1596

<210> 44
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> hIL12AB_040
<400> 44
atgtgccatc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctcg tgttcctcgc cagccccctc 60
gtggccatct gggagctgaa aaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120
gccccgggcg agatggtggt gctgacctgc gacaccccg aggaggacgg cattacctgg 180
acactggacc agagcagcga ggtcctgggc agcgggaaga ccctgacaat tcaggtgaag 240
gagttcggcg acgccggaca gtacacgtgc cacaaggggg gggaggtgct gtcccacagc 300
ctcctcctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct gaaggatcag 360
aaggagccca agaacaagac ctttctgaga tgcgaggcca agaattacag cggccgtttc 420
acctgctggt ggctcaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa atcctccagg 480
ggctcctccg acccgcaggg agtgacctgc ggcgccgcca cactgagcgc cgagcgggtc 540
agaggggaca acaaggagta cgagtacagc gttgagtgcc aggaggacag cgcctgtccc 600
gcggccgagg aatccctgcc catcgaggtg atggtggacg cagtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactata cctcgagctt cttcatccgg gatatcatta agcccgatcc cccgaagaac 720
ctgcagctca aacccctgaa gaacagcagg caggtggagg tctcctggga gtaccccgac 780
acatggtcca ccccccattc ctatttctcc ctgacctttt gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagaggg agaaaaagga cagggtgttc accgacaaga cctccgccac cgtgatctgc 900
cgtaagaacg ctagcatcag cgtcagggcc caggacaggt actatagcag ctcctggtcc 960
gagtgggcca gcgtcccgtg cagcggcggg ggcggtggag gctcccggaa cctccccgtg 1020
gccaccccgg accccgggat gtttccctgc ctgcatcaca gccagaacct gctgagggcc 1080
gtgtccaaca tgctgcagaa ggccaggcag acactcgagt tttacccctg caccagcgag 1140
gagatcgacc acgaagacat caccaaggac aagacctcca ccgtggaggc atgcctgccc 1200
ctggagctga ccaaaaacga aagctgtctg aactccaggg agacctcctt tatcacgaac 1260
ggctcatgcc tggcctccag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagctccatc 1320
tacgaggact tgaaaatgta ccaggtcgag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctcatg 1380
gaccccaaaa ggcagatctt tctggaccag aatatgctgg ccgtgatcga cgagctcatg 1440
caagccctga atttcaacag cgagaccgtg ccccagaagt cctccctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcata ctcctgcacg cgtttaggat cagggcggtg 1560
accatcgata gggtgatgag ctacctgaat gcctcc 1596
<210> 45
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Сигнальный пептид IL12B дикого типа, аминокислоты
<400> 45
Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu
1 5 10 15
Ala Ser Pro Leu Val Ala
20
<210> 46
<211> 66
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Сигнальный пептид IL12B дикого типа, нуклеиновые кислоты
<400> 46
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctccccctc 60

gtggcc 66

<210> 47
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Промотор Syn5
<400> 47
attgggcacc cgtaaggg 18

<210> 48
<211> 532
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_001
<400> 48

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

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

<210> 49
<211> 533
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_004
<400> 49

Met Gly Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe
1 5 10 15
Leu Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr
20 25 30
Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val

```
            35                  40                  45
Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp
        50                  55                  60
Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val
65                  70                  75                  80
Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu
                85                  90                  95
Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile
            100                 105                 110
Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr
        115                 120                 125
Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp
    130                 135                 140
Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser
145                 150                 155                 160
Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu
                165                 170                 175
Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val
            180                 185                 190
Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro
        195                 200                 205
Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr
    210                 215                 220
Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240
Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser
                245                 250                 255
Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu
            260                 265                 270
Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp
        275                 280                 285
Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn
    290                 295                 300
Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp
305                 310                 315                 320
Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
                325                 330                 335
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
            340                 345                 350
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
        355                 360                 365
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
    370                 375                 380
His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
385                 390                 395                 400
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
                405                 410                 415
Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
```

420 425 430

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
435 440 445

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
450 455 460

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
485 490 495

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
500 505 510

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
515 520 525

Tyr Leu Asn Ala Ser
530

<210> 50
<211> 85
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> miR-122
<400> 50
ccuuagcaga gcuguggagu gugacaaugg uguuuguguc uaaacuauca aacgccauua 60
ucacacuaaa uagcuacugc uaggc 85
<210> 51
<211> 22
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> miR-122-3p
<400> 51
aacgccauua ucacacuaaa ua 22
<210> 52
<211> 22
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Участок связывания miR-122-3p
<400> 52
uauuuagugu gauaauggcg uu 22
<210> 53
<211> 22
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> miR-122-5p
<400> 53
uggaguguga caaugguguu ug 22

<210> 54
<211> 22
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Участок связывания miR-122-5p
<400> 54
caaacaccau ugucacacuc ca 22
<210> 55
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_001
<400> 55
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtcattagct 120
ggtttagcct tgtgttcctg gcctcccccc ttgtcgctat ttgggagctc aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagttggat tggtacccag acgcgcccgg agagatggta gttctgacct 240
gtgatacccc agaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccaaagcagc gaggttttgg 300
gctcagggaa aacgctgacc atccaggtga aggaattcgg cgacgccggg cagtacacct 360
gccataaggg aggagaggtg ctgagccatt cccttcttct gctgcacaag aaagaggacg 420
gcatctggtc taccgacatc ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttcctga 480
ggtgcgaggc caagaactac tccggcaggt tcacttgttg gtggctgacc accatcagta 540
cagacctgac ttttagtgta aaaagctcca gaggctcgtc cgatccccaa ggggtgacct 600
gcggcgcagc cactctgagc gctgagcgcg tgcgcggtga caataaagag tacgagtaca 660
gcgttgagtg tcaagaagat agcgcttgcc ctgccgccga ggagagcctg cctatcgagg 720
tgatggttga cgcagtgcac aagcttaagt acgagaatta caccagctca ttcttcatta 780
gagatataat caagcctgac ccacccaaga acctgcagct gaagccactg aaaaactcac 840
ggcaggtcga agtgagctgg gagtaccccg acacctggag cactcctcat tcctatttct 900
ctcttacatt ctgcgtccag gtgcagggca agagcaagcg ggaaaagaag gatcgagtct 960
tcaccgacaa aacaagcgcg accgtgattt gcaggaagaa cgccagcatc tccgtcagag 1020
cccaggatag atactatagt agcagctgga gcgagtgggc aagcgtgccc tgttccggcg 1080
gcgggggcgg gggcagccga aacttgcctg tcgctacccc ggaccctgga atgtttccgt 1140
gtctgcacca cagccagaac ctgctgagag ccgtgtcgaa tatgctccag aaggcccggc 1200
agacccttga gttctacccc tgtaccagcg aagagatcga tcatgaagat atcacgaaag 1260
ataaaacatc caccgtcgag gcttgtctcc cgctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320
tgaatagccg ggagacgtct ttcatcacga atggtagctg tctggccagc aggaaaactt 1380
ccttcatgat ggctctctgc ctgagctcta tctatgaaga tctgaagatg tatcaggtgg 1440
agtttaaaac aatgaacgcc aaactcctga tggacccaaa aaggcaaatc tttctggacc 1500
agaatatgct ggccgtgata gacgagctga tgcaggcact gaacttcaac agcgagacgg 1560
tgccacagaa atccagcctg gaggagcctg acttttacaa aactaagatc aagctgtgta 1620
tcctgctgca cgcctttaga atccgtgccg tgactatcga cagggtgatg tcatacctca 1680
acgcttcatg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 56
<211> 1829

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_002
<400> 56
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagttggat tggtaccccg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300
gcagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggagttcgg cgacgccggc cagtacacct 360
gccacaaggg cggcgaggtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480
gatgcgaggc caagaactac agcggcagat tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctgac cttcagcgtg aagagcagca gaggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgagagag tgagaggcga caacaaggag tacgagtaca 660
gcgtggagtg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caagcccgac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag caccccccac agctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag agagaagaaa gatagagtgt 960
tcaccgacaa gaccagcgcc accgtgatct gcagaaagaa cgccagcatc agcgtgagag 1020
cccaagatag atactacagc agcagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080
gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttccgct 1140
gcctgcacca cagccagaac ctgctgagag ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccggc 1200
agaccctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagat atcaccaaag 1260
ataagaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaac gagagctgcc 1320
tgaacagcag agagaccagc ttcatcacca acggcagctg cctggccagc agaaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560
tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctgca cgccttcaga atcagagccg tgaccatcga cagagtgatg agctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 57
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_003
<400> 57
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagttg gtcatctctt 120
ggttttccct ggtttttctg gcatctcccc tcgtggccat ctgggaactg aagaaagacg 180
tttacgttgt agaattggat tggtatccgg acgctcctgg agaaatggtg gtcctcacct 240
gtgacacccc tgaagaagac ggaatcacct ggaccttgga ccagagcagt gaggtcttag 300

gctctggcaa aaccctgacc atccaagtca aagagtttgg agatgctggc cagtacacct 360
gtcacaaagg aggcgaggtt ctaagccatt cgctcctgct gcttcacaaa aaggaagatg 420
gaatttggtc cactgatatt ttaaaggacc agaaagaacc caaaaataag acctttctaa 480
gatgcgaggc caagaattat tctggacgtt tcacctgctg gtggctgacg acaatcagta 540
ctgatttgac attcagtgtc aaaagcagca gaggctcttc tgacccccaa ggggtgacgt 600
gcggagctgc tacactctct gcagagagag tcagaggtga caacaaggag tatgagtact 660
cagtggagtg ccaggaagat agtgcctgcc cagctgctga ggagagtctg cccattgagg 720
tcatggtgga tgccgttcac aagctcaagt atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caaacctgac ccacccaaga acttgcagct gaagccatta aagaattctc 840
ggcaggtgga ggtcagctgg gagtaccctg acacctggag tactccacat tcctacttct 900
ccctgacatt ctgcgttcag gtccagggca agagcaagag agaaaagaaa gatagagtct 960
tcacagataa gacctcagcc acggtcatct gccgcaaaaa tgccagcatt agcgtgcggg 1020
cccaggaccg ctactatagc tcatcttgga gcgaatgggc atctgtgccc tgcagtggcg 1080
gaggggcgg agggagcaga aacctccccg tggccactcc agacccagga atgttcccat 1140
gccttcacca ctcccaaaac ctgctgaggg ccgtcagcaa catgctccag aaggcccggc 1200
aaactttaga attttaccct tgcacttctg aagagattga tcatgaagat atcacaaaag 1260
ataaaaccag cacagtggag gcctgtttac cattggaatt aaccaagaat gagagttgcc 1320
taaattccag agagacctct ttcataacta atgggagttg cctggcctcc agaaagacct 1380
cttttatgat ggccctgtgc cttagtagta tttatgaaga tttgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaatgca aagcttctga tggatcctaa gaggcagatc tttttagatc 1500
aaaacatgct ggcagttatt gatgagctga tgcaggccct gaatttcaac agtgagacgg 1560
tgccacaaaa atcctccctt gaagaaccag atttctacaa gaccaagatc aagctctgca 1620
tacttcttca tgctttcaga attcgggcag tgactattga tagagtgatg agctatctga 1680
atgcttcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 58
<211> 1832
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_004
<400> 58

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgggctg ccaccagcag ctggtcatca 120
gctggttctc cctggtcttc ctggccagcc ccctggtggc catctgggag ctgaagaaag 180
acgtctacgt agtagagttg gattggtacc cagacgcacc tggagaaatg gtggttctca 240
cctgtgacac gccagaagaa gacggtatca cctggacgct ggaccagagc tcagaagttc 300
ttggcagtgg aaaaacgctg accatacaag taaaagaatt tggggatgct ggccagtaca 360
cctgccacaa aggaggagaa gttctcagcc acagcctgct gctgctgcac aagaaagaag 420
atggcatctg gagcacagat attttaaaag accagaagga gcccaagaac aaaaccttcc 480
ttcgatgtga ggccaagaac tacagtggcc gcttcacctg ctggtggctc accaccatca 540
gcacagacct caccttctcg gtgaagagca gccgtggcag ctcagacccc caaggagtca 600
cctgtggggc ggccacgctg tcggcagaaa gagttcgagg tgacaacaag gaatatgaat 660
actcggtgga atgtcaagaa gattcggcct gcccggcggc agaagaaagt cttcccatag 720
aagtcatggt ggatgctgtt cacaaattaa aatatgaaaa ctacaccagc agcttcttca 780
tcagagatat catcaagcca gacccgccca agaacctgca gctgaagccc ctgaagaaca 840
gccggcaggt ggaagtttcc tgggagtacc cagatacgtg gagcacgccg cacagctact 900

tcagcctcac cttctgtgta caagtacaag gcaagagcaa gagagagaag aaagatcgtg 960
tcttcacaga taaaacctcg gcgacggtca tctgcaggaa gaatgcctcc atctcggttc 1020
gagcccagga ccgctactac agcagcagct ggagtgagtg ggcctcggtg ccctgcagtg 1080
gtggcggcgg cggcggcagc agaaaccttc ctgtggccac gccggaccct ggcatgttcc 1140
cgtgcctgca ccacagccaa aatttacttc gagctgtttc taacatgctg cagaaagcac 1200
ggcaaacttt agaattctac ccctgcacct cagaagaaat agaccatgaa gatatcacca 1260
aagataaaac cagcactgta gaggcctgcc tgcccctgga gctcaccaag aatgaatcct 1320
gcctcaacag cagagagacc agcttcatca ccaatggcag ctgcctggcc agcaggaaaa 1380
ccagcttcat gatggcgctc tgcctgagca gcatctatga agatttgaag atgtaccaag 1440
tagaatttaa aaccatgaat gccaagctgc tcatggaccc caagcggcag atatttttgg 1500
atcaaaacat gctggctgtc attgatgagc tcatgcaagc attaaacttc aactcagaga 1560
cggtgcccca gaagagcagc ctggaggagc cagatttcta caaaaccaag atcaagctct 1620
gcatcttatt acatgccttc cgcatccggg cggtcaccat tgaccgtgtc atgtcctact 1680
taaatgccag ctgataatag gctggagcct cggtggccat gcttcttgcc ccttgggcct 1740
ccccccagcc cctcctcccc ttcctgcacc cgtacccccc aaacaccatt gtcacactcc 1800
agtggtcttt gaataaagtc tgagtgggcg gc 1832

<210> 59
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_005
<400> 59

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatcagct 120
ggttctccct ggtcttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tctacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240
gtgacacgcc agaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagagctca gaagttcttg 300
gcagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg ggatgctggc cagtacacct 360
gccacaaagg aggagaagtt ctcagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaagaagatg 420
gcatctggag cacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttccttc 480
gatgtgaggc caagaactac agtggccgct tcacctgctg gtggctcacc accatcagca 540
cagacctcac cttctcggtg aagagcagcc gtggcagctc agacccccaa ggagtcacct 600
gtggggcggc cacgctgtcg gcagaaagag ttcgaggtga caacaaggaa tatgaatact 660
cggtggaatg tcaagaagat tcggcctgcc cggcggcaga agaaagtctt cccatagaag 720
tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caagccagac ccgcccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga agtttcctgg gagtacccag atacgtggag cacgccgcac agctacttca 900
gcctcacctt ctgtgtacaa gtacaaggca agagcaagag agagaagaaa gatcgtgtct 960
tcacagataa aacctcggcg acggtcatct gcaggaagaa tgcctccatc tcggttcgag 1020
cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc ctcggtgccc tgcagtggtg 1080
gcggcggcgg cggcagcaga aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgttcccgt 1140
gcctgcacca cagccaaaat ttacttcgag ctgtttctaa catgctgcag aaagcacggc 1200
aaactttaga attctacccc tgcacctcag aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260
ataaaaccag cactgtagag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaat gaatcctgcc 1320
tcaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggccagc aggaaaacca 1380
gcttcatgat ggcgctctgc ctgagcagca tctatgaaga tttgaagatg taccaagtag 1440
aatttaaaac catgaatgcc aagctgctca tggaccccaa gcggcagata tttttggatc 1500

aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagagacgg 1560
tgccccagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa aaccaagatc aagctctgca 1620
tcttattaca tgccttccgc atccgggcgg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 60
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_006
<400> 60

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagttggat tggtaccccg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacct 240
gtgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300
gcagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggagttcgg ggacgccggc cagtacacct 360
gccacaaggg cggcgaggtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420
gcatctggag cacagatatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480
gatgcgaggc caagaactac agcggcagat tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
cagatttgac cttcagcgtg aagagcagca gaggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgagagag tgagaggtga caacaaggag tacgagtaca 660
gcgtggagtg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caagcccgac ccgccgaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag caccccccac agctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag agagaagaaa gatagagtgt 960
tcacagataa gaccagcgcc accgtgatct gcagaaagaa cgccagcatc agcgtgagag 1020
cccaagatag atactacagc agcagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080
gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttccccct 1140
gcctgcacca cagccagaac ctgctgagag ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccggc 1200
agaccctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagat atcaccaaag 1260
ataagaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaat gaaagctgcc 1320
tgaacagcag agagaccagc ttcatcacca acggcagctg cctggccagc agaaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560
tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctgca cgccttcaga atcagagccg tgaccatcga cagagtgatg agctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 61
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> hIL12AB_007
<400> 61
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtcatctcct 120
ggttctctct tgtcttcctt gcttctcctc ttgtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tttacgtagt ggagttggat tggtaccctg acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240
gtgacactcc tgaggaggac ggtatcacct ggacgttgga ccagtcttct gaggttcttg 300
gcagtggaaa aactcttact attcaggtga aggagtttgg agatgctggc cagtacacct 360
gccacaaggg tggtgaagtt ctcagccaca gtttacttct tcttcacaag aaggaggatg 420
gcatctggtc tactgacatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa acattccttc 480
gttgtgaagc caagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggcttact actatttcta 540
ctgaccttac tttctctgtg aagtcttctc gtggctcttc tgaccctcag ggtgtcacct 600
gtggggctgc tactctttct gctgagcgtg tgcgtggtga caacaaggag tatgaatact 660
cggtggagtg ccaggaagat tctgcctgcc ctgctgctga ggagtctctt cctattgagg 720
tgatggtgga tgctgtgcac aagttaaaat atgaaaacta cacttcttct ttcttcattc 780
gtgacattat aaaacctgac cctcccaaga accttcagtt aaaaccttta aaaaactctc 840
gtcaggtgga ggtgtcctgg gagtaccctg acacgtggtc tactcctcac tcctacttct 900
ctcttacttt ctgtgtccag gtgcagggca agtccaagcg tgagaagaag gaccgtgtct 960
tcactgacaa aacatctgct actgtcatct gcaggaagaa tgcatccatc tctgtgcgtg 1020
ctcaggaccg ttactacagc tcttcctggt ctgagtgggc ttctgtgccc tgctctggcg 1080
gcggcggcgg cggcagcaga aatcttcctg tggctactcc tgaccctggc atgttccccc 1140
gccttcacca ctcgcagaac cttcttcgtg ctgtgagcaa catgcttcag aaggctcgtc 1200
aaactttaga attctacccc tgcacttctg aggagattga ccatgaagat atcaccaaag 1260
ataaaacatc tactgtggag gcctgccttc ctttagagct gaccaagaat gaatcctgct 1320
taaattctcg tgagacgtct ttcatcacca atggcagctg ccttgcctcg cgcaaaacat 1380
ctttcatgat ggctctttgc ctttcttcca tctatgaaga tttaaaaatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaatgca aagcttctca tggaccccaa gcgtcagata tttttggacc 1500
agaacatgct tgctgtcatt gatgagctca tgcaggcttt aaacttcaac tctgagacgg 1560
tgcctcagaa gtcttcttta gaagagcctg acttctacaa gaccaagata aaactttgca 1620
ttcttcttca tgctttccgc atccgtgctg tgactattga ccgtgtgatg tcctacttaa 1680
atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccaagct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 62
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_008
<400> 62
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca tcaacaactc gtgattagct 120
ggttcagtct cgtgttcctg gcctctccgc tggtggccat ctgggagctt aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctcgat tggtaccccg acgcacctgg cgagatggtg gtgctaacct 240
gcgatacccc cgaggaggac gggatcactt ggaccctgga tcagagtagc gaagtcctgg 300
gctctggcaa aacactcaca atccaggtga aggaattcgg agacgctggt cagtacactt 360
gccacaaggg gggtgaagtg ctgtctcaca gcctgctgtt actgcacaag aaggaggatg 420

ggatctggtc aaccgacatc ctgaaggatc agaaggagcc taagaacaag acctttctga 480
ggtgtgaagc taagaactat tccggaagat tcacttgctg gtggttgacc acaatcagca 540
ctgacctgac cttttccgtg aagtccagca gaggaagcag cgatcctcag ggcgtaacgt 600
gcggcgcggc taccctgtca gctgagcggg ttagaggcga caacaaagag tatgagtact 660
ccgtggagtg tcaggaagat agcgcctgcc ccgcagccga ggagagtctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgctgtccat aagttaaaat acgaaaatta cacaagttcc tttttcatcc 780
gcgatattat caaacccgat ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaatagcc 840
gacaggtgga agtctcttgg gagtatcctg acacctggtc cacgcctcac agctacttta 900
gtctgacttt ctgtgtccag gtccagggca agagcaagag agagaaaaag gatagagtgt 960
ttactgacaa aacatctgct acagtcatct gcagaaagaa cgccagtatc tcagtgaggg 1020
cgcaagatag atactacagt agtagctgga gcgaatgggc tagcgtgccc tgttcagggg 1080
gcggcggagg gggctccagg aatctgcccg tggccacccc cgaccctggg atgttccctt 1140
gcctccatca ctcacagaac ctgctcagag cagtgagcaa catgctccaa aaggcccgcc 1200
agaccctgga gttttaccct tgtacttcag aagagatcga tcacgaagat ataacaaagg 1260
ataaaaccag caccgtggag gcctgtctgc ctctggaact cacaaagaat gaaagctgtc 1320
tgaattccag ggaaacctcc ttcattacta acggaagctg tctcgcatct cgcaaaacat 1380
cattcatgat ggccctctgc ctgtcttcta tctatgaaga tctcaagatg tatcaggtgg 1440
agttcaaaac aatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggcagtgatc gatgagctga tgcaagcctt gaacttcaac tcagagacgg 1560
tgccgcaaaa gtcctcgttg gaggaaccag atttttacaa aaccaaaatc aagctgtgta 1620
tccttcttca cgcctttcgg atcagagccg tgactatcga ccgggtgatg tcatacctga 1680
atgcttcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 63
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_009
<400> 63

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatcagct 120
ggtttagcct ggtcttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tctacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240
gcgacacgcc agaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagagcagc gaagtactgg 300
gcagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg cgatgctggc cagtacacct 360
gccacaaagg aggagaagta ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaagaagatg 420
gcatctggag caccgacatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttccttc 480
gatgtgaggc gaagaactac agtggccgct tcacctgctg gtggctcacc accatcagca 540
ccgacctcac cttctcggtg aagagcagcc gtggtagctc agacccccaa ggagtcacct 600
gtggggcggc cacgctgtcg gcagaaagag ttcgaggcga caacaaggaa tatgaatact 660
cggtggaatg tcaagaagat tcggcctgcc cggcggcaga agaaagtctg cccatagaag 720
tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caagccagac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga agtttcctgg gagtacccag atacgtggag cacgccgcac agctacttca 900
gcctcacctt ctgtgtacaa gtacaaggca agagcaagag agagaagaaa gatcgtgtct 960
tcaccgacaa aacctcggcg acggtcatct gcaggaagaa tgcaagcatc tcggttcgag 1020

cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc ctcggtgccc tgcagtggtg 1080
gcggcggcgg cggcagcaga aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgtttccgt 1140
gcctgcacca cagccaaaat ttattacgag ctgttagcaa catgctgcag aaagcacggc 1200
aaactttaga attctacccc tgcacctcag aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260
ataaaaccag cactgtagag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaac gagagctgcc 1320
tcaatagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggccagc aggaaaacca 1380
gcttcatgat ggcgctctgc ctgagcagca tctatgaaga tctgaagatg taccaagtag 1440
aatttaaaac catgaatgcc aagctgctca tggaccccaa gcggcagata ttcctcgacc 1500
aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagagacgg 1560
tgccccagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa aaccaagatc aagctctgca 1620
tcttattaca tgccttccgc atccgggcgg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 64
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_010
<400> 64

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtcatctcct 120
ggttttctct tgtcttcctc gcttctcctc ttgtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tctacgtagt agagttggat tggtacccgg acgctcctgg agaaatggtg gttctcacct 240
gcgacactcc tgaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccaaagcagc gaagttttag 300
gctctggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg cgacgctggc cagtacacgt 360
gccacaaagg aggagaagtt ttaagccaca gtttacttct tcttcacaag aaagaagatg 420
gcatctggag tacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc taagaacaaa accttcctcc 480
gctgtgaagc taagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggctcacc accatctcca 540
ctgacctcac cttctctgta aaatcaagcc gtggttcttc tgacccccaa ggagtcacct 600
gtggggctgc cacgctcagc gctgaaagag ttcgaggcga caacaaggaa tatgaatatt 660
ctgtggaatg tcaagaagat tctgcctgcc cggcggcaga agaaagtctt cccatagaag 720
tcatggtgga cgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcattc 780
gtgacatcat caaaccagac cctcctaaga accttcagtt aaaaccgctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga agtttcctgg gagtacccag atacgtggag tacgccgcac tcctacttca 900
gtttaacctt ctgtgtacaa gtacaaggaa aatcaaaaag agagaagaaa gatcgtgtct 960
tcactgacaa aacatctgcc acggtcatct gccgtaagaa cgcttccatc tcggttcgag 1020
cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc atctgttccc tgcagtggtg 1080
gcggcggcgg cggcagccgc aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgttcccgt 1140
gccttcacca ctcgcaaaat cttcttcgtg ctgtttctaa catgctgcag aaggcgcggc 1200
aaactttaga attctacccg tgcacttctg aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260
ataaaaccag cacggtggag gcctgccttc ctttagaact tactaagaac gaaagttgcc 1320
ttaacagccg tgagaccagc ttcatcacca atggcagctg ccttgctagc aggaagacca 1380
gcttcatgat ggcgctgtgc ctttcttcca tctatgaaga tcttaagatg taccaagtag 1440
aatttaaaac catgaatgcc aaattattaa tggaccccaa gcggcagata ttcctcgacc 1500
aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagaaactg 1560
ttccccagaa gtcatcttta gaagaaccag atttctacaa aacaaaaata aaactctgca 1620

ttcttcttca tgccttccgc atccgtgctg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680
atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 65
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_011
<400> 65

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagttggat tggtacccgg acgcgccggg ggagatggtg gtgctgacgt 240
gcgacacgcc ggaggaggac gggatcacgt ggacgctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300
ggagcgggaa gacgctgacg atccaggtga aggagttcgg ggacgcgggg cagtacacgt 360
gccacaaggg gggggaggtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420
ggatctggag cacagatatc ctgaaggacc agaaggagcc gaagaacaag acgttcctga 480
ggtgcgaggc gaagaactac agcgggaggt tcacgtgctg gtggctgacg acgatcagca 540
cggacctgac gttcagcgtg aagagcagca gggggagcag cgacccgcag ggggtgacgt 600
gcggggcggc gacgctgagc gcggagaggg tgaggggtga caacaaggag tacgagtaca 660
gcgtggagtg ccaggaagat agcgcgtgcc cggcggcgga ggagagcctg ccgatcgagg 720
tgatggtgga cgcggtgcac aagctgaagt acgagaacta cacgagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caagccggac ccgccgaaga acctgcagct gaagccgctg aagaacagca 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtacccag atacgtggag cacgccgcac agctacttca 900
gcctgacgtt ctgcgtgcag gtgcagggga agagcaagag ggagaagaaa gatagggtgt 960
tcacagataa gacgagcgcg acggtgatct gcaggaagaa cgcgagcatc agcgtgaggg 1020
cgcaagatag gtactacagc agcagctgga gcgagtgggc gagcgtgccg tgcagcgggg 1080
ggggggggggg ggggagcagg aacctgccgg tggcgacgcc ggacccgggg atgttcccgt 1140
gcctgcacca cagccagaac ctgctgaggg cggtgagcaa catgctgcag aaggcgaggc 1200
agacgctgga gttctacccg tgcacgagcg aggagatcga ccacgaagat atcacgaaag 1260
ataagacgag cacggtggag gcgtgcctgc cgctggagct gacgaagaac gagagctgcc 1320
tgaacagcag ggagacgagc ttcatcacga acgggagctg cctggcgagc aggaagacga 1380
gcttcatgat ggcgctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac gatgaacgcg aagctgctga tggacccgaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggcggtgatc gacgagctga tgcaggcgct gaacttcaac agcgagacgg 1560
tgccgcagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa gacgaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctgca cgcgttcagg atcagggcgg tgacgatcga cagggtgatg agctacctga 1680
acgcgagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 66
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_012

<400> 66
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct cgtgtttctg gccagccccc tggtggccat ttgggaactc aagaaggacg 180
tgtacgttgt ggaactcgac tggtaccctg acgccccagg cgaaatggtg gtcttaacct 240
gcgacacccc tgaggaggac ggaatcacct ggaccttgga ccagagctcc gaggtcctcg 300
gcagtggcaa gaccctgacc atacaggtga aagaatttgg agacgcaggg caatacacat 360
gtcacaaggg cggggaggtt ctttctcact ccttctgct tctacataaa aaggaagacg 420
gaatttggtc taccgacatc ctcaaggacc aaaaggagcc taagaataaa accttcttac 480
gctgtgaagc taaaaactac agcggcagat tcacttgctg gtggctcacc accatttcta 540
ccgacctgac cttctcggtg aagtcttcaa ggggctctag tgatccacag ggagtgacat 600
gcggggccgc cacactgagc gctgaacggg tgaggggcga taacaaggag tatgaatact 660
ctgtcgagtg tcaggaggat tcagcttgtc ccgcagctga agagtcactc cccatagagg 720
ttatggtcga tgctgtgcat aaactgaagt acgaaaacta caccagcagc ttcttcatta 780
gagatattat aaaacctgac ccccccaaga acctgcaact taaacccctg aaaaactctc 840
ggcaggtcga agttagctgg gagtaccctg atacttggtc cacccccac tcgtacttct 900
cactgacttt ctgtgtgcag gtgcagggca agagcaagag agagaaaaaa gatcgtgtat 960
tcacagataa gacctctgcc accgtgatct gcagaaaaaa cgcttccatc agtgtcagag 1020
cccaagaccg gtactatagt agtagctgga gcgagtgggc aagtgtcccc tgctctggcg 1080
gcggaggggg cggctctcga aacctccccg tcgctacccc tgatccagga atgttccctt 1140
gcctgcatca ctcacagaat ctgctgagag cggtcagcaa catgctgcag aaagctaggc 1200
aaacactgga gttttatcct tgtacctcag aggagatcga ccacgaggat attaccaaag 1260
ataagaccag cacggtggag gcctgcttgc ccctggaact gacaaagaat gaatcctgcc 1320
ttaatagccg tgagacctct tttataacaa acggatcctg cctggccagc aggaagacct 1380
ccttcatgat ggccctctgc ctgtcctcaa tctacgaaga cctgaagatg taccaggtgg 1440
aatttaaaac tatgaacgcc aagctgttga tggaccccaa gcggcagatc tttctggatc 1500
aaaatatgct ggctgtgatc gacgaactga tgcaggccct caactttaac agcgagaccg 1560
tgccacaaaa gagcagtctt gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctccttca tgccttcagg ataagagctg tcaccatcga cagagtcatg agttacctga 1680
atgcatcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 67
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_013
<400> 67
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatctcct 120
ggttcagtct tgtcttcctg gcctcgccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tttacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gtcctcacct 240
gtgacacgcc agaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagagcagt gaagttcttg 300
gaagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg agatgctggc cagtacacct 360
gccacaaagg aggagaagtt ctcagccaca gtttattatt acttcacaag aaagaagatg 420
gcatctggtc cacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc caaaaataaa acatttcttc 480
gatgtgaggc caagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggctgacc accatctcca 540

cagacctcac cttcagtgta aaaagcagcc gtggttcttc tgacccccaa ggagtcacct 600
gtggggctgc cacgctctct gcagaaagag ttcgaggtga caacaaagaa tatgagtact 660
cggtggaatg tcaagaagat tcggcctgcc cagctgctga ggagagtctt cccatagaag 720
tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caaacctgac ccgcccaaga acttacagct gaagccgctg aaaaacagcc 840
ggcaggtaga agtttcctgg gagtacccag atacctggtc cacgccgcac tcctacttct 900
ccctcacctt ctgtgtacaa gtacaaggca agagcaagag agagaagaaa gatcgtgtct 960
tcacagataa aacatcagcc acggtcatct gcaggaaaaa tgccagcatc tcggtgcggg 1020
cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc atctgtgccc tgcagtggtg 1080
gtgggggtgg tggcagcaga aaccttcctg tggccactcc agaccctggc atgttcccgt 1140
gccttcacca ctcccaaaat ttacttcgag ctgtttctaa catgctgcag aaagcacggc 1200
aaactttaga attctacccg tgcacttctg aagaaattga ccatgaagat atcacaaaag 1260
ataaaaccag cacagtggag gcctgtcttc ctttagagct gaccaaaaat gaatcctgcc 1320
tcaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggcctcc aggaaaacca 1380
gcttcatgat ggcgctctgc ctcagctcca tctatgaaga tttgaagatg taccaagtag 1440
aatttaaaac catgaatgcc aaattattaa tggaccccaa gaggcagata tttttagatc 1500
aaaacatgct ggcagttatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac agtgagacgg 1560
tacctcaaaa aagcagcctt gaagagccag atttctacaa aaccaagatc aaactctgca 1620
ttttacttca tgccttccgc atccgggcgg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680
atgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 68
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_014
<400> 68

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtgatttctt 120
ggttctctct tgtgttcctt gcttctcctc ttgtggctat ttgggagtta aaaaaggacg 180
tgtacgtggt ggagcttgac tggtaccctg acgcacctgg cgagatggtg gtgcttactt 240
gtgacactcc tgaggaggac ggcattactt ggacgcttga ccagtcttct gaggtgcttg 300
gctctggcaa aacacttact attcaggtga aggagttcgg ggatgctggc cagtacactt 360
gccacaaggg cggcgaggtg ctttctcact ctcttcttct tcttcacaag aaggaggacg 420
gcatttggtc tactgacatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa acattccttc 480
gttgcgaggc caagaactac tctggccgtt tcacttgctg gtggcttact actatttcta 540
ctgaccttac tttctctgtg aagtcttctc gtggctcttc tgaccctcag ggcgtgactt 600
gtggggctgc tactctttct gctgagcgtg tgcgtggtga caacaaggag tacgagtact 660
ctgtggagtg ccaggaagat tctgcttgcc ctgctgctga ggagtctctt cctattgagg 720
tgatggtgga tgctgtgcac aagttaaaat acgagaacta cacttcttct ttcttcattc 780
gtgacattat taagcctgac cctcccaaga accttcagtt aaaaccttta aaaaactctc 840
gtcaggtgga ggtgtcttgg gagtaccctg acacttggtc tactcctcac tcttacttct 900
ctcttacttt ctgcgtgcag gtgcagggca agtctaagcg tgagaagaag gaccgtgtgt 960
tcactgacaa aacatctgct actgtgattt gcaggaagaa tgcatctatt tctgtgcgtg 1020
ctcaggaccg ttactactct tcttcttggt ctgagtgggc ttctgtgcct tgctctggcg 1080
gcggcggcgg cggctccaga aatcttcctg tggctactcc tgaccctggc atgttccctt 1140

gccttcacca ctctcagaac cttcttcgtg ctgtgagcaa catgcttcag aaggctcgtc 1200
aaactcttga gttctaccct tgcacttctg aggagattga ccacgaagat atcaccaaag 1260
ataaaacatc tactgtggag gcttgccttc ctcttgagct taccaagaat gaatcttgct 1320
taaattctcg tgagacgtct ttcatcacca acggctcttg ccttgcctcg cgcaaaacat 1380
ctttcatgat ggctctttgc ctttcttcta tttacgaaga tttaaaaatg taccaggtgg 1440
agttcaaaac aatgaatgca aagcttctta tggaccccaa gcgtcagatt ttccttgacc 1500
agaacatgct tgctgtgatt gacgagctta tgcaggcttt aaatttcaac tctgagacgg 1560
tgcctcagaa gtcttctctt gaggagcctg acttctacaa gaccaagatt aagctttgca 1620
ttcttcttca tgctttccgt attcgtgctg tgactattga ccgtgtgatg tcttacttaa 1680
atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 69
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_015
<400> 69

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtgatcagct 120
ggtttagcct ggtgtttctg gccagccccc tggtggccat ctgggaactg aagaaagacg 180
tgtacgtggt agaactggat tggtatccgg acgctcccgg cgaaatggtg gtgctgacct 240
gtgacacccc cgaagaagac ggaatcacct ggaccctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300
gcagcggcaa aaccctgacc atccaagtga aagagtttgg cgatgccggc cagtacacct 360
gtcacaaagg cggcgaggtg ctaagccatt cgctgctgct gctgcacaaa aaggaagatg 420
gcatctggag caccgatatc ctgaaggacc agaaagaacc caaaaataag acctttctaa 480
gatgcgaggc caagaattat agcggccgtt tcacctgctg gtggctgacg accatcagca 540
ccgatctgac cttcagcgtg aaaagcagca gaggcagcag cgacccccaa ggcgtgacgt 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgagagag tgagaggcga caacaaggag tatgagtaca 660
gcgtggagtg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtgga tgccgtgcac aagctgaagt atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caaacccgac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaatagcc 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag cacccccccat agctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag agaaaagaaa gatagagtgt 960
tcacagataa gaccagcgcc acggtgatct gcagaaaaaa tgccagcatc agcgtgagag 1020
cccaagatag atactatagc agcagctgga gcgaatgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080
gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttccccct 1140
gcctgcacca cagccaaaac ctgctgagag ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccggc 1200
agaccctgga attttacccc tgcaccagcg aagagatcga tcatgaagat atcaccaaag 1260
ataaaaccag caccgtggag gcctgtctgc ccctggaact gaccaagaat gagagctgcc 1320
taaatagcag agagaccagc ttcataacca atggcagctg cctggccagc agaaagacca 1380
gctttatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctatgaaga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaatgcc aagctgctga tggatcccaa gcggcagatc tttctggatc 1500
aaaacatgct ggccgtgatc gatgagctga tgcaggccct gaatttcaac agcgagaccg 1560
tgccccaaaa aagcagcctg gaagaaccgg atttttataa aaccaaaatc aagctgtgca 1620
tactgctgca tgccttcaga atcagagccg tgaccatcga tagagtgatg agctatctga 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 70
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_016
<400> 70
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatcagct 120
ggttcagcct ggtcttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tatacgtagt ggagttggat tggtacccag acgctcctgg ggagatggtg gtgctgacct 240
gtgacacccc agaagaggac ggtatcacct ggaccctgga ccagagctca gaagtgctgg 300
gcagtggaaa aaccctgacc atccaggtga aggagtttgg agatgctggc cagtacacct 360
gccacaaggg tggtgaagtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggatg 420
gcatctggag cacagatatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttccttc 480
gctgtgaagc caagaactac agtggccgct tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
cagacctcac cttctcggtg aagagcagca gaggcagctc agacccccag ggtgtcacct 600
gtggggcggc cacgctgtcg gcggagagag ttcgaggtga caacaaggag tatgaatact 660
cggtggagtg ccaggaagat tcggcgtgcc cggcggcaga agagagcctg cccatagaag 720
tgatggtgga tgctgtgcac aagctgaagt atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780
gagatatcat caagccagac ccgcccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga ggtttcctgg gagtacccag atacgtggag cacccccccac agctacttca 900
gcctgacctt ctgtgtccag gtgcagggca agagcaagag agagaagaaa gatagagtct 960
tcacagataa gacctcggcc acggtcatct gcagaaagaa tgcctccatc tcggttcgag 1020
cccaagatag atactacagc agcagctggt cagaatgggc ctcggtgccc tgcagtggtg 1080
gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcctg ttgccacccc agaccctggg atgttcccct 1140
gcctgcacca cagccagaac ttattacgag ctgtttctaa catgctgcag aaggcccggc 1200
agaccctgga gttctacccc tgcacctcag aagagattga ccatgaagat atcaccaaag 1260
ataagaccag cactgtagag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaat gaaagctgcc 1320
tgaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggaagctg cctggccagc agaaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctatgaaga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaatgca aagctgctga tggaccccaa gcggcagata tttttggacc 1500
agaacatgct ggctgtcatt gatgagctga tgcaggccct gaacttcaac tcagaaactg 1560
taccccagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgcttca tgctttcaga atcagagctg tcaccattga ccgcgtgatg agctacttaa 1680
atgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 71
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_017
<400> 71
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtaatcagct 120
ggttttccct cgtctttctg gcatcacccc tggtggctat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggat tggtaccctg acgccccggg ggaaatggtg gtgttaacct 240
gcgacacgcc tgaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccagagcagc gaggtgcttg 300
ggtctggtaa aactctgact attcaggtga aagagttcgg ggatgccggc caatatactt 360
gccacaaggg tggcgaggtg ctttctcatt ctctgctcct gctgcacaag aaagaagatg 420
gcatttggtc tactgatatt ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaag acctttctga 480
gatgcgaggc taaaaactac agcggaagat ttacctgctg gtggctgacc acaatctcaa 540
ccgacctgac attttcagtg aagtccagca gagggagctc cgaccctcag ggcgtgacct 600
gcggagccgc cactctgtcc gcagaaagag tgagaggtga taataaggag tacgagtatt 660
cagtcgagtg ccaagaagat tctgcctgcc cagccgccga ggagagcctg ccaatcgagg 720
tgatggtaga tgcggtacac aagctgaagt atgagaacta cacatcctcc ttcttcataa 780
gagatattat caagcctgac ccacctaaaa atctgcaact caagcctttg aaaaattcac 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccctg atacttggag cacccccccat agctactttt 900
cgctgacatt ctgcgtccag gtgcagggca agtcaaagag agagaagaag gatcgcgtgt 960
tcactgataa aacaagcgcc acagtgatct gcagaaaaaa cgctagcatt agcgtcagag 1020
cacaggaccg gtattactcc agctcctgga gcgaatgggc atctgtgccc tgcagcggtg 1080
ggggcggagg cggatccaga aacctccccg ttgccacacc tgatcctgga atgttcccct 1140
gtctgcacca cagccagaac ctgctgagag cagtgtctaa catgctccag aaggccaggc 1200
agaccctgga gttttacccc tgcaccagcg aggaaatcga tcacgaagat atcaccaaag 1260
ataaaacctc caccgtggag gcctgcctgc ccctggaact gaccaaaaac gagagctgcc 1320
tgaatagcag ggagacctcc ttcatcacca acggctcatg ccttgccagc cggaaaacta 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctgtcttcga tctatgagga cctgaaaatg taccaggtcg 1440
aatttaagac gatgaacgca aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc tttctggacc 1500
agaacatgct ggcagtcata gatgagttga tgcaggcatt aaacttcaac agcgagaccg 1560
tgcctcagaa gtccagcctc gaggagccag atttttataa gaccaagatc aaactatgca 1620
tcctgctgca tgctttcagg attagagccg tcaccatcga tcgagtcatg tcttacctga 1680
atgctagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 72
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_018
<400> 72

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccaacagtta gtaatctcct 120
ggttttctct ggtgtttctg gccagccccc tcgtggccat ctgggagctt aaaaaggacg 180
tttacgtggt ggagttggat tggtatcccg acgctccagg cgaaatggtc gtgctgacct 240
gcgatacccc tgaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagtcttcc gaggtgcttg 300
gatctggcaa aacactgaca atacaagtta aggagttcgg ggacgcaggg cagtacacct 360
gccacaaagg cggcgaggtc ctgagtcact ccctgttact gctccacaag aaagaggacg 420
gcatttggtc caccgacatt ctgaaggacc agaaggagcc taagaataaa actttcctga 480
gatgcgaggc aaaaaactat agcggccgct ttacttgctg gtggcttaca acaatctcta 540
ccgatttaac tttctccgtg aagtctagca gaggatcctc tgacccgcaa ggagtgactt 600
gcggagccgc caccttgagc gccgaaagag tccgtggcga taacaaagaa tacgagtact 660

ccgtggagtg ccaggaagat tccgcctgcc cagctgccga ggagtccctg cccattgaag 720
tgatggtgga tgccgtccac aagctgaagt acgaaaacta taccagcagc ttcttcatcc 780
gggatatcat taagcccgac cctcctaaaa acctgcaact taagccccta aagaatagtc 840
ggcaggttga ggtcagctgg gaatatcctg acacatggag caccccccac tcttatttct 900
ccctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagtaaacg ggagaaaaaa gatagggtct 960
ttaccgataa aaccagcgct acggttatct gtcggaagaa cgcttccatc tccgtccgcg 1020
ctcaggatcg ttactactcg tcctcatgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080
gcggtggagg cggatccaga aatctgcctg ttgccacacc agaccctggc atgttcccct 1140
gtctgcatca tagccagaac ctgctcagag ccgtgagcaa catgctccag aaggccaggc 1200
aaactttgga gttctacccg tgtacatctg aggaaatcga tcacgaagat ataaccaaag 1260
ataaaacctc tacagtagag gcttgtttgc ccctggagtt gaccaaaaac gagagttgcc 1320
tgaacagtcg cgagacgagc ttcattacta acggcagctg tctcgcctcc agaaaaacat 1380
ccttcatgat ggccctgtgt ctttccagca tatacgaaga cctgaaaatg taccaggtcg 1440
agttcaaaac aatgaacgcc aagctgctta tggaccccaa gcggcagatc ttcctcgacc 1500
aaaacatgct cgctgtgatc gatgagctga tgcaggctct caacttcaat tccgaaacag 1560
tgccacagaa gtccagtctg gaagaacccg acttctacaa gaccaagatt aagctgtgta 1620
ttttgctgca tgcgtttaga atcagagccg tgaccattga tcgggtgatg agctacctga 1680
acgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 73
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_019
<400> 73

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtcatctcct 120
ggttttctct tgtcttcctg gcctcgccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tttacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240
gtgacactcc tgaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccaaagctca gaagttcttg 300
gcagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg ggatgctggc cagtacacgt 360
gccacaaagg aggagaagtt ctcagccaca gtttacttct tcttcacaag aaagaagatg 420
gcatctggtc cacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttcctcc 480
gctgtgaggc caagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggctcacc accatctcca 540
ctgacctcac cttctctgta aaaagcagcc gtggttcttc tgacccccaa ggagtcacct 600
gtggggctgc cacgctctcg gcagaaagag ttcgaggtga caacaaggaa tatgaatatt 660
ctgtggaatg tcaagaagat tctgcctgcc cggcggcaga agaaagtctt cccatagaag 720
tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcattc 780
gtgacatcat caaaccagac ccgcccaaga accttcagtt aaaaccttta aaaaacagcc 840
ggcaggtaga agtttcctgg gagtacccag atacgtggtc cacgccgcac tcctacttca 900
gtttaacctt ctgtgtacaa gtacaaggaa aatcaaaaag agagaagaaa gatcgtgtct 960
tcactgacaa aacatctgcc acggtcatct gcaggaagaa tgcctccatc tcggttcgag 1020
cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc atctgttccc tgcagtggtg 1080
gcggcggcgg cggcagccgc aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgttcccgt 1140
gccttcacca ctcccaaaat cttcttcgtg ctgtttctaa catgctgcag aaggcgcgcc 1200
aaactttaga attctacccg tgcacttctg aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260

ataaaaccag cacggtggag gcctgccttc ctttagagct gaccaagaat gaatcctgcc 1320
tcaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggcctcg cgcaagacca 1380
gcttcatgat ggcgctgtgc ctttcttcca tctatgaaga tttaaagatg taccaagtag 1440
aatttaaaac catgaatgcc aaattattaa tggaccccaa acggcagata tttttggatc 1500
aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagaaactg 1560
ttccccagaa gtcatcttta gaagagccag atttctacaa aacaaaaata aaactctgca 1620
ttcttcttca tgccttccgc atccgtgctg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680
atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 74
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_020
<400> 74

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgttcctg gctagccctc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagttggat tggtaccccg acgctcccgg cgagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaggaggac gggatcacct ggaccctgga tcagtcaagc gaggtgctgg 300
gaagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggagttcgg cgacgccggc caatacactt 360
gccacaaggg aggcgaggtg ctgtcccact ccctcctgct gctgcacaaa aaggaagacg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaagacc agaaggagcc taagaacaaa acattcctca 480
gatgcgaggc caagaattac tccgggagat tcacctgttg gtggctgacc accatcagca 540
cagacctgac cttcagcgtg aagagcagca gaggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600
gtggcgccgc caccctgagc gccgaaagag tgcgcggcga caacaaggag tacgagtact 660
ccgtggaatg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta cacctctagc ttcttcatca 780
gagatatcat caagcccgat ccccccaaga acctgcagct gaaaccctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtatcccg acacctggtc cacccccac agctatttta 900
gcctgacctt ctgcgtgcaa gtgcagggca agagcaagag agagaagaag gaccgcgtgt 960
tcaccgacaa aaccagcgcc accgtgatct gcagaaagaa cgccagcatc agcgtgaggg 1020
cccaggatag atactacagt tccagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080
gcggcggggg aggctcgaga aacctgcccg tggctacccc cgatcccgga atgttccct 1140
gcctgcacca cagccagaac ctgctgaggg cggtgtccaa catgcttcag aaggcccggc 1200
agaccctgga gttctacccc tgtacctctg aggagatcga tcatgaagat atcacaaaag 1260
ataaaaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaac gagagctgcc 1320
tgaactcccg cgagaccagc ttcatcacga acggcagctg cctggccagc aggaagacct 1380
ccttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaaaatg taccaggtgg 1440
agtttaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcaaatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggcagtgatc gacgagctca tgcaggccct gaacttcaat agcgagacgg 1560
tcccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttttacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctgca cgcctttaga atccgtgccg tgaccattga cagagtgatg agctacctga 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 75
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_021
<400> 75
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgttcctg gccagccctc tggttgccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tgtacgtcgt ggaactggac tggtatccgg acgccccggg cgagatggtg gtgctgacct 240
gtgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccaatcctcc gaggtgctgg 300
gaagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggaattcgg ggacgccggg cagtacacct 360
gccacaaggg gggcgaagtg ctgtcccact cgctgctgct cctgcataag aaggaggatg 420
gaatctggtc caccgacatc ctcaaagatc agaaggagcc caagaacaag acgttcctgc 480
gctgtgaagc caagaattat tcggggcgat tcacgtgctg gtggctgaca accatcagca 540
ccgacctgac gtttagcgtg aagagcagca gggggtccag cgacccccag ggcgtgacgt 600
gcggcgccgc caccctctcc gccgagaggg tgcgggggga caataaggag tacgagtaca 660
gcgtggaatg ccaggaggac agcgcctgcc ccgccgcgga ggaaagcctc ccgatagagg 720
tgatggtgga cgccgtgcac aagctcaagt atgagaatta caccagcagc tttttcatcc 780
gggacattat caagcccgac cccccgaaga acctccagct gaagcccctg aagaacagcc 840
ggcaggtgga agtctcctgg gagtatcccg acacctggag caccccgcac agctacttct 900
ccctgacctt ctgtgtgcag gtgcagggca agtccaagag ggaaaagaag gacagggttt 960
tcaccgacaa gaccagcgcg accgtgatct gccggaagaa cgccagcata agcgtccgcg 1020
cccaagatag gtactacagc agctcctgga gcgagtgggc tagcgtgccc tgcagcgggg 1080
gcgggggtgg gggctccagg aacctgccag tggcgacccc cgaccccggc atgttccccc 1140
gcctccatca cagccagaac ctgctgaggg ccgtcagcaa tatgctgcag aaggccaggc 1200
agaccctgga attctacccc tgcacgtcgg aggagatcga tcacgaggat atcacaaaag 1260
acaagacttc caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaat gagtcctgtc 1320
tgaactcccg ggaaaccagc ttcatcacca acgggtcctg cctggccagc aggaagacca 1380
gctttatgat ggccctgtgc ctgtcgagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtcg 1440
agttcaagac aatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gaggcaaatc ttcctggacc 1500
agaatatgct tgccgtcatc gacgagctca tgcaggccct gaacttcaac tccgagaccg 1560
tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctgca cgcgttcagg atccgggcag tcaccatcga ccgtgtgatg tcctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 76
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_022
<400> 76
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgttcctc gcctctcccc tggtggccat ctgggagctc aaaaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctcgac tggtacccag acgcccccgg ggagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaagaagac ggcatcacgt ggaccctcga ccagtccagc gaggtgctgg 300
ggagcgggaa gactctgacc atccaggtca aggagttcgg ggacgccggg cagtacacgt 360
gccacaaggg cggcgaagtc ttaagccaca gcctgctcct gctgcacaag aaggaggacg 420
ggatctggtc cacagacata ctgaaggacc agaaggagcc gaagaataaa acctttctga 480
ggtgcgaggc caagaactat tccggcaggt tcacgtgctg gtggcttaca acaatcagca 540
cagacctgac gttcagcgtg aagtccagcc gcggcagcag cgacccccag ggggtgacct 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgagcggg tgcgcgggga caacaaggag tacgagtact 660
ccgtggagtg ccaggaagac agcgcctgtc ccgccgccga agagagcctg cctatcgagg 720
tcatggtaga tgcagtgcat aagctgaagt acgagaacta tacgagcagc tttttcatac 780
gcgacatcat caagcccgac ccccccaaga acctgcagct taagcccctg aagaatagcc 840
ggcaggtgga ggtctcctgg gagtaccccg acacctggtc aacgccccac agctacttct 900
ccctgacctt ttgtgtccaa gtccagggaa agagcaagag ggagaagaaa gatcgggtgt 960
tcaccgacaa gacctccgcc acggtgatct gcaggaagaa cgccagcatc tccgtgaggg 1020
cgcaagacag gtactactcc agcagctggt ccgaatgggc cagcgtgccc tgctccggcg 1080
gcgggggcgg cggcagccga aacctacccg tggccacgcc ggatcccggc atgtttccct 1140
gcctgcacca cagccagaac ctcctgaggg ccgtgtccaa catgctgcag aaggccaggc 1200
agactctgga gttctacccc tgcacgagcg aggagatcga tcacgaggac atcaccaagg 1260
ataagaccag cactgtggag gcctgccttc ccctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320
tgaactccag ggagacctca ttcatcacca acggctcctg cctggccagc aggaaaacca 1380
gcttcatgat ggccttgtgt ctcagctcca tctacgagga cctgaagatg tatcaggtcg 1440
agttcaagac aatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa aaggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggccgtcatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagacgg 1560
tgccccagaa aagctccctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctgca cgccttcagg atcagggcag tgaccatcga ccgggtgatg tcatacctta 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 77
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_023
<400> 77

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatctcct 120
ggttcagcct ggtgtttctg gcctcgcccc tggtcgccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tgtacgtcgt cgaactggac tggtaccccg acgcccccgg ggagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacgcc ggaggaggac ggcatcacct ggaccctgga tcaaagcagc gaggtgctgg 300
gcagcggcaa gaccctgacc atccaagtga aggaattcgg cgatgccggc cagtacacct 360
gtcacaaagg gggcgaggtg ctcagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggatg 420
gcatctggag caccgatatc ctgaaggacc agaaagagcc caagaacaag acgttcctga 480
ggtgcgaggc caagaactac agcggtaggt tcacgtgttg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctgac gttcagcgtg aagagctcca ggggcagctc cgacccacag ggggtgacgt 600
gcggggccgc aaccctcagc gccgaaaggg tgcgggggga caacaaggag tacgaatact 660
ccgtggagtg ccaggaagat tcggcctgcc ccgccgcgga ggagagcctc cccatcgagg 720
taatggtgga cgccgtgcat aagctgaagt acgagaacta caccagctcg ttcttcatcc 780

gagacatcat caaacccgac ccgcccaaaa atctgcagct caagcccctg aagaactcca 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggtc caccccgcac agctacttct 900
ccctgacatt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagcg ggagaagaag gacagggtgt 960
tcaccgacaa gacgagcgcc accgtgatct gccgaaagaa cgccagcatc tcggtgcgcg 1020
cccaggatag gtactattcc agctcctgga gcgagtgggc ctcggtaccc tgcagcggcg 1080
gcgggggcgg cggcagtagg aatctgcccg tggctacccc ggacccgggc atgttcccct 1140
gcctccacca cagccagaac ctgctgaggg ccgtgagcaa catgctgcag aaggccagac 1200
agacgctgga gttctacccc tgcacgagcg aggagatcga ccacgaggac atcaccaagg 1260
ataaaacttc caccgtcgag gcctgcctgc ccttggagct gaccaagaat gaatcctgtc 1320
tgaacagcag ggagacctcg tttatcacca atggcagctg cctcgcctcc aggaagacca 1380
gcttcatgat ggccctctgt ctgagctcca tctatgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcg aagctgctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggatc 1500
agaatatgct ggcggtgatc gacgagctca tgcaggccct caatttcaat agcgagacag 1560
tgccccagaa gtcctccctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgta 1620
tcctgctgca cgccttccgg atccgggccg tcaccatcga ccgggtcatg agctacctca 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 78
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_024
<400> 78

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatctcct 120
ggttctccct ggtgttcctg gcctcgcccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtcgt ggagctcgac tggtaccccg acgcccctgg cgagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc agaggaggat ggcatcacct ggaccctgga tcagtcctcc gaggtgctgg 300
gctccggcaa gacgctgacc atccaagtga aggagttcgg tgacgccgga cagtatacct 360
gccataaggg cggcgaggtc ctgtcccaca gcctcctcct cctgcataag aaggaggacg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag acctttctga 480
ggtgcgaggc caagaactac agcggccgat tcacctgctg gtggctcacc accatatcca 540
ccgacctgac tttctccgtc aagtcctccc gggggtccag cgacccccag ggagtgacct 600
gcggcgccgc caccctcagc gccgagcggg tgcgggggga caacaaggag tacgaatact 660
ccgtcgagtg ccaggaggac tccgcctgcc cggccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtcga cgcggtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagt ttcttcatca 780
gggatatcat caagccagat cccccgaaga atctgcaact gaagccgctg aaaaactcac 840
gacaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacgtggag cacccacat tcctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtccagggca agagcaagcg ggagaagaag gacagggtgt 960
tcacggataa gaccagtgcc accgtgatct gcaggaagaa cgcctctatt agcgtgaggg 1020
cccaggatcg gtattactcc tcgagctgga gcgaatgggc ctccgtgccc tgcagtgggg 1080
ggggtggagg cgggagcagg aacctgcccg tagcaacccc cgaccccggg atgttcccct 1140
gtctgcacca ctcgcagaac ctgctgcgcg cggtgagcaa catgctccaa aaagcccgtc 1200
agaccttaga gttctacccc tgcaccagcg aagaaatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260
acaaaaccag caccgtggag gcgtgcctgc cgctggagct gaccaagaac gagagctgcc 1320
tcaactccag ggagaccagc tttatcacca acggctcgtg cctagccagc cggaaaacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgagctcca tttacgagga cctgaagatg tatcaggtgg 1440
agttcaagac catgaatgcc aaactcctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct cgcggtgatc gatgagctga tgcaggccct gaactttaat agcgagaccg 1560
tgccccagaa aagcagcctg gaggagccgg acttctacaa gaccaaaatc aagctgtgca 1620
tcctgctcca cgccttccgc atccgggccg tgaccatcga cagggtgatg agctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 79
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_025
<400> 79

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatttcct 120
ggttctccct ggtgttcctg gccagccccc tcgtggcgat ctgggagcta aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtacccgg acgcacccgg cgagatggtc gttctgacct 240
gcgatacgcc agaggaggac ggcatcacct ggaccctcga tcagagcagc gaggtcctgg 300
ggagcggaaa gaccctgacc atccaggtca aggagttcgg cgacgccggc cagtacacct 360
gccacaaagg tggcgaggtc ctgagccact cgctgctgct cctgcataag aaggaggacg 420
gaatctggag cacagacatc ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480
ggtgcgaggc caagaactac agcgggcgct tcacgtgctg gtggctgacc accatcagca 540
cggacctcac cttctccgtg aagagcagcc ggggatccag cgatccccaa ggcgtcacct 600
gcggcgcggc caccctgagc gcggagaggg tcaggggcga taataaggag tatgagtaca 660
gcgtggagtg ccaggaggac agcgcctgcc cggccgccga ggagtccctg ccaatcgaag 720
tgatggtcga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatcc 780
gggatatcat caagcccgat cccccgaaga acctgcagct gaagcccctc aagaacagcc 840
ggcaggtgga ggtgagttgg gagtaccccg acacctggtc aacgccccac agctacttct 900
ccctgacctt ctgtgtgcag gtgcagggaa agagcaagag ggagaagaaa gaccgggtct 960
tcaccgacaa gaccagcgcc acggtgatct gcaggaagaa cgcaagcatc tccgtgaggg 1020
cccaggacag gtactacagc tccagctggt ccgaatgggc cagcgtgccc tgtagcggcg 1080
gcgggggcgg tggcagccgc aacctcccag tggccacccc cgaccccggc atgttccccct 1140
gcctgcacca cagccagaat ctgctgaggg ccgtgagtaa catgctgcag aaggcaaggc 1200
aaaccctcga attctatccc tgcacctccg aggagatcga ccacgaggat atcaccaagg 1260
acaagaccag caccgtcgag gcctgtctcc ccctggagct gaccaagaat gagagctgcc 1320
tgaacagccg ggagaccagc ttcatcacca acgggagctg cctggcctcc aggaagacct 1380
cgttcatgat ggcgctgtgc ctctcaagca tatacgagga tctgaagatg taccaggtgg 1440
agtttaagac gatgaacgcc aagctgctga tggacccgaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggccgtgata gacgagctca tgcaggccct gaacttcaac tccgagaccg 1560
tgccgcagaa gtcatccctc gaggagcccg acttctataa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctcca cgccttccgg ataagggccg tgacgatcga cagggtgatg agctacctta 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 80
<211> 1829

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_026
<400> 80
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgatcagct 120
ggttctccct ggtgtttctc gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtaccctg acgccccggg ggagatggtc gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaagaggac ggtatcacct ggaccctgga ccagtccagc gaggtgctgg 300
gcagcggcaa gaccctgact attcaagtca aggagttcgg agacgccggc cagtacacct 360
gccacaaggg tggagaggtg ttatcacaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaagacg 420
ggatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caaaaacaag accttcctgc 480
ggtgcgaggc caagaactat tcgggccgct ttacgtgctg gtggctgacc accatcagca 540
ctgatctcac cttcagcgtg aagtcctccc gggggtcgtc cgacccccag ggggtgacct 600
gcggggccgc caccctgtcc gccgagagag tgaggggcga taataaggag tacgagtaca 660
gcgttgagtg ccaggaagat agcgcctgtc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt atgagaacta cacctcaagc ttcttcatca 780
gggacatcat caaacccgat ccgcccaaga atctgcagct gaagcccctg aaaaatagca 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggtc cacccccat agctatttct 900
ccctgacgtt ctgcgtgcag gtgcaaggga agagcaagcg ggagaagaag gaccgggtgt 960
tcaccgacaa gacctccgcc accgtgatct gtaggaagaa cgcgtcgatc tcggtcaggg 1020
cccaggacag gtattacagc agcagctgga gcgagtgggc gagcgtgccc tgctcgggcg 1080
gcggcggcgg cgggagcaga aatctgcccg tggccacccc agaccccgga atgttcccct 1140
gcctgcacca ttcgcagaac ctcctgaggg ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccgcc 1200
agacgctgga gttctacccc tgcacgagcg aggagatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260
acaaaaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaaaaac gaatcctgcc 1320
tcaacagccg ggagaccagc ttcatcacca acggcagctg cctggccagc cgaaagacct 1380
ccttcatgat ggccctctgc ctgagcagca tctatgagga tctgaagatg tatcaggtgg 1440
agttcaagac catgaatgcc aagctgctga tggaccccaa gaggcagata ttcctggacc 1500
agaatatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560
tcccccagaa gtccagcctg gaggagccgg acttttacaa aacgaagatc aagctgtgca 1620
tactgctgca cgccttcagg atccgggccg tgacaatcga cagggtgatg tcctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 81
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_027
<400> 81
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtgatcagct 120
ggttctccct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctc aagaaggacg 180
tctacgtcgt ggagctggat tggtaccccg acgctcccgg ggagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccagagctca gaggtgctgg 300

gaagcggaaa gacactgacc atccaggtga aggagttcgg ggatgccggg cagtatacct 360
gccacaaggg cggcgaagtg ctgagccatt ccctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420
gcatatggtc caccgacatc ctgaaggatc agaaggagcc gaagaataaa accttcctga 480
ggtgcgaggc caagaattac agcggccgat tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctgac cttcagtgtg aagtcctcac ggggcagctc agatccccag ggcgtgacct 600
gcggggccgc gacactcagc gccgagcggg tgaggggtga taacaaggag tacgagtatt 660
ctgtggagtg ccaggaagac tccgcctgtc ccgccgccga ggagtccctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtgcat aaactgaagt acgagaacta cacctccagc ttcttcatcc 780
gggatataat caagcccgac cctccgaaaa acctgcagct gaagccccтt aaaaacagcc 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag caccccccat agctatttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggga agtccaagcg cgagaaaaag gaccgggtgt 960
tcaccgacaa gacgagcgcc accgtgatct gccggaagaa cgccagtata agcgtaaggg 1020
cccaggatag gtactacagc tccagctggt cggagtgggc ctccgtgccc tgttccggcg 1080
gcgggggggg tggcagcagg aacctccccg tggccacgcc ggaccccggc atgttcccgt 1140
gcctgcacca ctcccaaaac ctcctgcggg ccgtcagcaa catgctgcaa aaggcgcggc 1200
agaccctgga gttttacccc tgtacctccg aagagatcga ccacgaggat atcaccaagg 1260
ataagacctc caccgtggag gcctgtctcc ccctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320
ttaacagcag agagacctcg ttcataacga acggctcctg cctcgcttcc aggaagacgt 1380
cgttcatgat ggcgctgtgc ctgtccagca tctacgagga cctgaagatg tatcaggtcg 1440
agttcaaaac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct cgccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgaaaccg 1560
tgccccagaa gtcaagcctg gaggagccgg acttctataa gaccaagatc aagctgtgta 1620
tcctgctaca cgcttttcgt atccgggccg tgaccatcga cagggttatg tcgtacttga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccт cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 82
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_028
<400> 82

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctc gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgttcctg gccagcccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtaccccg acgcccccgg cgagatggtg gtcctgacct 240
gcgacacgcc ggaagaggac ggcatcacct ggaccctgga tcagtccagc gaggtgctgg 300
gctccggcaa gaccctgacc attcaggtga aggagttcgg cgacgccggt cagtacacct 360
gccacaaggg cggcgaggtg ctgagccaca gcctactgct cctgcacaaa aaggaggatg 420
gaatctggtc caccgacatc ctcaaggacc agaaggagcc gaagaacaag acgttcctcc 480
ggtgcgaggc caagaactac agcggcaggt ttacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctgac attttccgtg aagagcagcc gcggcagcag cgatccccag ggcgtgacct 600
gcggggcggc caccctgtcc gccgagcgtg tgaggggcga caacaaggag tacgagtaca 660
gcgtggaatg ccaggaggac agcgcctgtc ccgccgccga ggagagcctg ccaatcgagg 720
tcatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta cacgagcagc ttcttcatca 780
gggacatcat caaaccggac ccgcccaaga acctgcagct gaaacccttg aaaaacagca 840
ggcaggtgga agtgtcttgg gagtaccccg acacctggtc caccccccac agctacttta 900

gcctgacctt ctgtgtgcag gtccagggca agtccaagag ggagaagaag gacagggtgt 960
tcaccgacaa aaccagcgcc accgtgatct gcaggaagaa cgcctccatc agcgtgcggg 1020
cccaggacag gtattacagc tcgtcgtgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgctccgggg 1080
gaggcggcgg cggaagccgg aatctgcccg tggccacccc cgatcccggc atgttcccgt 1140
gtctgcacca cagccagaac ctgctgcggg ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccgcc 1200
aaaccctgga gttctacccc tgtacaagcg aggagatcga ccatgaggac attaccaagg 1260
acaagaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctcgagct cacaaagaac gaatcctgcc 1320
tgaatagccg cgagaccagc tttatcacga acgggtcctg cctcgccagc cggaagacaa 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaaaatg taccaagtgg 1440
agttcaaaac gatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcgccagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggccgtcatc gacgagctca tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560
tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gacgaagatc aagctctgca 1620
tcctgctgca cgctttccgc atccgcgcgg tgaccatcga ccgggtgatg agctacctca 1680
acgccagttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccct tgggcctccc 1740
cccagccccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 83
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_029
<400> 83

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct ggtgtttctg gcctcccctc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtaccctg acgcccccgg cgaaatggtg gtgctgacgt 240
gcgacacccc cgaggaggat ggcatcacct ggaccctgga ccaaagcagc gaggtcctcg 300
gaagcggcaa gaccctcact atccaagtga aggagttcgg ggatgcgggc cagtacacct 360
gccacaaggg cggcgaggtg ctgtctcata gcctgctgct cctgcataag aaggaagacg 420
gcatctggag caccgacata ctgaaggatc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480
ggtgcgaggc caagaactac tccgggcgct tcacctgttg gtggctgacc accatctcca 540
ccgacctgac cttcagcgtg aagagcagca gggggagcag cgacccccag ggggtgacct 600
gcggagccgc gaccttgtcg gccgagcggg tgaggggcga caataaggag tacgagtact 660
cggtcgaatg ccaggaggac tccgcctgcc ccgccgccga ggagtccctc cccatcgaag 720
tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatac 780
gggatatcat caagcccgac cccccgaaga acctgcagct gaaaccccttg aagaactcca 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggtc caccccgcac tcatacttca 900
gcctgacctt ctgtgtacag gtccagggca agagcaagag ggaaaagaag gatagggtgt 960
tcaccgacaa gacctccgcc acggtgatct gtcggaaaaa cgccagcatc tccgtgcggg 1020
cccaggacag gtactattcc agcagctgga gcgagtgggc ctccgtcccc tgctccggcg 1080
gcggtggcgg gggcagcagg aacctccccg tggccacccc cgatcccggg atgttcccat 1140
gcctgcacca cagccaaaac ctgctgaggg ccgtctccaa tatgctgcag aaggcgaggc 1200
agaccctgga gttctacccc tgtacctccg aggagatcga ccacgaggat atcaccaagg 1260
acaagacctc cacggtcgag gcgtgcctgc ccctggagct cacgaagaac gagagctgcc 1320
ttaactccag ggaaacctcg tttatcacga acggcagctg cctggcgtca cggaagacct 1380
cctttatgat ggccctatgt ctgtcctcga tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggatcccaa gaggcagatt ttcctggacc 1500

agaacatgct ggccgtgatt gacgagctga tgcaggcgct gaacttcaac agcgagacag 1560
tgccgcagaa gagctccctg gaggagccgg acttttacaa gaccaagata aagctgtgca 1620
tcctgctcca cgccttcaga atacgggccg tcaccatcga tagggtgatg tcttacctga 1680
acgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 84
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_030
<400> 84

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgattagct 120
ggtttagcct ggtgttcctg gcaagccccc tggtggccat ctgggaactg aaaaaggacg 180
tgtacgtggt cgagctggat tggtaccccg acgcccccgg cgaaatggtg gtgctgacgt 240
gtgatacccc cgaggaggac gggatcacct ggaccctgga tcagagcagc gaggtgctgg 300
ggagcgggaa gaccctgacg atccaggtca aggagttcgg cgacgctggg cagtacacct 360
gtcacaaggg cggggaggtg ctgtcccact ccctgctgct cctgcataag aaagaggacg 420
gcatctggtc caccgacatc ctcaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttcctgc 480
ggtgtgaggc gaagaactac agcggccgtt tcacctgctg gtggctgacg acaatcagca 540
ccgacttgac gttctccgtg aagtcctcca gaggcagctc cgacccccaa ggggtgacgt 600
gcggcgcggc caccctgagc gccgagcggg tgcgggggga caacaaggag tacgagtact 660
ccgtggagtg ccaggaggac agcgcctgtc ccgcagccga ggagtccctg cccatcgaag 720
tcatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatcc 780
gcgatatcat caagcccgat ccccccaaaa acctgcaact gaagccgctg aagaatagca 840
ggcaggtgga ggtgtcctgg gagtacccgg acacctggag cacgccccac agctatttca 900
gcctgacctt ttgcgtgcag gtccagggga agagcaagcg ggagaagaag gaccgcgtgt 960
ttacggacaa aaccagcgcc accgtgatct gcaggaagaa cgccagcatc agcgtgaggg 1020
cccaggacag gtactacagc agctcctgga gcgagtgggc ctccgtgccc tgttccggag 1080
gcggcggggg cggttcccgg aacctcccgg tggccacccc cgacccgggc atgttcccgt 1140
gcctgcacca ctcacagaat ctgctgaggg ccgtgagcaa tatgctgcag aaggcaaggc 1200
agaccctgga gttttatccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260
acaagaccag cacagtggag gcctgcctgc ccctggaact gaccaagaac gagtcctgtc 1320
tgaactcccg ggaaaccagc ttcataacca acggctcctg tctcgccagc aggaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctcagctcca tctacgagga cctcaagatg taccaggttg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctcctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaatatgct ggccgtgatc gatgagttaa tgcaggcgct gaacttcaac agcgagacgg 1560
tgccccaaaa gtcctcgctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctcctgca cgccttccga atccgggccg taaccatcga cagggtgatg agctatctca 1680
acgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 85
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> hIL12AB_031
<400> 85
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgatcagct 120
ggttctcgct tgtgttcctg gcctcccccc tcgtcgccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgccccggg ggagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc ggaagaggac ggcatcacct ggacgctcga ccagtcgtcc gaagtgctgg 300
ggtcgggcaa gaccctcacc atccaggtga aggagttcgg agacgccggc cagtacacct 360
gtcataaggg gggggaggtg ctgagccaca gcctcctgct cctgcacaaa aaggaggacg 420
gcatctggag caccgatatc ctcaaggacc agaaggagcc caagaacaag acgttcctga 480
ggtgtgaggc caagaactac agcgggcggt tcacgtgttg gtggctcacc accatctcca 540
ccgacctcac cttctccgtg aagtcaagca ggggcagctc cgacccccaa ggcgtcacct 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgagaggg tcaggggggа taacaaggaa tacgagtaca 660
gtgtggagtg ccaagaggat agcgcctgtc ccgccgccga agagagcctg cccatcgaag 720
tgatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta cacctccagc ttcttcatca 780
gggatatcat caagcccgat ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagca 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtatcccg acacgtggag caccccgcac agctacttct 900
cgctgacctt ctgcgtgcag gtgcaaggga agtccaagag ggagaagaag gatagggtgt 960
tcaccgacaa aacgagcgcc accgtgatct gccggaagaa tgccagcatc tctgtgaggg 1020
cccaggacag gtactattcc agctcctggt cggagtgggc cagcgtgccc tgtagcggcg 1080
ggggcggggg cggcagcagg aacctcccgg ttgccacccc cgaccccggc atgtttccgt 1140
gcctgcacca ctcgcaaaac ctgctgcgcg cggtctccaa catgctgcaa aaagcgcgcc 1200
agacgctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga tcatgaagat atcaccaaag 1260
acaagacctc gaccgtggag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaac gaaagctgcc 1320
tgaacagcag ggagacaagc ttcatcacca acggcagctg cctggcctcc cggaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctgtccagca tctacgagga tctgaagatg taccaagtgg 1440
agtttaagac catgaacgcc aagctgttaa tggaccccaa aaggcagatc ttcctggatc 1500
agaacatgct ggccgtcatc gacgagctga tgcaagccct gaacttcaac agcgagacgg 1560
tgccccagaa gagcagcctc gaggagcccg acttctataa gaccaagata aagctgtgca 1620
ttctgctgca cgccttcaga atcagggccg tgaccatcga tagggtgatg agctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 86
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_032
<400> 86
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtgatttcct 120
ggttcagtct ggtgtttctt gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tatacgtcgt ggagctggac tggtatcccg acgctcccgg cgagatggtg gtcctcacct 240
gcgacacccc agaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagctcc gaggtcctgg 300
gcagcggtaa gaccctcacc atccaggtga aggagtttgg tgatgccggg cagtatacct 360
gccacaaggg cggcgaggtg ctgtcccaca gcctcctgtt actgcataag aaggaggatg 420

gcatctggag caccgacatc ctcaaggacc agaaagagcc caagaacaag acctttctgc 480
ggtgcgaggc gaaaaattac tccggccggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
cggacctgac gttctccgtg aagtcgagca gggggagctc cgatccccag ggcgtgacct 600
gcggcgcggc caccctgagc gccgagcgcg tccgcgggga caataaggaa tacgaatata 660
gcgtggagtg ccaggaggac agcgcctgcc ccgcggccga ggagagcctc ccgatcgagg 720
tgatggtgga tgccgtccac aagctcaaat acgaaaacta caccagcagc ttcttcatta 780
gggacatcat caagcccgac ccccccaaaa acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840
gccaggtcga ggtgtcatgg gagtacccag acacctggag caccccccac tcctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtccag gtgcagggaa agtccaaacg ggagaagaag gatagggtct 960
ttaccgataa gacgtcggcc accgtcatct gcaggaagaa cgccagcata agcgtgcggg 1020
cgcaggatcg gtactacagc tcgagctggt ccgaatgggc ctccgtgccc tgtagcggag 1080
ggggtggcgg gggcagcagg aacctgcccg tggccacccc ggacccgggc atgtttccct 1140
gcctgcatca cagtcagaac ctgctgaggg ccgtgagcaa catgctccag aaggcccgcc 1200
agaccctgga gttttacccc tgcaccagcg aagagatcga tcacgaagac atcaccaaag 1260
acaagacctc caccgtggag gcctgtctgc ccctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320
tgaacagcag ggagacctcc ttcatcacca acggctcctg cctggcatcc cggaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgt ctgagctcta tctacgagga cctgaagatg taccaggtcg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcgacagata ttcctggacc 1500
agaacatgct cgccgtgatc gatgaactga tgcaagccct gaacttcaat agcgagaccg 1560
tgccccagaa aagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aaactgtgca 1620
tactgctgca cgcgttcagg atccgggccg tcaccatcga ccgggtgatg tcctatctga 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 87
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_033
<400> 87

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgattagct 120
ggttttcgct ggtgttcctg gccagccctc tcgtggccat ctgggagctg aaaaaagacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtacccgg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacgt 240
gcgacacccc ggaagaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagtcatcc gaggtcctgg 300
gcagcggcaa gacgctcacc atccaggtga aggagttcgg cgacgccggc cagtacacat 360
gccataaggg cggggaggtg ctgagccaca gcctgctcct cctgcacaag aaggaggatg 420
gcatctggtc tacagacatc ctgaaggacc agaaagagcc caagaacaag accttcctcc 480
ggtgcgaggc caagaactac tccgggcggt ttacttgttg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctcac cttcagcgtg aagagctccc gagggagctc cgacccccag ggggtcacct 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgagcggg tgaggggcga caacaaggag tatgaataca 660
gcgtggaatg ccaagaggac agcgcctgtc ccgcggccga ggaaagcctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtccac aaactcaagt acgagaacta caccagcagt ttcttcattc 780
gcgacatcat caagccggac ccccccaaaa acctgcagct caaacccctg aagaacagca 840
ggcaggtgga ggtcagctgg gagtacccgg acacctggag cacccccat agctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaaacg cgagaagaag gaccgggtgt 960
ttaccgacaa gaccagcgcc acggtgatct gccgaaagaa tgcaagcatc tccgtgaggg 1020

cgcaggaccg ctactactct agcagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggtg 1080
gcggcggagg cggcagccgt aacctccccg tggccacccc cgaccccggc atgttcccgt 1140
gtctgcacca ctcccagaac ctgctgaggg ccgtcagcaa tatgctgcag aaggcccggc 1200
agacgctgga gttctacccc tgcacctccg aggagatcga ccatgaggac attaccaagg 1260
acaagacgag cactgtggag gcctgcctgc ccctggagct caccaaaaac gagagctgcc 1320
tgaatagcag ggagacgtcc ttcatcacca acggcagctg tctggccagc aggaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctctcctcca tatatgagga tctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggatcccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaatatgct ggccgtgatt gacgagctga tgcaggccct gaactttaat agcgagaccg 1560
tcccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctataa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tactgctgca cgcgtttagg ataagggccg tcaccatcga cagggtgatg agctacctga 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 88
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_034
<400> 88

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctg gtgatctcct 120
ggttcagcct ggtgttcctc gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgcccccgg cgagatggtc gtgctgacct 240
gcgacacccc ggaggaggac ggcatcacct ggaccctgga tcagtcctcc gaggtgctgg 300
gcagcgggaa gaccctgacc atccaggtga aagagttcgg agatgccggc cagtatacct 360
gtcacaaggg gggtgaggtg ctgagccata gcctcttgct tctgcacaag aaggaggacg 420
gcatctggtc caccgacatc ctcaaggacc aaaaggagcc gaagaataaa acgttcctga 480
ggtgcgaagc caagaactat tccggacggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctcac cttctccgta aagtcaagca ggggcagctc cgacccccag ggcgtgacct 600
gcggagccgc caccctgagc gcagagaggg tgaggggcga caacaaggag tacgaatact 660
ccgtcgagtg ccaggaggac agcgcctgcc ccgccgccga ggaaagtctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtgcac aagctcaaat acgagaacta caccagcagc ttcttcatcc 780
gggatatcat caagcccgac cctccaaaga atctgcagct gaaaccccctt aagaacagca 840
ggcaggtgga ggtcagctgg gagtaccccg acacctggag cacgccccac tcctacttta 900
gcctgacctt ttgcgtgcag gtgcagggga aaagcaagcg ggagaagaag gacagggtgt 960
tcaccgataa gacctccgct accgtgatct gcaggaagaa cgcctcaatc agcgtgaggg 1020
cccaggatcg gtactactcc agctcctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgctctggcg 1080
gtggcggcgg gggcagccgg aacctgccgg tggccactcc cgacccgggc atgttcccgt 1140
gcctccacca ttcccagaac ctgctgcggg ccgtgtccaa tatgctccag aaggcaaggc 1200
agaccctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga tcacgaggac atcaccaaag 1260
acaaaaccag cacggtcgag gcctgcctgc ccctggaact caccaagaac gaaagctgtc 1320
tcaacagccg cgagaccagc ttcataacca acggttcctg tctggcctcc cgcaagacca 1380
gctttatgat ggccctctgt ctgagctcca tctatgaaga cctgaaaatg taccaggtgg 1440
agttcaaaac catgaacgcc aagcttctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggatc 1500
agaacatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaactttaac tccgagaccg 1560
tgccccagaa aagcagcctg gaagagcccg atttctacaa aacgaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgccttccgg atccgtgcgg tgaccatcga tagggtgatg agctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 89
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_035
<400> 89

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctg gtaatcagct 120
ggttcagcct ggttttcctc gcgtcgcccc tggtggccat ctgggagtta aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggat tggtaccccg acgccccggg cgagatggtc gtgctcacct 240
gcgatacccc cgaggaggac gggatcacct ggaccctgga ccaatccagc gaggtgctgg 300
gcagcggcaa gaccctgacc atacaggtga aggaatttgg ggacgccggg cagtacacct 360
gccacaaggg cggggaagtg ctgtcccact ccctcctgct gctgcataag aaggaggacg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc aaaaggagcc caagaacaag accttcctga 480
ggtgcgaggc caaaaactat tccggccgct ttacctgttg gtggctgacc accatctcca 540
ccgatctgac cttcagcgtg aagtcgtcta ggggctcctc cgacccccag ggcgtaacct 600
gcggcgccgc gaccctgagc gccgagaggg tgcggggcga taacaaagag tacgagtact 660
cggtggagtg ccaggaggac agcgcctgtc cggcggccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta caccagttcg ttcttcatca 780
gggacatcat caagccggac ccccccaaga acctccagct gaagcccctg aagaacagca 840
ggcaggtgga agtgtcctgg gagtatcccg acacctggag caccccccac agctacttca 900
gcctgacctt ttgcgtgcag gtgcagggca aaagcaagag ggaaaagaag gaccgggtgt 960
tcaccgataa gacgagcgcc accgttatct gcaggaagaa cgcctccata agcgtgaggg 1020
cgcaggaccg ttactacagc agcagctgga gtgagtgggc aagcgtgccc tgtagcggcg 1080
ggggcggggg cgggtcccgc aacctccccg tcgccacccc cgacccaggc atgtttccgt 1140
gcctgcacca cagccagaac ctgctgcggg ccgttagcaa catgctgcag aaggccaggc 1200
agaccctcga gttctatccc tgcacatctg aggagatcga ccacgaagac atcactaagg 1260
ataagacctc caccgtggag gcctgtctgc ccctcgagct gaccaagaat gaatcctgcc 1320
tgaacagccg agagaccagc tttatcacca acggctcctg cctggccagc aggaagacct 1380
ccttcatgat ggccctgtgc ctctccagca tctacgagga tctgaagatg taccaggtag 1440
agttcaagac gatgaacgcc aagctcctga tggaccccaa gaggcagata ttcctggacc 1500
agaacatgct ggcggtgatc gacgagctga tgcaggccct gaatttcaac agcgagacgg 1560
tgccacagaa gtccagcctg gaggagccag acttctacaa gaccaagatc aaactgtgca 1620
tcctcctgca cgcgttcagg atccgcgccg tcaccataga cagggtgatg agttatctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 90
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_036

<400> 90
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtaatcagct 120
ggtttagcct ggtgttcctg gccagcccac tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggaactggac tggtaccccg acgcccctgg cgagatggtg gtactgacct 240
gtgacacccc ggaggaagac ggtatcacct ggaccctgga tcagagctcc gaggtgctgg 300
gctccggcaa gacactgacc atccaagtta aggaatttgg ggacgccggc cagtacacct 360
gccacaaggg gggcgaggtg ctgtcccact ccctgctgct tctgcataag aaggaggatg 420
gcatctggtc caccgacata ctgaaggacc agaaggagcc caagaataag accttcctga 480
gatgcgaggc caagaactac tcgggaaggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctgac cttctccgtg aagagctccc ggggcagctc cgacccccag ggcgtaacct 600
gtggggccgc taccctgtcc gccgagaggg tccggggcga caacaaggaa tacgagtaca 660
gcgtggagtg ccaggaggac tccgcctgcc ccgccgccga ggagtcgctg cccatagagg 720
tgatggtgga cgccgtgcac aagctcaagt acgagaatta caccagcagc ttctttatca 780
gggacataat taagccggac cccccaaaga atctgcagct gaagcccctg aagaatagcc 840
ggcaggtgga agtgtcctgg gagtaccccg acacctggag cacccccac tcctatttct 900
cactgacatt ctgcgtgcag gtgcaaggga aaagcaagag ggagaagaag gatagggtgt 960
tcaccgacaa gacaagcgcc accgtgatct gccgaaaaaa tgccagcatc agcgtgaggg 1020
cccaggatcg gtattacagc agctcctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgttccggcg 1080
ggggagggggg cggctcccgg aacctgccgg tggccacccc cgaccctggc atgttcccct 1140
gcctgcatca cagccagaac ctgctccggg ccgtgtcgaa catgctgcag aaggcccggc 1200
agaccctcga gttttacccc tgcaccagcg aagagatcga ccacgaagac ataaccaagg 1260
acaagaccag cacggtggag gcctgcctgc ccctggagct taccaaaaac gagtcctgcc 1320
tgaacagccg ggaaaccagc ttcataacga acgggagctg cctggcctcc aggaagacca 1380
gcttcatgat ggcgctgtgt ctgtccagca tatacgagga tctgaagatg tatcaggtgg 1440
aattcaaaac tatgaatgcc aagctcctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct agccgtgatc gacgagctga tgcaggccct caacttcaac tcggagacgg 1560
tgccccagaa gtccagcctc gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tactgctgca tgccttcagg ataagggcgg tgactatcga cagggtcatg tcctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 91
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_037
<400> 91
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacaactg gtgatcagct 120
ggttctccct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctc aaaaaagacg 180
tgtacgtggt ggagctcgat tggtacccag acgcgccggg ggaaatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc agaggaggat ggcatcacgt ggacgctgga tcagtccagc gaggtgctgg 300
ggagcggcaa gacgctcacc atccaggtga aggaatttgg cgacgcgggc cagtatacct 360
gtcacaaggg cggcgaggtg ctgagccact ccctgctgct gctgcacaag aaggaggatg 420
ggatctggtc aaccgatatc ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaag accttcctgc 480
gctgcgaggc caagaactat agcggcaggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctgac cttcagcgtg aaatcctcca ggggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600
gcggtgccgc cacgctctcc gccgagcgag tgaggggtga caacaaggag tacgagtaca 660
gcgtggaatg tcaggaggac agcgcctgtc ccgccgccga ggagtcgctg cccatcgagg 720
tgatggtcga cgcggtgcac aagctcaaat acgagaatta caccagcagc ttcttcatca 780
gggacatcat caagcccgac ccccccaaga acctgcagct gaagcccttg aagaacagca 840
ggcaggtgga ggtgagctgg gagtacccgg acacctggag caccccccac tcctacttca 900
gcctgacgtt ctgtgtgcag gtgcagggga agtccaagag ggagaagaag gaccgggtgt 960
tcaccgacaa gaccagcgcc accgtgatat gccgcaagaa cgcgtccatc agcgttcgcg 1020
cccaggaccg ctactacagc agctcctggt ccgaatgggc cagcgtgccc tgcagcggtg 1080
gaggggggcgg gggctccagg aatctgccgg tggccacccc cgaccccggg atgttcccgt 1140
gtctgcatca ctcccagaac ctgctgcggg ccgtgagcaa tatgctgcag aaggccaggc 1200
agacgctcga gttctacccc tgcacctccg aagagatcga ccatgaggac atcaccaagg 1260
acaagaccag caccgtggag gcctgcctcc ccctggagct gaccaaaaac gagagctgcc 1320
tgaactccag ggagaccagc tttataacca acggcagctg cctcgcctcc aggaagacct 1380
cgtttatgat ggccctctgc ctgtccagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcg aagttgctca tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct cgcggtgatc gacgagctga tgcaagccct gaacttcaac agcgagaccg 1560
tgccccagaa gagcagcctg gaagagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tcctgctgca cgccttccgg atccgggccg tgaccatcga cagggtgatg agctacctca 1680
acgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 92
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_038
<400> 92

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgatcagct 120
ggttctccct cgtcttcctg gcctccccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacgt 240
gcgacacacc agaagaggac gggatcacat ggaccctgga tcagtcgtcc gaggtgctgg 300
ggagcggcaa gaccctcacc atccaagtga aggagttcgg ggacgccggc cagtacacct 360
gccacaaggg cggggaggtg ctctcccata gcctgctcct cctgcacaaa aaggaggatg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag acatttctca 480
ggtgtgaggc caagaactat tcgggcaggt ttacctgttg gtggctcacc accatctcta 540
ccgacctgac gttctccgtc aagtcaagca gggggagctc ggacccccag ggggtgacat 600
gtggggccgc caccctgagc gcggagcgtg tccgcggcga caacaaggag tacgagtatt 660
ccgtggagtg ccaggaggac agcgcctgcc ccgccgccga ggagtccctg cccatagagg 720
tgatggtgga cgccgtccac aagttgaagt acgaaaatta tacctcctcg ttcttcatta 780
gggacatcat caagcctgac cccccgaaga acctacaact caagcccctc aagaactccc 840
gccaggtgga ggtgtcctgg gagtaccccg acacctggtc caccccgcac agctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtccagggga agagcaagcg tgaaaagaaa gacagggtgt 960
tcaccgacaa gacgagcgcc accgtgatct gcaggaaaaa cgcctccatc tccgtgcgcg 1020
cccaggacag gtactacagt agctcctgga gcgaatgggc cagcgtgccg tgcagcggcg 1080
ggggaggagg cggcagtcgc aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttcccat 1140

gcctgcacca cagccagaac ctgctgaggg cagtcagcaa tatgctgcag aaggccaggc 1200
agaccctgga gttttatccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaggac atcaccaagg 1260
acaagacctc caccgtcgag gcctgcctgc cactggagct gaccaaaaac gagagctgcc 1320
tgaactccag ggagacctcc ttcatcacca acgggagctg cctggccagc cggaagacca 1380
gcttcatgat ggcgctgtgc ctcagcagca tctacgagga tctcaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcg aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggccgtgatt gacgagctca tgcaggccct gaacttcaat agcgagaccg 1560
tcccccaaaa gagcagcctg gaggaacccg acttctacaa aacgaagatc aagctctgca 1620
tcctgctgca cgccttccgg atccgggccg tgaccatcga tcgtgtgatg agctacctga 1680
acgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagccccc cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 93
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_039
<400> 93

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtcatctcct 120
ggtttagcct ggtgtttctg gcctcccccc tggtcgccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtacccgg acgctcccgg ggagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagctcc gaggtgctgg 300
ggagcggcaa gaccctgacc attcaggtga aagagttcgg cgacgccggc caatatacct 360
gccacaaggg gggggaggtc ctgtcgcatt ccctgctgct gcttcacaaa aaggaggatg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaagaacc caagaacaag acgttcctgc 480
gctgcgaggc caagaactac agcggccggt tcacctgttg gtggctgacc accatctcca 540
ccgacctgac tttctcggtg aagagcagcc gcgggagcag cgacccccag ggagtgacct 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgaaaggg tgaggggcga caataaagag tacgagtatt 660
ccgtggagtg ccaggaggac agcgcctgtc ccgccgccga ggagtccctg cctatcgagg 720
tgatggtcga cgcggtgcac aagctcaagt acgaaaacta caccagcagc tttttcatca 780
gggatatcat caaaccagac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aaaaacagca 840
ggcaggtgga agtgagctgg gaataccccg atacctggtc cacccccccac agctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggga agtccaagcg ggagaagaaa gatcgggtgt 960
tcacggacaa gaccagcgcc accgtgattt gcaggaaaaa cgccagcatc tccgtgaggg 1020
ctcaggacag gtactacagc tccagctgga gcgagtgggc ctccgtgcct tgcagcgggg 1080
gaggaggcgg cggcagcagg aatctgcccg tcgcaacccc cgaccccggc atgttccccct 1140
gcctgcacca cagccagaat ctgctgcgag ccgtgagcaa catgctccag aaggcccggc 1200
agacgctgga gttctacccc tgcacctccg aggagatcga ccacgaggac atcaccaagg 1260
ataagacgag caccgtcgag gcctgtctcc ccctggagct caccaagaac gagtcctgcc 1320
tgaatagcag ggagacgtcc ttcataacca acggcagctg tctggcgtcc aggaagacca 1380
gcttcatgat ggccctctgc ctgagctcca tctacgagga cctcaagatg taccaggtcg 1440
agttcaagac catgaacgca aaactgctca tggatccaaa gaggcagatc tttctggacc 1500
agaacatgct ggccgtgatc gatgaactca tgcaggccct gaatttcaat tccgagaccg 1560
tgccccagaa gagctccctg gaggaacccg acttctacaa aacaaagatc aagctgtgta 1620
tcctcctgca cgccttccgg atcagggccg tcaccattga ccgggtgatg tcctacctga 1680
acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 94
<211> 1829
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_040
<400> 94
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatcagct 120
ggttcagcct cgtgttcctc gccagccccc tcgtggccat ctgggagctg aaaaaggacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgccccggg cgagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaggaggac ggcattacct ggacactgga ccagagcagc gaggtcctgg 300
gcagcgggaa gaccctgaca attcaggtga aggagttcgg cgacgccgga cagtacacgt 360
gccacaaggg gggggaggtg ctgtcccaca gcctcctcct gctgcacaag aaggaggatg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggatc agaaggagcc caagaacaag acctttctga 480
gatgcgaggc caagaattac agcggccgtt tcacctgctg gtggctcacc accatcagca 540
ccgacctgac cttcagcgtg aaatcctcca ggggctcctc cgacccgcag ggagtgacct 600
gcggcgccgc cacactgagc gccgagcggg tcagagggga caacaaggag tacgagtaca 660
gcgttgagtg ccaggaggac agcgcctgtc ccgcggccga ggaatccctg cccatcgagg 720
tgatggtgga cgcagtgcac aagctgaagt acgagaacta tacctcgagc ttcttcatcc 780
gggatatcat taagcccgat cccccgaaga acctgcagct caaaacccctg aagaacagca 840
ggcaggtgga ggtctcctgg gagtaccccg acacatggtc caccccccat tcctatttct 900
ccctgacctt ttgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag ggagaaaaag gacagggtgt 960
tcaccgacaa gacctccgcc accgtgatct gccgtaagaa cgctagcatc agcgtcaggg 1020
cccaggacag gtactatagc agctcctggt ccgagtgggc cagcgtcccg tgcagcggcg 1080
ggggcggtgg aggctcccgg aacctccccg tggccacccc ggaccccggg atgtttccct 1140
gcctgcatca cagccagaac ctgctgaggg ccgtgtccaa catgctgcag aaggccaggc 1200
agacactcga gttttacccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260
acaagacctc caccgtggag gcatgcctgc ccctggagct gaccaaaaac gaaagctgtc 1320
tgaactccag ggagacctcc tttatcacga acggctcatg cctggcctcc agaaagacca 1380
gcttcatgat ggccctgtgc ctgagctcca tctacgagga cttgaaaatg taccaggtcg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctgctca tggaccccaa aaggcagatc tttctggacc 1500
agaatatgct ggccgtgatc gacgagctca tgcaagccct gaatttcaac agcgagaccg 1560
tgccccagaa gtcctccctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tactcctgca cgcgtttagg atcagggcgg tgaccatcga tagggtgatg agctacctga 1680
atgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829
<210> 95
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_001
<220>
<221> прочие_признаки

<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 95
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60
cagctggtca ttagctggtt tagccttgtg ttcctggcct ccccccttgt cgctatttgg 120
gagctcaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt acccagacgc gcccggagag 180
atggtagttc tgacctgtga taccccagag gaggacggca tcacctggac gctggaccaa 240
agcagcgagg ttttgggctc agggaaaacg ctgaccatcc aggtgaagga attcggcgac 300
gccgggcagt acacctgcca taagggagga gaggtgctga gccattccct tcttctgctg 360
cacaagaaag aggacggcat ctggtctacc gacatcctga aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaaaacct tcctgaggtg cgaggccaag aactactccg gcaggttcac ttgttggtgg 480
ctgaccacca tcagtacaga cctgactttt agtgtaaaaa gctccagagg ctcgtccgat 540
ccccaagggg tgacctgcgg cgcagccact ctgagcgctg agcgcgtgcg cggtgacaat 600
aaagagtacg agtacagcgt tgagtgtcaa gaagatagcg cttgccctgc cgccgaggag 660
agcctgccta tcgaggtgat ggttgacgca gtgcacaagc ttaagtacga gaattacacc 720
agctcattct tcattagaga tataatcaag cctgacccac ccaagaacct gcagctgaag 780
ccactgaaaa actcacggca ggtcgaagtg agctgggagt accccgacac ctggagcact 840
cctcattcct atttctctct tacattctgc gtccaggtgc agggcaagag caagcgggaa 900
aagaaggatc gagtcttcac cgacaaaaca agcgcgaccg tgatttgcag gaagaacgcc 960
agcatctccg tcagagccca ggatagatac tatagtagca gctggagcga gtgggcaagc 1020
gtgccctgtt ccggcggcgg gggcgggggc agccgaaact tgcctgtcgc taccccggac 1080
cctggaatgt ttccgtgtct gcaccacagc cagaacctgc tgagagccgt gtcgaatatg 1140
ctccagaagg cccggcagac ccttgagttc tacccctgta ccagcgaaga gatcgatcat 1200
gaagatatca cgaaagataa aacatccacc gtcgaggctt gtctcccgct ggagctgacc 1260
aagaacgaga gctgtctgaa tagccgggag acgtctttca tcacgaatgg tagctgtctg 1320
gccagcagga aaacttcctt catgatggct ctctgcctga gctctatcta tgaagatctg 1380
aagatgtatc aggtggagtt taaaacaatg aacgccaaac tcctgatgga cccaaaaagg 1440
caaatctttc tggaccagaa tatgctggcc gtgatagacg agctgatgca ggcactgaac 1500
ttcaacagcg agacggtgcc acagaaatcc agcctggagg agcctgactt ttacaaaact 1560
aagatcaagc tgtgtatcct gctgcacgcc tttagaatcc gtgccgtgac tatcgacagg 1620
gtgatgtcat acctcaacgc ttcatgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 96
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_002
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 96
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gcccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt accccgacgc ccccggcgag 180
atggtggtgc tgacctgcga caccccccgag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240
agcagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga gttcggcgac 300
gccggccagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctga gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggacggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct tcctgagatg cgaggccaag aactacagcg gcagattcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc agcgtgaaga gcagcagagg cagcagcgac 540
ccccagggcg tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagagtgag aggcgacaac 600
aaggagtacg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag cccgaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga acagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840
ccccacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagagag 900
aagaaagata gagtgttcac cgacaagacc agcgccaccg tgatctgcag aaagaacgcc 960
agcatcagcg tgagagccca agatagatac tacagcagca gctggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgca gcggcggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcccgtggc cacccccgac 1080
cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagagccgt gagcaacatg 1140
ctgcagaagg cccggcagac cctggagttc tacccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200
gaagatatca ccaaagataa gaccagcacc gtggaggcct gcctgcccct ggagctgacc 1260
aagaacgaga gctgcctgaa cagcagagag accagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320
gccagcagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500
ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttcagaatca gagccgtgac catcgacaga 1620
gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 97
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_003
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 97

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60
cagttggtca tctcttggtt ttccctggtt tttctggcat ctcccctcgt ggccatctgg 120
gaactgaaga aagacgttta cgttgtagaa ttggattggt atccggacgc tcctggagaa 180
atggtggtcc tcacctgtga cacccctgaa gaagacggaa tcacctggac cttggaccag 240
agcagtgagg tcttaggctc tggcaaaacc ctgaccatcc aagtcaaaga gtttggagat 300
gctggccagt acacctgtca caaaggaggc gaggttctaa gccattcgct cctgctgctt 360
cacaaaaagg aagatggaat ttggtccact gatattttaa aggaccagaa agaacccaaa 420

aataagacct ttctaagatg cgaggccaag aattattctg gacgtttcac ctgctggtgg 480
ctgacgacaa tcagtactga tttgacattc agtgtcaaaa gcagcagagg ctcttctgac 540
ccccaagggg tgacgtgcgg agctgctaca ctctctgcag agagagtcag aggtgacaac 600
aaggagtatg agtactcagt ggagtgccag gaagatagtg cctgcccagc tgctgaggag 660
agtctgccca ttgaggtcat ggtggatgcc gttcacaagc tcaagtatga aaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaaa cctgacccac ccaagaactt gcagctgaag 780
ccattaaaga attctcggca ggtggaggtc agctgggagt accctgacac ctggagtact 840
ccacattcct acttctccct gacattctgc gttcaggtcc agggcaagag caagagagaa 900
aagaaagata gagtcttcac agataagacc tcagccacgg tcatctgccg caaaaatgcc 960
agcattagcg tgcgggccca ggaccgctac tatagctcat cttggagcga atgggcatct 1020
gtgccctgca gtggcggagg gggcggaggg agcagaaacc tccccgtggc cactccagac 1080
ccaggaatgt tcccatgcct tcaccactcc caaaacctgc tgagggccgt cagcaacatg 1140
ctccagaagg cccggcaaac tttagaattt tacccttgca cttctgaaga gattgatcat 1200
gaagatatca caaaagataa aaccagcaca gtggaggcct gtttaccatt ggaattaacc 1260
aagaatgaga gttgcctaaa ttccagagag acctctttca taactaatgg gagttgcctg 1320
gcctccagaa agacctcttt tatgatggcc ctgtgcctta gtagtattta tgaagatttg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgcaaagc ttctgatgga tcctaagagg 1440
cagatctttt tagatcaaaa catgctggca gttattgatg agctgatgca ggccctgaat 1500
ttcaacagtg agacggtgcc acaaaaatcc tcccttgaag aaccagattt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tctgcatact tcttcatgct ttcagaattc gggcagtgac tattgataga 1620
gtgatgagct atctgaatgc ttcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 98
<211> 1893
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_004
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 98

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gggctgccac 60
cagcagctgg tcatcagctg gttctccctg gtcttcctgg ccagcccccc ggtggccatc 120
tgggagctga agaaagacgt ctacgtagta gagttggatt ggtacccaga cgcacctgga 180
gaaatggtgg ttctcacctg tgacacgcca gaagaagacg gtatcacctg gacgctggac 240
cagagctcag aagttcttgg cagtggaaaa acgctgacca tacaagtaaa agaatttggg 300
gatgctggcc agtacacctg ccacaaagga ggagaagttc tcagccacag cctgctgctg 360
ctgcacaaga aagaagatgg catctggagc acagatattt taaaagacca gaaggagccc 420
aagaacaaaa ccttccttcg atgtgaggcc aagaactaca gtggccgctt cacctgctgg 480
tggctcacca ccatcagcac agacctcacc ttctcggtga agagcagccg tggcagctca 540
gacccccaag gagtcacctg tggggcggcc acgctgtcgg cagaaagagt tcgaggtgac 600
aacaaggaat atgaatactc ggtggaatgt caagaagatt cggcctgccc ggcggcagaa 660
gaaagtcttc ccatagaagt catggtggat gctgttcaca aattaaaata tgaaaactac 720

accagcagct tcttcatcag agatatcatc aagccagacc cgcccaagaa cctgcagctg 780
aagcccctga agaacagccg gcaggtggaa gtttcctggg agtacccaga tacgtggagc 840
acgccgcaca gctacttcag cctcaccttc tgtgtacaag tacaaggcaa gagcaagaga 900
gagaagaaag atcgtgtctt cacagataaa acctcggcga cggtcatctg caggaagaat 960
gcctccatct cggttcgagc ccaggaccgc tactacagca gcagctggag tgagtgggcc 1020
tcggtgccct gcagtggtgg cggcggcggc ggcagcagaa accttcctgt ggccacgccg 1080
gaccctggca tgttcccgtg cctgcaccac agccaaaatt tacttcgagc tgtttctaac 1140
atgctgcaga aagcacggca aactttagaa ttctacccct gcacctcaga agaaatagac 1200
catgaagata tcaccaaaga taaaaccagc actgtagagg cctgcctgcc cctggagctc 1260
accaagaatg aatcctgcct caacagcaga gagaccagct tcatcaccaa tggcagctgc 1320
ctggccagca ggaaaaccag cttcatgatg gcgctctgcc tgagcagcat ctatgaagat 1380
ttgaagatgt accaagtaga atttaaaacc atgaatgcca agctgctcat ggaccccaag 1440
cggcagatat ttttggatca aaacatgctg gctgtcattg atgagctcat gcaagcatta 1500
aacttcaact cagagacggt gccccagaag agcagcctgg aggagccaga tttctacaaa 1560
accaagatca agctctgcat cttattacat gccttccgca tccgggcggt caccattgac 1620
cgtgtcatgt cctacttaaa tgccagctga taataggctg gagcctcggt ggccatgctt 1680
cttgcccctt gggcctcccc ccagcccctc ctcccccttcc tgcacccgta ccccccaaac 1740
accattgtca cactccagtg gtctttgaat aaagtctgag tgggcggcaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaatc tag 1893

<210> 99
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_005
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 99

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtca tcagctggtt ctccctggtc ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtcta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180
atggtggttc tcacctgtga cacgccagaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240
agctcagaag ttcttggcag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggggat 300
gctggccagt acacctgcca caaaggagga gaagttctca gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaaag aagatggcat ctggagcaca gatattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaaaacct tccttcgatg tgaggccaag aactacagtg gccgcttcac ctgctggtgg 480
ctcaccacca tcagcacaga cctcaccttc tcggtgaaga gcagccgtgg cagctcagac 540
ccccaaggag tcacctgtgg ggcggccacg ctgtcggcag aaagagttcg aggtgacaac 600
aaggaatatg aatactcggt ggaatgtcaa gaagattcgg cctgcccggc ggcagaagaa 660
agtcttccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccagacccgc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga acagccggca ggtggaagtt tcctgggagt acccagatac gtggagcacg 840
ccgcacagct acttcagcct caccttctgt gtacaagtac aaggcaagag caagagagag 900
aagaaagatc gtgtcttcac agataaaacc tcggcgacgg tcatctgcag gaagaatgcc 960
tccatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcctcg 1020

gtgccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agcagaaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080
cctggcatgt tcccgtgcct gcaccacagc caaaatttac ttcgagctgt ttctaacatg 1140
ctgcagaaag cacggcaaac tttagaattc tacccctgca cctcagaaga aatagaccat 1200
gaagatatca ccaaagataa aaccagcact gtagaggcct gcctgcccct ggagctcacc 1260
aagaatgaat cctgcctcaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320
gccagcagga aaaccagctt catgatggcg ctctgcctga gcagcatcta tgaagatttg 1380
aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaagc tgctcatgga ccccaagcgg 1440
cagatatttt tggatcaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500
ttcaactcag agacggtgcc ccagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaaaacc 1560
aagatcaagc tctgcatctt attacatgcc ttccgcatcc gggcggtcac cattgaccgt 1620
gtcatgtcct acttaaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 100
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_006
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 100

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt accccgacgc ccccggcgag 180
atggtggtgc tgacctgtga cacccccgag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240
agcagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga gttcggggac 300
gccggccagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctga gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggacggcat ctggagcaca gatatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct tcctgagatg cgaggccaag aactacagcg gcagattcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcacaga tttgaccttc agcgtgaaga gcagcagagg cagcagcgac 540
ccccagggcg tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagagtgag aggtgacaac 600
aaggagtacg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag cccgacccgc cgaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga acagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840
ccccacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagagag 900
aagaaagata gagtgttcac agataagacc agcgccaccg tgatctgcag aaagaacgcc 960
agcatcagcg tgagagccca agatagatac tacagcagca gctggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgca gcggcggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcccgtggc caccccccgac 1080
cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagagccgt gagcaacatg 1140
ctgcagaagg cccggcagac cctggagttc taccccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200
gaagatatca ccaaagataa gaccagcacc gtggaggcct gcctgcccct ggagctgacc 1260
aagaatgaaa gctgcctgaa cagcagagag accagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320

gccagcagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500
ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttcagaatca gagccgtgac catcgacaga 1620
gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 101
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_007
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 101

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagcttgtca tctcctggtt ctctcttgtc ttccttgctt ctcctcttgt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgttta cgtagtggag ttggattggt accctgacgc acctggagaa 180
atggtggttc tcacctgtga cactcctgag gaggacggta tcacctggac gttggaccag 240
tcttctgagg ttcttggcag tggaaaaact cttactattc aggtgaagga gtttggagat 300
gctggccagt acacctgcca caagggtggt gaagttctca gccacagttt acttcttctt 360
cacaagaagg aggatggcat ctggtctact gacattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaaaacat tccttcgttg tgaagccaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480
cttactacta tttctactga ccttactttc tctgtgaagt cttctcgtgg ctcttctgac 540
cctcagggtg tcacctgtgg ggctgctact ctttctgctg agcgtgtgcg tggtgacaac 600
aaggagtatg aatactcggt ggagtgccag gaagattctg cctgccctgc tgctgaggag 660
tctcttccta ttgaggtgat ggtggatgct gtgcacaagt taaaatatga aaactacact 720
tcttctttct tcattcgtga cattataaaa cctgaccctc ccaagaacct tcagttaaaa 780
cctttaaaaa actctcgtca ggtggaggtg tcctgggagt accctgacac gtggtctact 840
cctcactcct acttctctct tactttctgt gtccaggtgc agggcaagtc caagcgtgag 900
aagaaggacc gtgtcttcac tgacaaaaca tctgctactg tcatctgcag gaagaatgca 960
tccatctctg tgcgtgctca ggaccgttac tacagctctt cctggtctga gtgggcttct 1020
gtgccctgct ctggcggcgg cggcggcggc agcagaaatc ttcctgtggc tactcctgac 1080
cctggcatgt tcccctgcct tcaccactcg cagaaccttc ttcgtgctgt gagcaacatg 1140
cttcagaagg ctcgtcaaac tttagaattc tacccctgca cttctgagga gattgaccat 1200
gaagatatca ccaaagataa aacatctact gtggaggcct gccttccttt agagctgacc 1260
aagaatgaat cctgcttaaa ttctcgtgag acgtctttca tcaccaatgg cagctgcctt 1320
gcctcgcgca aaacatcttt catgatggct ctttgccttt cttccatcta tgaagattta 1380
aaaatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgcaaagc ttctcatgga ccccaagcgt 1440
cagatatttt tggaccagaa catgcttgct gtcattgatg agctcatgca ggctttaaac 1500
ttcaactctg agacggtgcc tcagaagtct tctttagaag agcctgactt ctacaagacc 1560
aagataaaac tttgcattct tcttcatgct ttccgcatcc gtgctgtgac tattgaccgt 1620

gtgatgtcct acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc caagcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 102
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_008
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 102

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcatcaa 60
caactcgtga ttagctggtt cagtctcgtg ttcctggcct ctccgctggt ggccatctgg 120
gagcttaaga aggacgtgta cgtggtggag ctcgattggt accccgacgc acctggcgag 180
atggtggtgc taacctgcga taccccgag gaggacggga tcacttggac cctggatcag 240
agtagcgaag tcctgggctc tggcaaaaca ctcacaatcc aggtgaagga attcggagac 300
gctggtcagt acacttgcca caaggggggt gaagtgctgt ctcacagcct gctgttactg 360
cacaagaagg aggatgggat ctggtcaacc gacatcctga aggatcagaa ggagcctaag 420
aacaagacct ttctgaggtg tgaagctaag aactattccg gaagattcac ttgctggtgg 480
ttgaccacaa tcagcactga cctgaccttt tccgtgaagt ccagcagagg aagcagcgat 540
cctcagggcg taacgtgcgg cgcggctacc ctgtcagctg agcgggttag aggcgacaac 600
aaagagtatg agtactccgt ggagtgtcag gaagatagcg cctgccccgc agccgaggag 660
agtctgccca tcgaggtgat ggtggacgct gtccataagt taaaatacga aaattacaca 720
agttcctttt tcatccgcga tattatcaaa cccgatcccc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga atagccgaca ggtggaagtc tcttgggagt atcctgacac ctggtccacg 840
cctcacagct actttagtct gactttctgt gtccaggtcc agggcaagag caagagagag 900
aaaaaggata gagtgtttac tgacaaaaca tctgctacag tcatctgcag aaagaacgcc 960
agtatctcag tgagggcgca agatagatac tacagtagta gctggagcga atgggctagc 1020
gtgccctgtt caggggggcgg cggaggggggc tccaggaatc tgcccgtggc cacccccgac 1080
cctgggatgt tcccttgcct ccatcactca cagaacctgc tcagagcagt gagcaacatg 1140
ctccaaaagg cccgccagac cctggagttt tacccttgta cttcagaaga gatcgatcac 1200
gaagatataa caaaggataa aaccagcacc gtggaggcct gtctgcctct ggaactcaca 1260
aagaatgaaa gctgtctgaa ttccagggaa acctccttca ttactaacgg aagctgtctc 1320
gcatctcgca aaacatcatt catgatggcc ctctgcctgt cttctatcta tgaagatctc 1380
aagatgtatc aggtggagtt caaaacaatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggca gtgatcgatg agctgatgca agccttgaac 1500
ttcaactcag agacggtgcc gcaaaagtcc tcgttggagg aaccagattt ttacaaaacc 1560
aaaatcaagc tgtgtatcct tcttcacgcc tttcggatca gagccgtgac tatcgaccgg 1620
gtgatgtcat acctgaatgc ttcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 103
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_009
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 103
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtca tcagctggtt tagcctggtc ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtcta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180
atggtggttc tcacctgcga cacgccagaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240
agcagcgaag tactgggcag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggcgat 300
gctggccagt acacctgcca caaaggagga gaagtactga gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaaag aagatggcat ctggagcacc gacattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaaaacct tccttcgatg tgaggcgaag aactacagtg gccgcttcac ctgctggtgg 480
ctcaccacca tcagcaccga cctcaccttc tcggtgaaga gcagccgtgg tagctcagac 540
ccccaaggag tcacctgtgg ggcggccacg ctgtcggcag aaagagttcg aggcgacaac 600
aaggaatatg aatactcggt ggaatgtcaa gaagattcgg cctgcccggc ggcagaagaa 660
agtctgccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccagaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga acagccggca ggtggaagtt tcctgggagt acccagatac gtggagcacg 840
ccgcacagct acttcagcct caccttctgt gtacaagtac aaggcaagag caagagagag 900
aagaaagatc gtgtcttcac cgacaaaacc tcggcgacgg tcatctgcag gaagaatgca 960
agcatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcctcg 1020
gtgccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agcagaaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080
cctggcatgt ttccgtgcct gcaccacagc caaaatttat tacgagctgt tagcaacatg 1140
ctgcagaaag cacggcaaac tttagaattc tacccctgca cctcagaaga aatagaccat 1200
gaagatatca ccaaagataa aaccagcact gtagaggcct gcctgcccct ggagctcacc 1260
aagaacgaga gctgcctcaa tagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320
gccagcagga aaaccagctt catgatggcg ctctgcctga gcagcatcta tgaagatctg 1380
aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaagc tgctcatgga ccccaagcgg 1440
cagatattcc tcgaccaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500
ttcaactcag agacggtgcc ccagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaaaacc 1560
aagatcaagc tctgcatctt attacatgcc ttccgcatcc gggcggtcac cattgaccgt 1620
gtcatgtcct acttaaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 104
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> hIL12AB_010
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 104
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagcttgtca tctcctggtt ttctcttgtc ttcctcgctt ctcctcttgt ggccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtcta cgtagtagag ttggattggt acccggacgc tcctggagaa 180
atggtggttc tcacctgcga cactcctgaa gaagacggta tcacctggac gctggaccaa 240
agcagcgaag ttttaggctc tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggcgac 300
gctggccagt acacgtgcca caaaggagga gaagttttaa gccacagttt acttcttctt 360
cacaagaaag aagatggcat ctggagtaca gatattttaa aagaccagaa ggagcctaag 420
aacaaaacct tcctccgctg tgaagctaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480
ctcaccacca tctccactga cctcaccttc tctgtaaaat caagccgtgg ttcttctgac 540
ccccaaggag tcacctgtgg ggctgccacg ctcagcgctg aaagagttcg aggcgacaac 600
aaggaatatg aatattctgt ggaatgtcaa gaagattctg cctgcccggc ggcagaagaa 660
agtcttccca tagaagtcat ggtggacgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720
agcagcttct tcattcgtga catcatcaaa ccagaccctc ctaagaacct tcagttaaaa 780
ccgctgaaga acagccggca ggtggaagtt tcctgggagt acccagatac gtggagtacg 840
ccgcactcct acttcagttt aaccttctgt gtacaagtac aaggaaaatc aaaaagagag 900
aagaaagatc gtgtcttcac tgacaaaaca tctgccacgg tcatctgccg taagaacgct 960
tccatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcatct 1020
gttccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agccgcaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080
cctggcatgt tcccgtgcct tcaccactcg caaaatcttc ttcgtgctgt ttctaacatg 1140
ctgcagaagg cgcggcaaac tttagaattc tacccgtgca cttctgaaga aatagaccat 1200
gaagatatca ccaaagataa aaccagcacg gtggaggcct gccttccttt agaacttact 1260
aagaacgaaa gttgccttaa cagccgtgag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctt 1320
gctagcagga agaccagctt catgatggcg ctgtgccttt cttccatcta tgaagatctt 1380
aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaaat tattaatgga ccccaagcgg 1440
cagatattcc tcgaccaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500
ttcaactcag aaactgttcc ccagaagtca tctttagaag aaccagattt ctacaaaaca 1560
aaaataaaac tctgcattct tcttcatgcc ttccgcatcc gtgctgtcac cattgaccgt 1620
gtcatgtcct acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 105
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_011
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп

<400> 105
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt acccggacgc gccgggggag 180
atggtggtgc tgacgtgcga cacgccggag gaggacggga tcacgtggac gctggaccag 240
agcagcgagg tgctggggag cgggaagacg ctgacgatcc aggtgaagga gttcggggac 300
gcggggcagt acacgtgcca caaggggggg gaggtgctga gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggacgggat ctggagcaca gatatcctga aggaccagaa ggagccgaag 420
aacaagacgt tcctgaggtg cgaggcgaag aactacagcg ggaggttcac gtgctggtgg 480
ctgacgacga tcagcacgga cctgacgttc agcgtgaaga gcagcagggg gagcagcgac 540
ccgcaggggg tgacgtgcgg ggcggcgacg ctgagcgcgg agagggtgag gggtgacaac 600
aaggagtacg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cgtgcccggc ggcggaggag 660
agcctgccga tcgaggtgat ggtggacgcg gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacg 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccggacccgc cgaagaacct gcagctgaag 780
ccgctgaaga acagcaggca ggtggaggtg agctgggagt acccagatac gtggagcacg 840
ccgcacagct acttcagcct gacgttctgc gtgcaggtgc aggggaagag caagagggag 900
aagaaagata gggtgttcac agataagacg agcgcgacgg tgatctgcag gaagaacgcg 960
agcatcagcg tgagggcgca agataggtac tacagcagca gctggagcga gtgggcgagc 1020
gtgccgtgca gcgggggggg gggggggggg agcaggaacc tgccggtggc gacgccggac 1080
ccggggatgt tcccgtgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagggcggt gagcaacatg 1140
ctgcagaagg cgaggcagac gctggagttc tacccgtgca cgagcgagga gatcgaccac 1200
gaagatatca cgaaagataa gacgagcacg gtggaggcgt gcctgccgct ggagctgacg 1260
aagaacgaga gctgcctgaa cagcagggag acgagcttca tcacgaacgg gagctgcctg 1320
gcgagcagga agacgagctt catgatggcg ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagacgatg aacgcgaagc tgctgatgga cccgaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggcg gtgatcgacg agctgatgca ggcgctgaac 1500
ttcaacagcg agacggtgcc gcagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaagacg 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcg ttcaggatca gggcggtgac gatcgacagg 1620
gtgatgagct acctgaacgc gagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 106
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_012
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 106
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctcgtg tttctggcca gccccctggt ggccatttgg 120
gaactcaaga aggacgtgta cgttgtggaa ctcgactggt accctgacgc cccaggcgaa 180
atggtggtct taacctgcga cacccctgag gaggacggaa tcacctggac cttggaccag 240

agctccgagg tcctcggcag tggcaagacc ctgaccatac aggtgaaaga atttggagac 300
gcagggcaat acacatgtca caagggcggg gaggttcttt ctcactccct tctgcttcta 360
cataaaaagg aagacggaat ttggtctacc gacatcctca aggaccaaaa ggagcctaag 420
aataaaacct tcttacgctg tgaagctaaa aactacagcg gcagattcac ttgctggtgg 480
ctcaccacca tttctaccga cctgaccttc tcggtgaagt cttcaagggg ctctagtgat 540
ccacagggag tgacatgcgg ggccgccaca ctgagcgctg aacgggtgag gggcgataac 600
aaggagtatg aatactctgt cgagtgtcag gaggattcag cttgtcccgc agctgaagag 660
tcactcccca tagaggttat ggtcgatgct gtgcataaac tgaagtacga aaactacacc 720
agcagcttct tcattagaga tattataaaa cctgaccccc ccaagaacct gcaacttaaa 780
cccctgaaaa actctcggca ggtcgaagtt agctgggagt accctgatac ttggtccacc 840
ccccactcgt acttctcact gactttctgt gtgcaggtgc agggcaagag caagagagag 900
aaaaaagatc gtgtattcac agataagacc tctgccaccg tgatctgcag aaaaaacgct 960
tccatcagtg tcagagccca agaccggtac tatagtagta gctggagcga gtgggcaagt 1020
gtcccctgct ctggcggcgg agggggcggc tctcgaaacc tccccgtcgc taccctgat 1080
ccaggaatgt tcccttgcct gcatcactca cagaatctgc tgagagcggt cagcaacatg 1140
ctgcagaaag ctaggcaaac actggagttt tatccttgta cctcagagga gatcgaccac 1200
gaggatatta ccaaagataa gaccagcacg gtggaggcct gcttgccccc ggaactgaca 1260
aagaatgaat cctgccttaa tagccgtgag acctctttta taacaaacgg atcctgcctg 1320
gccagcagga agacctcctt catgatggcc ctctgcctgt cctcaatcta cgaagacctg 1380
aagatgtacc aggtggaatt taaaactatg aacgccaagc tgttgatgga ccccaagcgg 1440
cagatctttc tggatcaaaa tatgctggct gtgatcgacg aactgatgca ggccctcaac 1500
tttaacagcg agaccgtgcc acaaaagagc agtcttgagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct ccttcatgcc ttcaggataa gagctgtcac catcgacaga 1620
gtcatgagtt acctgaatgc atcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 107
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_013
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 107

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtca tctcctggtt cagtcttgtc ttcctggcct cgccgctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aagacgttta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180
atggtggtcc tcacctgtga cacgccagaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240
agcagtgaag ttcttggaag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggagat 300
gctggccagt acacctgcca caaaggagga gaagttctca gccacagttt attattactt 360
cacaagaaag aagatggcat ctggtccaca gatattttaa aagaccagaa ggagcccaaa 420
aataaaacat ttcttcgatg tgaggccaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tctccacaga cctcaccttc agtgtaaaaa gcagccgtgg ttcttctgac 540

ccccaaggag tcacctgtgg ggctgccacg ctctctgcag aaagagttcg aggtgacaac 600
aaagaatatg agtactcggt ggaatgtcaa gaagattcgg cctgcccagc tgctgaggag 660
agtcttccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaaa cctgacccgc ccaagaactt acagctgaag 780
ccgctgaaaa acagccggca ggtagaagtt tcctgggagt acccagatac ctggtccacg 840
ccgcactcct acttctccct caccttctgt gtacaagtac aaggcaagag caagagagag 900
aagaaagatc gtgtcttcac agataaaaca tcagccacgg tcatctgcag gaaaaatgcc 960
agcatctcgg tgcgggccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcatct 1020
gtgccctgca gtggtggtgg gggtggtggc agcagaaacc ttcctgtggc cactccagac 1080
cctggcatgt tcccgtgcct tcaccactcc caaaatttac ttcgagctgt ttctaacatg 1140
ctgcagaaag cacggcaaac tttagaattc tacccgtgca cttctgaaga aattgaccat 1200
gaagatatca caaaagataa aaccagcaca gtggaggcct gtcttccttt agagctgacc 1260
aaaaatgaat cctgcctcaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320
gcctccagga aaaccagctt catgatggcg ctctgcctca gctccatcta tgaagatttg 1380
aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaaat tattaatgga ccccaagagg 1440
cagatatttt tagatcaaaa catgctggca gttattgatg agctcatgca agcattaaac 1500
ttcaacagtg agacggtacc tcaaaaaagc agccttgaag agccagattt ctacaaaacc 1560
aagatcaaac tctgcatttt acttcatgcc ttccgcatcc gggcggtcac cattgaccgt 1620
gtcatgtcct acttaaatgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 108
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_014
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 108

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagcttgtga tttcttggtt ctctcttgtg ttccttgctt ctcctcttgt ggctatttgg 120
gagttaaaaa aggacgtgta cgtggtggag cttgactggt accctgacgc acctggcgag 180
atggtggtgc ttacttgtga cactcctgag gaggacggca ttacttggac gcttgaccag 240
tcttctgagg tgcttggctc tggcaaaaca cttactattc aggtgaagga gttcggggat 300
gctggccagt acacttgcca caagggcggc gaggtgcttt ctcactctct tcttcttctt 360
cacaagaagg aggacggcat ttggtctact gacattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaaaacat tccttcgttg cgaggccaag aactactctg gccgtttcac ttgctggtgg 480
cttactacta tttctactga ccttactttc tctgtgaagt cttctcgtgg ctcttctgac 540
cctcagggcg tgacttgtgg ggctgctact ctttctgctg agcgtgtgcg tggtgacaac 600
aaggagtacg agtactctgt ggagtgccag gaagattctg cttgccctgc tgctgaggag 660
tctcttccta ttgaggtgat ggtggatgct gtgcacaagt taaaatacga gaactacact 720
tcttctttct tcattcgtga cattattaag cctgaccctc ccaagaacct tcagttaaaa 780
cctttaaaaa actctcgtca ggtggaggtg tcttgggagt accctgacac ttggtctact 840

cctcactctt acttctctct tactttctgc gtgcaggtgc agggcaagtc taagcgtgag 900
aagaaggacc gtgtgttcac tgacaaaaca tctgctactg tgatttgcag gaagaatgca 960
tctatttctg tgcgtgctca ggaccgttac tactcttctt cttggtctga gtgggcttct 1020
gtgccttgct ctggcggcgg cggcggcggc tccagaaatc ttcctgtggc tactcctgac 1080
cctggcatgt tcccttgcct tcaccactct cagaaccttc ttcgtgctgt gagcaacatg 1140
cttcagaagg ctcgtcaaac tcttgagttc tacccttgca cttctgagga gattgaccac 1200
gaagatatca ccaaagataa aacatctact gtggaggctt gccttcctct tgagcttacc 1260
aagaatgaat cttgcttaaa ttctcgtgag acgtctttca tcaccaacgg ctcttgcctt 1320
gcctcgcgca aaacatcttt catgatggct ctttgccttt cttctattta cgaagattta 1380
aaaatgtacc aggtggagtt caaaacaatg aatgcaaagc ttcttatgga ccccaagcgt 1440
cagattttcc ttgaccagaa catgcttgct gtgattgacg agcttatgca ggctttaaat 1500
ttcaactctg agacggtgcc tcagaagtct tctcttgagg agcctgactt ctacaagacc 1560
aagattaagc tttgcattct tcttcatgct ttccgtattc gtgctgtgac tattgaccgt 1620
gtgatgtctt acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 109
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_015
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 109

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60
cagctggtga tcagctggtt tagcctggtg tttctggcca gccccctggt ggccatctgg 120
gaactgaaga aagacgtgta cgtggtagaa ctggattggt atccggacgc tcccggcgaa 180
atggtggtgc tgacctgtga cacccccgaa gaagacggaa tcacctggac cctggaccag 240
agcagcgagg tgctgggcag cggcaaaacc ctgaccatcc aagtgaaaga gtttggcgat 300
gccggccagt acacctgtca caaaggcggc gaggtgctaa gccattcgct gctgctgctg 360
cacaaaaagg aagatggcat ctggagcacc gatatcctga aggaccagaa agaacccaaa 420
aataagacct ttctaagatg cgaggccaag aattatagcg gccgtttcac ctgctggtgg 480
ctgacgacca tcagcaccga tctgaccttc agcgtgaaaa gcagcagagg cagcagcgac 540
ccccaaggcg tgacgtgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagagtgag aggcgacaac 600
aaggagtatg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtggatgcc gtgcacaagc tgaagtatga aaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaaa cccgaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga atagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840
ccccatagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagagaa 900
aagaaagata gagtgttcac agataagacc agcgccacgg tgatctgcag aaaaaatgcc 960
agcatcagcg tgagagccca agatagatac tatagcagca gctggagcga atgggccagc 1020
gtgccctgca gcggcggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcccgtggc cacccccgac 1080
cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc caaaacctgc tgagagccgt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg cccggcagac cctggaattt tacccctgca ccagcgaaga gatcgatcat 1200
gaagatatca ccaaagataa aaccagcacc gtggaggcct gtctgccccc ggaactgacc 1260
aagaatgaga gctgcctaaa tagcagagag accagcttca taaccaatgg cagctgcctg 1320
gccagcagaa agaccagctt tatgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta tgaagacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgccaagc tgctgatgga tcccaagcgg 1440
cagatctttc tggatcaaaa catgctggcc gtgatcgatg agctgatgca ggccctgaat 1500
ttcaacagcg agaccgtgcc ccaaaaaagc agcctggaag aaccggattt ttataaaacc 1560
aaaatcaagc tgtgcatact gctgcatgcc ttcagaatca gagccgtgac catcgataga 1620
gtgatgagct atctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 110
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_016
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 110

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtca tcagctggtt cagcctggtc ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtata cgtagtggag ttggattggt acccagacgc tcctggggag 180
atggtggtgc tgacctgtga caccccagaa gaggacggta tcacctggac cctggaccag 240
agctcagaag tgctgggcag tggaaaaacc ctgaccatcc aggtgaagga gtttggagat 300
gctggccagt acacctgcca caagggtggt gaagtgctga gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggatggcat ctggagcaca gatatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct tccttcgctg tgaagccaag aactacagtg gccgcttcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcacaga cctcaccttc tcggtgaaga gcagcagagg cagctcagac 540
ccccagggtg tcacctgtgg ggcggccacg ctgtcggcgg agagagttcg aggtgacaac 600
aaggagtatg aatactcggt ggagtgccag gaagattcgg cgtgcccggc ggcagaagag 660
agcctgccca tagaagtgat ggtggatgct gtgcacaagc tgaagtatga aaactacacc 720
agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccagacccgc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga acagccggca ggtggaggtt tcctgggagt acccagatac gtggagcacc 840
ccccacagct acttcagcct gaccttctgt gtccaggtgc agggcaagag caagagagag 900
aagaaagata gagtcttcac agataagacc tcggccacgg tcatctgcag aaagaatgcc 960
tccatctcgg ttcgagccca agatagatac tacagcagca gctggtcaga atgggcctcg 1020
gtgccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcctgttgc caccccagac 1080
cctgggatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacttat tacgagctgt ttctaacatg 1140
ctgcagaagg cccggcagac cctggagttc tacccctgca cctcagaaga gattgaccat 1200
gaagatatca ccaaagataa gaccagcact gtagaggcct gcctgccccc ggagctgacc 1260
aagaatgaaa gctgcctgaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg aagctgcctg 1320
gccagcagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta tgaagacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgcaaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

cagatatttt tggaccagaa catgctggct gtcattgatg agctgatgca ggccctgaac 1500
ttcaactcag aaactgtacc ccagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gcttcatgct ttcagaatca gagctgtcac cattgaccgc 1620
gtgatgagct acttaaatgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 111
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_017
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 111

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtaa tcagctggtt ttccctcgtc tttctggcat cacccctggt ggctatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggattggt accctgacgc cccgggggaa 180
atggtggtgt taacctgcga cacgcctgag gaggacggca tcacctggac gctggaccag 240
agcagcgagg tgcttgggtc tggtaaaact ctgactattc aggtgaaaga gttcggggat 300
gccggccaat atacttgcca caagggtggc gaggtgcttt ctcattctct gctcctgctg 360
cacaagaaag aagatggcat ttggtctact gatattctga aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct ttctgagatg cgaggctaaa aactacagcg gaagatttac ctgctggtgg 480
ctgaccacaa tctcaaccga cctgacattt tcagtgaagt ccagcagagg gagctccgac 540
cctcagggcg tgacctgcgg agccgccact ctgtccgcag aaagagtgag aggtgataat 600
aaggagtacg agtattcagt cgagtgccaa gaagattctg cctgcccagc cgccgaggag 660
agcctgccaa tcgaggtgat ggtagatgcg gtacacaagc tgaagtatga gaactacaca 720
tcctccttct tcataagaga tattatcaag cctgacccac ctaaaaatct gcaactcaag 780
cctttgaaaa attcacggca ggtggaggtg agctgggagt accctgatac ttggagcacc 840
ccccatagct acttttcgct gacattctgc gtccaggtgc agggcaagtc aaagagagag 900
aagaaggatc gcgtgttcac tgataaaaca agcgccacag tgatctgcag aaaaaacgct 960
agcattagcg tcagagcaca ggaccggtat tactccagct cctggagcga atgggcatct 1020
gtgccctgca gcggtggggg cggaggcgga tccagaaacc tccccgttgc cacacctgat 1080
cctggaatgt tcccctgtct gcaccacagc cagaacctgc tgagagcagt gtctaacatg 1140
ctccagaagg ccaggcagac cctggagttt tacccctgca ccagcgagga aatcgatcac 1200
gaagatatca ccaaagataa aacctccacc gtggaggcct gcctgccccc ggaactgacc 1260
aaaaacgaga gctgcctgaa tagcagggag acctccttca tcaccaacgg ctcatgcctt 1320
gccagccgga aaactagctt catgatggcc ctgtgcctgt cttcgatcta tgaggacctg 1380
aaaatgtacc aggtcgaatt taagacgatg aacgcaaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440
cagatctttc tggaccagaa catgctggca gtcatagatg agttgatgca ggcattaaac 1500
ttcaacagcg agaccgtgcc tcagaagtcc agcctcgagg agccagattt ttataagacc 1560
aagatcaaac tatgcatcct gctgcatgct ttcaggatta gagccgtcac catcgatcga 1620
gtcatgtctt acctgaatgc tagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 112
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_018
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 112
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccaa 60
cagttagtaa tctcctggtt ttctctggtg tttctggcca gccccctcgt ggccatctgg 120
gagcttaaaa aggacgttta cgtggtggag ttggattggt atcccgacgc tccaggcgaa 180
atggtcgtgc tgacctgcga tacccctgaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240
tcttccgagg tgcttggatc tggcaaaaca ctgacaatac aagttaagga gttcggggac 300
gcagggcagt acacctgcca caaaggcggc gaggtcctga gtcactccct gttactgctc 360
cacaagaaag aggacggcat ttggtccacc gacattctga aggaccagaa ggagcctaag 420
aataaaactt tcctgagatg cgaggcaaaa aactatagcg gccgctttac ttgctggtgg 480
cttacaacaa tctctaccga tttaactttc tccgtgaagt ctagcagagg atcctctgac 540
ccgcaaggag tgacttgcgg agccgccacc ttgagcgccg aaagagtccg tggcgataac 600
aaagaatacg agtactccgt ggagtgccag gaagattccg cctgcccagc tgccgaggag 660
tccctgccca ttgaagtgat ggtggatgcc gtccacaagc tgaagtacga aaactatacc 720
agcagcttct tcatccggga tatcattaag cccgaccctc ctaaaaacct gcaacttaag 780
cccctaaaga atagtcggca ggttgaggtc agctgggaat atcctgacac atggagcacc 840
ccccactctt atttctccct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag taaacgggag 900
aaaaaagata gggtctttac cgataaaacc agcgctacgg ttatctgtcg gaagaacgct 960
tccatctccg tccgcgctca ggatcgttac tactcgtcct catggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgca gcggcggcgg tggaggcgga tccagaaatc tgcctgttgc cacaccagac 1080
cctggcatgt tcccctgtct gcatcatagc cagaacctgc tcagagccgt gagcaacatg 1140
ctccagaagg ccaggcaaac tttggagttc tacccgtgta catctgagga aatcgatcac 1200
gaagatataa ccaaagataa aacctctaca gtagaggctt gtttgccccc ggagttgacc 1260
aaaaacgaga gttgcctgaa cagtcgcgag acgagcttca ttactaacgg cagctgtctc 1320
gcctccagaa aaacatcctt catgatggcc ctgtgtcttt ccagcatata cgaagacctg 1380
aaaatgtacc aggtcgagtt caaaacaatg aacgccaagc tgcttatgga ccccaagcgg 1440
cagatcttcc tcgaccaaaa catgctcgct gtgatcgatg agctgatgca ggctctcaac 1500
ttcaattccg aaacagtgcc acagaagtcc agtctggaag aacccgactt ctacaagacc 1560
aagattaagc tgtgtatttt gctgcatgcg tttagaatca gagccgtgac cattgatcgg 1620
gtgatgagct acctgaacgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 113
<211> 1890

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_019
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 113

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagcttgtca tctcctggtt ttctcttgtc ttcctggcct cgccgctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aagacgttta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180
atggtggttc tcacctgtga cactcctgaa gaagacggta tcacctggac gctggaccaa 240
agctcagaag ttcttggcag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggggat 300
gctggccagt acacgtgcca caaaggagga gaagttctca gccacagttt acttcttctt 360
cacaagaaag aagatggcat ctggtccaca gatattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaaaacct tcctccgctg tgaggccaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480
ctcaccacca tctccactga cctcaccttc tctgtaaaaa gcagccgtgg ttcttctgac 540
ccccaaggag tcacctgtgg ggctgccacg ctctcggcag aaagagttcg aggtgacaac 600
aaggaatatg aatattctgt ggaatgtcaa gaagattctg cctgcccggc ggcagaagaa 660
agtcttccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720
agcagcttct tcattcgtga catcatcaaa ccagacccgc ccaagaacct tcagttaaaa 780
cctttaaaaa acagccggca ggtagaagtt tcctgggagt acccagatac gtggtccacg 840
ccgcactcct acttcagttt aaccttctgt gtacaagtac aaggaaaatc aaaaagagag 900
aagaaagatc gtgtcttcac tgacaaaaca tctgccacgg tcatctgcag gaagaatgcc 960
tccatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcatct 1020
gttccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agccgcaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080
cctggcatgt tcccgtgcct tcaccactcc caaaatcttc ttcgtgctgt ttctaacatg 1140
ctgcagaagg cgcgccaaac tttagaattc tacccgtgca cttctgaaga aatagaccat 1200
gaagatatca ccaaagataa aaccagcacg gtggaggcct gccttccttt agagctgacc 1260
aagaatgaat cctgcctcaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320
gcctcgcgca agaccagctt catgatggcg ctgtgccttt cttccatcta tgaagattta 1380
aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaaat tattaatgga ccccaaacgg 1440
cagatatttt tggatcaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500
ttcaactcag aaactgttcc ccagaagtca tctttagaag agccagattt ctacaaaaca 1560
aaaataaaac tctgcattct tcttcatgcc ttccgcatcc gtgctgtcac cattgaccgt 1620
gtcatgtcct acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 114
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_020
<220>

<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 114
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcta gccctctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt accccgacgc tcccggcgag 180
atggtggtgc tgacctgcga caccccccgag gaggacggga tcacctggac cctggatcag 240
tcaagcgagg tgctgggaag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga gttcggcgac 300
gccggccaat acacttgcca caagggaggc gaggtgctgt cccactccct cctgctgctg 360
cacaaaaagg aagacggcat ctggagcacc gacatcctga aagaccagaa ggagcctaag 420
aacaaaacat tcctcagatg cgaggccaag aattactccg ggagattcac ctgttggtgg 480
ctgaccacca tcagcacaga cctgaccttc agcgtgaaga gcagcagagg cagcagcgac 540
ccccagggcg tgacctgtgg cgccgccacc ctgagcgccg aaagagtgcg cggcgacaac 600
aaggagtacg agtactccgt ggaatgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
tctagcttct tcatcagaga tatcatcaag cccgatcccc ccaagaacct gcagctgaaa 780
cccctgaaga acagccggca ggtggaggtg agctgggagt atcccgacac ctggtccacc 840
ccccacagct attttagcct gaccttctgc gtgcaagtgc agggcaagag caagagagag 900
aagaaggacc gcgtgttcac cgacaaaacc agcgccaccg tgatctgcag aaagaacgcc 960
agcatcagcg tgagggccca ggatagatac tacagttcca gctggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgca gcggcggcgg cgggggaggc tcgagaaacc tgcccgtggc taccccgat 1080
cccggaatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagggcggt gtccaacatg 1140
cttcagaagg cccggcagac cctggagttc taccccctgta cctctgagga gatcgatcat 1200
gaagatatca caaaagataa aaccagcacc gtggaggcct gcctgccccct ggagctgacc 1260
aagaacgaga gctgcctgaa ctcccgcgag accagcttca tcacgaacgg cagctgcctg 1320
gccagcagga agacctcctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380
aaaatgtacc aggtggagtt taagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440
caaatcttcc tggaccagaa catgctggca gtgatcgacg agctcatgca ggccctgaac 1500
ttcaatagcg agacggtccc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ttacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc tttagaatcc gtgccgtgac cattgacaga 1620
gtgatgagct acctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 115
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_021
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 115
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gccctctggt tgccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtgta cgtcgtggaa ctggactggt atccggacgc cccgggcgag 180
atggtggtgc tgacctgtga caccccgag gaggacggca tcacctggac gctggaccaa 240
tcctccgagg tgctgggaag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga attcggggac 300
gccgggcagt acacctgcca caaggggggc gaagtgctgt cccactcgct gctgctcctg 360
cataagaagg aggatggaat ctggtccacc gacatcctca aagatcagaa ggagcccaag 420
aacaagacgt tcctgcgctg tgaagccaag aattattcgg ggcgattcac gtgctggtgg 480
ctgacaacca tcagcaccga cctgacgttt agcgtgaaga gcagcagggg gtccagcgac 540
ccccagggcg tgacgtgcgg cgccgccacc ctctccgccg agagggtgcg gggggacaat 600
aaggagtacg agtacagcgt ggaatgccag gaggacagcg cctgccccgc cgcggaggaa 660
agcctcccga tagaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tcaagtatga gaattacacc 720
agcagctttt tcatccggga cattatcaag cccgaccccc cgaagaacct ccagctgaag 780
cccctgaaga acagccggca ggtggaagtc tcctgggagt atcccgacac ctggagcacc 840
ccgcacagct acttctccct gaccttctgt gtgcaggtgc agggcaagtc caagagggaa 900
aagaaggaca gggttttcac cgacaagacc agcgcgaccg tgatctgccg gaagaacgcc 960
agcataagcg tccgcgccca agataggtac tacagcagct cctggagcga gtgggctagc 1020
gtgccctgca gcgggggcgg gggtgggggc tccaggaacc tgccagtggc gacccccgac 1080
cccggcatgt tcccctgcct ccatcacagc cagaacctgc tgagggccgt cagcaatatg 1140
ctgcagaagg ccaggcagac cctggaattc tacccctgca cgtcggagga gatcgatcac 1200
gaggatatca caaaagacaa gacttccacc gtggaggcct gcctgccccc ggagctcacc 1260
aagaatgagt cctgtctgaa ctcccgggaa accagcttca tcaccaacgg gtcctgcctg 1320
gccagcagga agaccagctt tatgatggcc ctgtgcctgt cgagcatcta cgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtcgagtt caagacaatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440
caaatcttcc tggaccagaa tatgcttgcc gtcatcgacg agctcatgca ggccctgaac 1500
ttcaactccg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcg ttcaggatcc gggcagtcac catcgaccgt 1620
gtgatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 116
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_022
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 116

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctcgcct ctcccctggt ggccatctgg 120
gagctcaaaa aggacgtgta cgtggtggag ctcgactggt acccagacgc ccccggggag 180
atggtggtgc tgacctgcga cacccccgaa gaagacggca tcacgtggac cctcgaccag 240
tccagcgagg tgctggggag cgggaagact ctgaccatcc aggtcaagga gttcggggac 300
gccgggcagt acacgtgcca caagggcggc gaagtcttaa gccacagcct gctcctgctg 360

cacaagaagg aggacgggat ctggtccaca gacatactga aggaccagaa ggagccgaag 420
aataaaacct ttctgaggtg cgaggccaag aactattccg gcaggttcac gtgctggtgg 480
cttacaacaa tcagcacaga cctgacgttc agcgtgaagt ccagccgcgg cagcagcgac 540
ccccaggggg tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agcgggtgcg cggggacaac 600
aaggagtacg agtactccgt ggagtgccag gaagacagcg cctgtcccgc cgccgaagag 660
agcctgccta tcgaggtcat ggtagatgca gtgcataagc tgaagtacga gaactatacg 720
agcagctttt tcatacgcga catcatcaag cccgaccccc ccaagaacct gcagcttaag 780
cccctgaaga atagccggca ggtggaggtc tcctgggagt accccgacac ctggtcaacg 840
ccccacagct acttctccct gacctttttgt gtccaagtcc agggaaagag caagagggag 900
aagaaagatc gggtgttcac cgacaagacc tccgccacgg tgatctgcag gaagaacgcc 960
agcatctccg tgagggcgca agacaggtac tactccagca gctggtccga atgggccagc 1020
gtgccctgct ccggcggcgg gggcggcggc agccgaaacc tacccgtggc cacgccggat 1080
cccggcatgt ttccctgcct gcaccacagc cagaacctcc tgagggccgt gtccaacatg 1140
ctgcagaagg ccaggcagac tctggagttc tacccctgca cgagcgagga gatcgatcac 1200
gaggacatca ccaaggataa gaccagcact gtggaggcct gccttcccct ggagctgacc 1260
aagaacgaga gctgtctgaa ctccagggag acctcattca tcaccaacgg ctcctgcctg 1320
gccagcagga aaaccagctt catgatggcc ttgtgtctca gctccatcta cgaggacctg 1380
aagatgtatc aggtcgagtt caagacaatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaaaagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtcatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500
ttcaacagcg agacggtgcc ccagaaaagc tccctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttcaggatca gggcagtgac catcgaccgg 1620
gtgatgtcat accttaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 117
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_023
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 117

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60
cagctggtga tctcctggtt cagcctggtg tttctggcct cgcccctggt cgccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtgta cgtcgtcgaa ctggactggt accccgacgc ccccggggag 180
atggtggtgc tgacctgcga cacgccggag gaggacggca tcacctggac cctggatcaa 240
agcagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatcc aagtgaagga attcggcgat 300
gccggccagt acacctgtca caaaggggc gaggtgctca gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggatggcat ctggagcacc gatatcctga aggaccagaa agagcccaag 420
aacaagacgt tcctgaggtg cgaggccaag aactacagcg gtaggttcac gtgttggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctgacgttc agcgtgaaga gctccagggg cagctccgac 540
ccacaggggg tgacgtgcgg ggccgcaacc ctcagcgccg aaagggtgcg gggggacaac 600
aaggagtacg aatactccgt ggagtgccag gaagattcgg cctgccccgc cgcggaggag 660

agcctcccca tcgaggtaat ggtggacgcc gtgcataagc tgaagtacga gaactacacc 720
agctcgttct tcatccgaga catcatcaaa cccgacccgc ccaaaaatct gcagctcaag 780
cccctgaaga actccaggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggtccacc 840
ccgcacagct acttctccct gacattctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagcgggag 900
aagaaggaca gggtgttcac cgacaagacg agcgccaccg tgatctgccg aaagaacgcc 960
agcatctcgg tgcgcgccca ggataggtac tattccagct cctggagcga gtgggcctcg 1020
gtaccctgca gcggcggcgg gggcggcggc agtaggaatc tgcccgtggc taccccggac 1080
ccgggcatgt tcccctgcct ccaccacagc cagaacctgc tgagggccgt gagcaacatg 1140
ctgcagaagg ccagacagac gctggagttc taccccctgca cgagcgagga gatcgaccac 1200
gaggacatca ccaaggataa aacttccacc gtcgaggcct gcctgccctt ggagctgacc 1260
aagaatgaat cctgtctgaa cagcagggag acctcgttta tcaccaatgg cagctgcctc 1320
gcctccagga agaccagctt catgatggcc ctctgtctga gctccatcta tgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgcgaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggatcagaa tatgctggcg gtgatcgacg agctcatgca ggccctcaat 1500
ttcaatagcg agacagtgcc ccagaagtcc tccctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgtatcct gctgcacgcc ttccggatcc gggccgtcac catcgaccgg 1620
gtcatgagct acctcaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 118
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_024
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 118

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtga tctcctggtt ctccctggtg ttcctggcct cgcccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtcgtggag ctcgactggt accccgacgc ccctggcgag 180
atggtggtgc tgacctgcga caccccagag gaggatggca tcacctggac cctggatcag 240
tcctccgagg tgctgggctc cggcaagacg ctgaccatcc aagtgaagga gttcggtgac 300
gccggacagt atacctgcca taagggcggc gaggtcctgt cccacagcct cctcctcctg 360
cataagaagg aggacggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct ttctgaggtg cgaggccaag aactacagcg gccgattcac ctgctggtgg 480
ctcaccacca tatccaccga cctgactttc tccgtcaagt cctcccgggg gtccagcgac 540
ccccagggag tgacctgcgg cgccgccacc ctcagcgccg agcgggtgcg gggggacaac 600
aaggagtacg aatactccgt cgagtgccag gaggactccg cctgcccggc cgccgaggag 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtcgacgcg gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
agcagtttct tcatcaggga tatcatcaag ccagatcccc cgaagaatct gcaactgaag 780
ccgctgaaaa actcacgaca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac gtggagcacc 840
ccacattcct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtcc agggcaagag caagcgggag 900
aagaaggaca gggtgttcac ggataagacc agtgccaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960

tctattagcg tgagggccca ggatcggtat tactcctcga gctggagcga atgggcctcc 1020
gtgccctgca gtgggggggg tggaggcggg agcaggaacc tgcccgtagc aacccccgac 1080
cccgggatgt tcccctgtct gcaccactcg cagaacctgc tgcgcgcggt gagcaacatg 1140
ctccaaaaag cccgtcagac cttagagttc tacccctgca ccagcgaaga aatcgaccac 1200
gaagacatca ccaaggacaa aaccagcacc gtggaggcgt gcctgccgct ggagctgacc 1260
aagaacgaga gctgcctcaa ctccagggag accagcttta tcaccaacgg ctcgtgccta 1320
gccagccgga aaaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gctccattta cgaggacctg 1380
aagatgtatc aggtggagtt caagaccatg aatgccaaac tcctgatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctcgcg gtgatcgatg agctgatgca ggccctgaac 1500
tttaatagcg agaccgtgcc ccagaaaagc agcctggagg agccggactt ctacaagacc 1560
aaaatcaagc tgtgcatcct gctccacgcc ttccgcatcc gggccgtgac catcgacagg 1620
gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 119
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_025
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 119

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60
cagctggtga tttcctggtt ctccctggtg ttcctggcca gccccctcgt ggcgatctgg 120
gagctaaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt acccggacgc acccggcgag 180
atggtcgttc tgacctgcga tacgccagag gaggacggca tcacctggac cctcgatcag 240
agcagcgagg tcctggggag cggaaagacc ctgaccatcc aggtcaagga gttcggcgac 300
gccggccagt acacctgcca caaaggtggc gaggtcctga gccactcgct gctgctcctg 360
cataagaagg aggacggaat ctggagcaca gacatcctga aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct tcctgaggtg cgaggccaag aactacagcg ggcgcttcac gtgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcacgga cctcaccttc tccgtgaaga gcagccgggg atccagcgat 540
ccccaaggcg tcacctgcgg cgcggccacc ctgagcgcgg agagggtcag gggcgataat 600
aaggagtatg agtacagcgt ggagtgccag gaggacagcg cctgcccggc cgccgaggag 660
tccctgccaa tcgaagtgat ggtcgacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
agcagcttct tcatccggga tatcatcaag cccgatcccc cgaagaacct gcagctgaag 780
cccctcaaga acagccggca ggtggaggtg agttgggagt accccgacac ctggtcaacg 840
ccccacagct acttctccct gaccttctgt gtgcaggtgc agggaaagag caagagggag 900
aagaaagacc gggtcttcac cgacaagacc agcgccacgg tgatctgcag gaagaacgca 960
agcatctccg tgagggccca ggacaggtac tacagctcca gctggtccga atgggccagc 1020
gtgccctgta gcggcggcgg gggcggtggc agccgcaacc tcccagtggc cacccccgac 1080
cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaatctgc tgagggccgt gagtaacatg 1140
ctgcagaagg caaggcaaac cctcgaattc tatccctgca cctccgagga gatcgaccac 1200
gaggatatca ccaaggacaa gaccagcacc gtcgaggcct gtctcccccc ggagctgacc 1260

aagaatgaga gctgcctgaa cagccgggag accagcttca tcaccaacgg gagctgcctg 1320
gcctccagga agacctcgtt catgatggcg ctgtgcctct caagcatata cgaggatctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt taagacgatg aacgccaagc tgctgatgga cccgaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgatagacg agctcatgca ggccctgaac 1500
ttcaactccg agaccgtgcc gcagaagtca tccctcgagg agcccgactt ctataagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctccacgcc ttccggataa gggccgtgac gatcgacagg 1620
gtgatgagct accttaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 120
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_026
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 120

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctcgtga tcagctggtt ctccctggtg tttctcgcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt accctgacgc cccgggggag 180
atggtcgtgc tgacctgcga cacccccgaa gaggacggta tcacctggac cctggaccag 240
tccagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgactattc aagtcaagga gttcggagac 300
gccggccagt acacctgcca caagggtgga gaggtgttat cacacagcct gctgctgctg 360
cacaagaagg aagacgggat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaaa 420
aacaagacct tcctgcggtg cgaggccaag aactattcgg gccgctttac gtgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcactga tctcaccttc agcgtgaagt cctcccgggg gtcgtccgac 540
ccccaggggg tgacctgcgg ggccgccacc ctgtccgccg agagagtgag gggcgataat 600
aaggagtacg agtacagcgt tgagtgccag gaagatagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtatga gaactacacc 720
tcaagcttct tcatcaggga catcatcaaa cccgatccgc ccaagaatct gcagctgaag 780
cccctgaaaa atagcaggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggtccacc 840
ccccatagct atttctcccc gacgttctgc gtgcaggtgc aagggaagag caagcgggag 900
aagaaggacc gggtgttcac cgacaagacc tccgccaccg tgatctgtag gaagaacgcg 960
tcgatctcgg tcagggccca ggacaggtat tacagcagca gctggagcga gtgggcgagc 1020
gtgccctgct cgggcggcgg cggcggcggg agcagaaatc tgcccgtggc caccccagac 1080
cccggaatgt tcccctgcct gcaccattcg cagaacctcc tgagggccgt gagcaacatg 1140
ctgcagaagg cccgccagac gctggagttc taccccctgca cgagcgagga gatcgaccac 1200
gaagacatca ccaaggacaa aaccagcacc gtggaggcct gcctgccccc ggagctgacc 1260
aaaaacgaat cctgcctcaa cagccgggag accagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320
gccagccgaa agacctcctt catgatggcc ctctgcctga gcagcatcta tgaggatctg 1380
aagatgtatc aggtggagtt caagaccatg aatgccaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440
cagatattcc tggaccagaa tatgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500
ttcaacagcg agaccgtccc ccagaagtcc agcctggagg agccggactt ttacaaaacg 1560

aagatcaagc tgtgcatact gctgcacgcc ttcaggatcc gggccgtgac aatcgacagg 1620
gtgatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 121
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_027
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 121

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60
cagctggtga tcagctggtt ctccctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctcaaga aggacgtcta cgtcgtggag ctggattggt accccgacgc tcccggggag 180
atggtggtgc tgacctgcga cacccccgag gaggacggca tcacctggac gctggaccag 240
agctcagagg tgctgggaag cggaaagaca ctgaccatcc aggtgaagga gttcggggat 300
gccgggcagt atacctgcca caagggcggc gaagtgctga gccattccct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggacggcat atggtccacc gacatcctga aggatcagaa ggagccgaag 420
aataaaacct tcctgaggtg cgaggccaag aattacagcg gccgattcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc agtgtgaagt cctcacgggg cagctcagat 540
ccccagggcg tgacctgcgg ggccgcgaca ctcagcgccg agcgggtgag gggtgataac 600
aaggagtacg agtattctgt ggagtgccag gaagactccg cctgtcccgc cgccgaggag 660
tccctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcataaac tgaagtacga gaactacacc 720
tccagcttct tcatccggga tataatcaag cccgaccctc cgaaaaacct gcagctgaag 780
ccccttaaaa acagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840
ccccatagct atttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc aggggaagtc caagcgcgag 900
aaaaaggacc gggtgttcac cgacaagacg agcgccaccg tgatctgccg gaagaacgcc 960
agtataagcg taagggccca ggataggtac tacagctcca gctggtcgga gtgggcctcc 1020
gtgccctgtt ccggcggcgg ggggggtggc agcaggaacc tccccgtggc cacgccggac 1080
cccggcatgt tcccgtgcct gcaccactcc caaaacctcc tgcgggccgt cagcaacatg 1140
ctgcaaaagg cgcggcagac cctggagttt tacccctgta cctccgaaga gatcgaccac 1200
gaggatatca ccaaggataa gacctccacc gtggaggcct gtctcccccc ggagctgacc 1260
aagaacgaga gctgtcttaa cagcagagag acctcgttca taacgaacgg ctcctgcctc 1320
gcttccagga agacgtcgtt catgatggcg ctgtgcctgt ccagcatcta cgaggacctg 1380
aagatgtatc aggtcgagtt caaaaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctcgcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500
ttcaacagcg aaaccgtgcc ccagaagtca agcctggagg agccggactt ctataagacc 1560
aagatcaagc tgtgtatcct gctacacgct tttcgtatcc gggccgtgac catcgacagg 1620
gttatgtcgt acttgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 122
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_028
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 122

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60
cagctcgtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gcccgctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt accccgacgc ccccggcgag 180
atggtggtcc tgacctgcga cacgccggaa gaggacggca tcacctggac cctggatcag 240
tccagcgagg tgctgggctc cggcaagacc ctgaccattc aggtgaagga gttcggcgac 300
gccggtcagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctga gccacagcct actgctcctg 360
cacaaaaagg aggatggaat ctggtccacc gacatcctca aggaccagaa ggagccgaag 420
aacaagacgt tcctccggtg cgaggccaag aactacagcg gcaggtttac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctgacattt tccgtgaaga gcagccgcgg cagcagcgat 540
ccccagggcg tgacctgcgg ggcggccacc ctgtccgccg agcgtgtgag gggcgacaac 600
aaggagtacg agtacagcgt ggaatgccag gaggacagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660
agcctgccaa tcgaggtcat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacg 720
agcagcttct tcatcaggga catcatcaaa ccggacccgc ccaagaacct gcagctgaaa 780
cccttgaaaa acagcaggca ggtggaagtg tcttgggagt accccgacac ctggtccacc 840
ccccacagct actttagcct gaccttctgt gtgcaggtcc agggcaagtc caagagggag 900
aagaaggaca gggtgttcac cgacaaaacc agcgccaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960
tccatcagcg tgcgggccca ggacaggtat tacagctcgt cgtggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgct ccgggggagg cggcggcgga agccggaatc tgcccgtggc cacccccgat 1080
cccggcatgt tcccgtgtct gcaccacagc cagaacctgc tgcgggccgt gagcaacatg 1140
ctgcagaagg cccgccaaac cctggagttc tacccctgta caagcgagga gatcgaccat 1200
gaggacatta ccaaggacaa gaccagcacc gtggaggcct gcctgccccc cgagctcaca 1260
aagaacgaat cctgcctgaa tagccgcgag accagcttta tcacgaacgg gtcctgcctc 1320
gccagccgga agacaagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380
aaaatgtacc aagtggagtt caaaacgatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgc 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtcatcgacg agctcatgca ggccctgaac 1500
ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacg 1560
aagatcaagc tctgcatcct gctgcacgct ttccgcatcc gcgcggtgac catcgaccgg 1620
gtgatgagct acctcaacgc cagttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 123
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> hIL12AB_029
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 123
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg tttctggcct cccctctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt accctgacgc ccccggcgaa 180
atggtggtgc tgacgtgcga cacccccgag gaggatggca tcacctggac cctggaccaa 240
agcagcgagg tcctcggaag cggcaagacc ctcactatcc aagtgaagga gttcggggat 300
gcgggccagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctgt ctcatagcct gctgctcctg 360
cataagaagg aagacggcat ctggagcacc gacatactga aggatcagaa ggagcccaag 420
aacaagacct tcctgaggtg cgaggccaag aactactccg ggcgcttcac ctgttggtgg 480
ctgaccacca tctccaccga cctgaccttc agcgtgaaga gcagcagggg gagcagcgac 540
ccccaggggg tgacctgcgg agccgcgacc ttgtcggccg agcgggtgag gggcgacaat 600
aaggagtacg agtactcggt cgaatgccag gaggactccg cctgccccgc cgccgaggag 660
tccctcccca tcgaagtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
agcagcttct tcatacggga tatcatcaag cccgaccccc cgaagaacct gcagctgaaa 780
cccttgaaga actccaggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggtccacc 840
ccgcactcat acttcagcct gaccttctgt gtacaggtcc agggcaagag caagagggaa 900
aagaaggata gggtgttcac cgacaagacc tccgccacgg tgatctgtcg gaaaaacgcc 960
agcatctccg tgcgggccca ggacaggtac tattccagca gctggagcga gtgggcctcc 1020
gtcccctgct ccggcggcgg tggcgggggc agcaggaacc tccccgtggc caccccccgat 1080
cccgggatgt tcccatgcct gcaccacagc caaaacctgc tgagggccgt ctccaatatg 1140
ctgcagaagg cgaggcagac cctggagttc taccccctgta cctccgagga gatcgaccac 1200
gaggatatca ccaaggacaa gacctccacg gtcgaggcgt gcctgccccct ggagctcacg 1260
aagaacgaga gctgccttaa ctccagggaa acctcgttta tcacgaacgg cagctgcctg 1320
gcgtcacgga agacctcctt tatgatggcc ctatgtctgt cctcgatcta cgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga tcccaagagg 1440
cagattttcc tggaccagaa catgctggcc gtgattgacg agctgatgca ggcgctgaac 1500
ttcaacagcg agacagtgcc gcagaagagc tccctggagg agccggactt ttacaagacc 1560
aagataaagc tgtgcatcct gctccacgcc ttcagaatac gggccgtcac catcgatagg 1620
gtgatgtctt acctgaacgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 124
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_030
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)

<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 124
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctggtga ttagctggtt tagcctggtg ttcctggcaa gccccctggt ggccatctgg 120
gaactgaaaa aggacgtgta cgtggtcgag ctggattggt accccgacgc ccccggcgaa 180
atggtggtgc tgacgtgtga taccccccgag gaggacggga tcacctggac cctggatcag 240
agcagcgagg tgctggggag cgggaagacc ctgacgatcc aggtcaagga gttcggcgac 300
gctgggcagt acacctgtca caagggcggg gaggtgctgt cccactccct gctgctcctg 360
cataagaaag aggacggcat ctggtccacc gacatcctca aggaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct tcctgcggtg tgaggcgaag aactacagcg gccgtttcac ctgctggtgg 480
ctgacgacaa tcagcaccga cttgacgttc tccgtgaagt cctccagagg cagctccgac 540
ccccaagggg tgacgtgcgg cgcggccacc ctgagcgccg agcgggtgcg gggggacaac 600
aaggagtacg agtactccgt ggagtgccag gaggacagcg cctgtcccgc agccgaggag 660
tccctgccca tcgaagtcat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
agcagcttct tcatccgcga tatcatcaag cccgatcccc ccaaaaacct gcaactgaag 780
ccgctgaaga atagcaggca ggtggaggtg tcctgggagt acccggacac ctggagcacg 840
ccccacagct atttcagcct gacctttgc gtgcaggtcc aggggaagag caagcgggag 900
aagaaggacc gcgtgtttac ggacaaaacc agcgccaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960
agcatcagcg tgagggccca ggacaggtac tacagcagct cctggagcga gtgggcctcc 1020
gtgccctgtt ccggaggcgg cgggggcggt tcccggaacc tcccggtggc caccccgac 1080
ccgggcatgt tcccgtgcct gcaccactca cagaatctgc tgagggccgt gagcaatatg 1140
ctgcagaagg caaggcagac cctggagttt tatccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200
gaagacatca ccaaggacaa gaccagcaca gtggaggcct gcctgccccct ggaactgacc 1260
aagaacgagt cctgtctgaa ctcccgggaa accagcttca taaccaacgg ctcctgtctc 1320
gccagcagga agaccagctt catgatggcc ctgtgcctca gctccatcta cgaggacctc 1380
aagatgtacc aggttgagtt caagaccatg aacgccaagc tcctgatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa tatgctggcc gtgatcgatg agttaatgca ggcgctgaac 1500
ttcaacagcg agacggtgcc ccaaaagtcc tcgctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct cctgcacgcc ttccgaatcc gggccgtaac catcgacagg 1620
gtgatgagct atctcaacgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 125
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_031
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 125
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctcgtga tcagctggtt ctcgcttgtg ttcctggcct ccccccctcgt cgccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc cccgggggag 180

atggtggtgc tgacctgcga caccccggaa gaggacggca tcacctggac gctcgaccag 240
tcgtccgaag tgctggggtc gggcaagacc ctcaccatcc aggtgaagga gttcggagac 300
gccggccagt acacctgtca taaggggggg gaggtgctga gccacagcct cctgctcctg 360
cacaaaaagg aggacggcat ctggagcacc gatatcctca aggaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacgt tcctgaggtg tgaggccaag aactacagcg ggcggttcac gtgttggtgg 480
ctcaccacca tctccaccga cctcaccttc tccgtgaagt caagcagggg cagctccgac 540
ccccaaggcg tcacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagggtcag gggggataac 600
aaggaatacg agtacagtgt ggagtgccaa gaggatagcg cctgtcccgc cgccgaagag 660
agcctgccca tcgaagtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
tccagcttct tcatcaggga tatcatcaag cccgatcccc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga acagcaggca ggtggaggtg agctgggagt atcccgacac gtggagcacc 840
ccgcacagct acttctcgct gaccttctgc gtgcaggtgc aagggaagtc caagagggag 900
aagaaggata gggtgttcac cgacaaaacg agcgccaccg tgatctgccg gaagaatgcc 960
agcatctctg tgagggccca ggacaggtac tattccagct cctggtcgga gtgggccagc 1020
gtgccctgta gcggcggggg cgggggcggc agcaggaacc tcccggttgc cacccccgac 1080
cccggcatgt ttccgtgcct gcaccactcg caaaacctgc tgcgcgcggt ctccaacatg 1140
ctgcaaaaag cgcgccagac gctggagttc tacccctgca ccagcgagga gatcgatcat 1200
gaagatatca ccaaagacaa gacctcgacc gtggaggcct gcctgccccc ggagctcacc 1260
aagaacgaaa gctgcctgaa cagcagggag acaagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320
gcctcccgga agaccagctt catgatggcc ctgtgcctgt ccagcatcta cgaggatctg 1380
aagatgtacc aagtggagtt taagaccatg aacgccaagc tgttaatgga ccccaaaagg 1440
cagatcttcc tggatcagaa catgctggcc gtcatcgacg agctgatgca agccctgaac 1500
ttcaacagcg agacggtgcc ccagaagagc agcctcgagg agcccgactt ctataagacc 1560
aagataaagc tgtgcattct gctgcacgcc ttcagaatca gggccgtgac catcgatagg 1620
gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 126
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_032
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 126

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60
cagctggtga tttcctggtt cagtctggtg tttcttgcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtata cgtcgtggag ctggactggt atcccgacgc tcccggcgag 180
atggtggtcc tcacctgcga caccccagag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240
agctccgagg tcctgggcag cggtaagacc ctcaccatcc aggtgaagga gtttggtgat 300
gccgggcagt atacctgcca caagggcggc gaggtgctgt cccacagcct cctgttactg 360
cataagaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctca aggaccagaa agagcccaag 420
aacaagacct ttctgcggtg cgaggcgaaa aattactccg gccggttcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcacgga cctgacgttc tccgtgaagt cgagcagggg gagctccgat 540
ccccagggcg tgacctgcgg cgcggccacc ctgagcgccg agcgcgtccg cggggacaat 600
aaggaatacg aatatagcgt ggagtgccag gaggacagcg cctgccccgc ggccgaggag 660
agcctcccga tcgaggtgat ggtggatgcc gtccacaagc tcaaatacga aaactacacc 720
agcagcttct tcattaggga catcatcaag cccgaccccc ccaaaaacct gcagctgaag 780
cccctgaaga acagccgcca ggtcgaggtg tcatgggagt acccagacac ctggagcacc 840
ccccactcct acttcagcct gaccttctgc gtccaggtgc agggaaagtc caaacgggag 900
aagaaggata gggtctttac cgataagacg tcggccaccg tcatctgcag gaagaacgcc 960
agcataagcg tgcgggcgca ggatcggtac tacagctcga gctggtccga atgggcctcc 1020
gtgccctgta gcggaggggg tggcgggggc agcaggaacc tgcccgtggc caccccggac 1080
ccgggcatgt ttccctgcct gcatcacagt cagaacctgc tgagggccgt gagcaacatg 1140
ctccagaagg cccgccagac cctggagttt tacccctgca ccagcgaaga gatcgatcac 1200
gaagacatca ccaaagacaa gacctccacc gtggaggcct gtctgccccc ggagctgacc 1260
aagaacgaga gctgtctgaa cagcagggag acctccttca tcaccaacgg ctcctgcctg 1320
gcatcccgga agaccagctt catgatggcc ctgtgtctga gctctatcta cgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtcgagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcga 1440
cagatattcc tggaccagaa catgctcgcc gtgatcgatg aactgatgca agccctgaac 1500
ttcaatagcg agaccgtgcc ccagaaaagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaaac tgtgcatact gctgcacgcg ttcaggatcc gggccgtcac catcgaccgg 1620
gtgatgtcct atctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 127
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_033
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 127

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctcgtga ttagctggtt ttcgctggtg ttcctggcca gccctctcgt ggccatctgg 120
gagctgaaaa aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt acccggacgc ccccggcgag 180
atggtggtgc tgacgtgcga caccccggaa gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240
tcatccgagg tcctgggcag cggcaagacg ctcaccatcc aggtgaagga gttcggcgac 300
gccggccagt acacatgcca taagggcggg gaggtgctga gccacagcct gctcctcctg 360
cacaagaagg aggatggcat ctggtctaca gacatcctga aggaccagaa agagcccaag 420
aacaagacct tcctccggtg cgaggccaag aactactccg ggcggtttac ttgttggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctcaccttc agcgtgaaga gctcccgagg gagctccgac 540
ccccaggggg tcacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agcgggtgag gggcgacaac 600
aaggagtatg aatacagcgt ggaatgccaa gaggacagcg cctgtcccgc ggccgaggaa 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaaac tcaagtacga gaactacacc 720
agcagtttct tcattcgcga catcatcaag ccggaccccc ccaaaaacct gcagctcaaa 780

cccctgaaga acagcaggca ggtggaggtc agctgggagt acccggacac ctggagcacc 840
ccccatagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caaacgcgag 900
aagaaggacc gggtgtttac cgacaagacc agcgccacgg tgatctgccg aaagaatgca 960
agcatctccg tgagggcgca ggaccgctac tactctagca gctggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgca gcggtggcgg cggaggcggc agccgtaacc tccccgtggc caccccgac 1080
cccggcatgt tcccgtgtct gcaccactcc cagaacctgc tgagggccgt cagcaatatg 1140
ctgcagaagg cccggcagac gctggagttc tacccctgca cctccgagga gatcgaccat 1200
gaggacatta ccaaggacaa gacgagcact gtggaggcct gcctgccct ggagctcacc 1260
aaaaacgaga gctgcctgaa tagcagggag acgtccttca tcaccaacgg cagctgtctg 1320
gccagcagga agaccagctt catgatggcc ctgtgcctct cctccatata tgaggatctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga tcccaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa tatgctggcc gtgattgacg agctgatgca ggccctgaac 1500
tttaatagcg agaccgtccc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctataagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatact gctgcacgcg tttaggataa gggccgtcac catcgacagg 1620
gtgatgagct acctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 128
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_034
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 128

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60
cagctggtga tctcctggtt cagcctggtg ttcctcgcca gccccctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc ccccggcgag 180
atggtcgtgc tgacctgcga caccccggag gaggacggca tcacctggac cctggatcag 240
tcctccgagg tgctgggcag cgggaagacc ctgaccatcc aggtgaaaga gttcggagat 300
gccggccagt atacctgtca caaggggggt gaggtgctga gccatagcct cttgcttctg 360
cacaagaagg aggacggcat ctggtccacc gacatcctca aggaccaaaa ggagccgaag 420
aataaaacgt tcctgaggtg cgaagccaag aactattccg gacggttcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctcaccttc tccgtaaagt caagcagggg cagctccgac 540
ccccagggcg tgacctgcgg agccgccacc ctgagcgcag agagggtgag gggcgacaac 600
aaggagtacg aatactccgt cgagtgccag gaggacagcg cctgccccgc cgccgaggaa 660
agtctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tcaaatacga gaactacacc 720
agcagcttct tcatccggga tatcatcaag cccgaccctc caaagaatct gcagctgaaa 780
cccccttaaga acagcaggca ggtggaggtc agctgggagt accccgacac ctggagcacg 840
ccccactcct actttagcct gacctttttgc gtgcaggtgc aggggaaaag caagcgggag 900
aagaaggaca gggtgttcac cgataagacc tccgctaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960
tcaatcagcg tgagggccca ggatcggtac tactccagct cctggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgct ctggcggtgg cggcgggggc agccggaacc tgccggtggc cactcccgac 1080

ccgggcatgt tcccgtgcct ccaccattcc cagaacctgc tgcgggccgt gtccaatatg 1140
ctccagaagg caaggcagac cctggagttc tacccctgca ccagcgagga gatcgatcac 1200
gaggacatca ccaaagacaa aaccagcacg gtcgaggcct gcctgccccc ggaactcacc 1260
aagaacgaaa gctgtctcaa cagccgcgag accagcttca taaccaacgg ttcctgtctg 1320
gcctcccgca agaccagctt tatgatggcc ctctgtctga gctccatcta tgaagacctg 1380
aaaatgtacc aggtggagtt caaaaccatg aacgccaagc ttctgatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggatcagaa catgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500
tttaactccg agaccgtgcc ccagaaaagc agcctggaag agcccgattt ctacaaaacg 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttccggatcc gtgcggtgac catcgatagg 1620
gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 129
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_035
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 129

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60
cagctggtaa tcagctggtt cagcctggtt ttcctcgcgt cgcccctggt ggccatctgg 120
gagttaaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggattggt accccgacgc cccgggcgag 180
atggtcgtgc tcacctgcga taccccgag gaggacggga tcacctggac cctggaccaa 240
tccagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatac aggtgaagga atttggggac 300
gccgggcagt acacctgcca caagggcggg gaagtgctgt cccactccct cctgctgctg 360
cataagaagg aggacggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccaaaa ggagcccaag 420
aacaagacct tcctgaggtg cgaggccaaa aactattccg gccgctttac ctgttggtgg 480
ctgaccacca tctccaccga tctgaccttc agcgtgaagt cgtctagggg ctcctccgac 540
ccccagggcg taacctgcgg cgccgcgacc ctgagcgccg agagggtgcg gggcgataac 600
aaagagtacg agtactcggt ggagtgccag gaggacagcg cctgtccggc ggccgaggag 660
agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720
agttcgttct tcatcaggga catcatcaag ccggaccccc ccaagaacct ccagctgaag 780
cccctgaaga acagcaggca ggtggaagtg tcctgggagt atcccgacac ctggagcacc 840
ccccacagct acttcagcct gacctttgc gtgcaggtgc agggcaaaag caagagggaa 900
aagaaggacc gggtgttcac cgataagacg agcgccaccg ttatctgcag gaagaacgcc 960
tccataagcg tgagggcgca ggaccgttac tacagcagca gctggagtga gtgggcaagc 1020
gtgccctgta gcggcggggg cgggggcggg tcccgcaacc tccccgtcgc caccccgac 1080
ccaggcatgt ttccgtgcct gcaccacagc cagaacctgc tgcgggccgt tagcaacatg 1140
ctgcagaagg ccaggcagac cctcgagttc tatccctgca catctgagga gatcgaccac 1200
gaagacatca ctaaggataa gacctccacc gtggaggcct gtctgccccc cgagctgacc 1260
aagaatgaat cctgcctgaa cagccgagag accagcttta tcaccaacgg ctcctgcctg 1320
gccagcagga agacctcctt catgatggcc ctgtgcctct ccagcatcta cgaggatctg 1380

aagatgtacc aggtagagtt caagacgatg aacgccaagc tcctgatgga ccccaagagg 1440
cagatattcc tggaccagaa catgctggcg gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaat 1500
ttcaacagcg agacggtgcc acagaagtcc agcctggagg agccagactt ctacaagacc 1560
aagatcaaac tgtgcatcct cctgcacgcg ttcaggatcc gcgccgtcac catagacagg 1620
gtgatgagtt atctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 130
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_036
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 130

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60
cagctggtaa tcagctggtt tagcctggtg ttcctggcca gcccactggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggaa ctggactggt accccgacgc ccctggcgag 180
atggtggtac tgacctgtga caccccggag gaagacggta tcacctggac cctggatcag 240
agctccgagg tgctgggctc cggcaagaca ctgaccatcc aagttaagga atttggggac 300
gccggccagt acacctgcca caaggggggc gaggtgctgt cccactccct gctgcttctg 360
cataagaagg aggatggcat ctggtccacc gacatactga aggaccagaa ggagcccaag 420
aataagacct tcctgagatg cgaggccaag aactactcgg gaaggttcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc tccgtgaaga gctcccgggg cagctccgac 540
ccccagggcg taacctgtgg ggccgctacc ctgtccgccg agagggtccg gggcgacaac 600
aaggaatacg agtacagcgt ggagtgccag gaggactccg cctgccccgc cgccgaggag 660
tcgctgccca tagaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tcaagtacga gaattacacc 720
agcagcttct ttatcaggga cataattaag ccggaccccc caaagaatct gcagctgaag 780
cccctgaaga atagccggca ggtggaagtg tcctgggagt accccgacac ctggagcacc 840
ccccactcct atttctcact gacattctgc gtgcaggtgc aagggaaaag caagagggag 900
aagaaggata gggtgttcac cgacaagaca agcgccaccg tgatctgccg aaaaaatgcc 960
agcatcagcg tgagggccca ggatcggtat tacagcagct cctggagcga gtgggccagc 1020
gtgccctgtt ccggcggggg agggggcggc tcccggaacc tgccggtggc caccccgac 1080
cctggcatgt tcccctgcct gcatcacagc cagaacctgc tccgggccgt gtcgaacatg 1140
ctgcagaagg cccggcagac cctcgagttt tacccctgca ccagcgaaga gatcgaccac 1200
gaagacataa ccaaggacaa gaccagcacg gtggaggcct gcctgccccc ggagcttacc 1260
aaaaacgagt cctgcctgaa cagccgggaa accagcttca taacgaacgg gagctgcctg 1320
gcctccagga agaccagctt catgatggcg ctgtgtctgt ccagcatata cgaggatctg 1380
aagatgtatc aggtggaatt caaaactatg aatgccaagc tcctgatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctagcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctcaac 1500
ttcaactcgg agacggtgcc ccagaagtcc agcctcgagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatact gctgcatgcc ttcaggataa gggcggtgac tatcgacagg 1620
gtcatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 131
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_037
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 131

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60
caactggtga tcagctggtt ctccctggtg ttcctggcca gcccccctggt ggccatctgg 120
gagctcaaaa aagacgtgta cgtggtggag ctcgattggt acccagacgc gccgggggaa 180
atggtggtgc tgacctgcga caccccagag gaggatggca tcacgtggac gctggatcag 240
tccagcgagg tgctggggag cggcaagacg ctcaccatcc aggtgaagga atttggcgac 300
gcgggccagt atacctgtca caagggcggc gaggtgctga gccactccct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggatgggat ctggtcaacc gatatcctga aagaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacct tcctgcgctg cgaggccaag aactatagcg gcaggttcac ctgctggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc agcgtgaaat cctccagggg cagcagcgac 540
ccccagggcg tgacctgcgg tgccgccacg ctctccgccg agcgagtgag gggtgacaac 600
aaggagtacg agtacagcgt ggaatgtcag gaggacagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660
tcgctgccca tcgaggtgat ggtcgacgcg gtgcacaagc tcaaatacga gaattacacc 720
agcagcttct tcatcaggga catcatcaag cccgaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccttgaaga acagcaggca ggtggaggtg agctgggagt acccggacac ctggagcacc 840
ccccactcct acttcagcct gacgttctgt gtgcaggtgc aggggaagtc caagagggag 900
aagaaggacc gggtgttcac cgacaagacc agcgccaccg tgatatgccg caagaacgcg 960
tccatcagcg ttcgcgccca ggaccgctac tacagcagct cctggtccga atgggccagc 1020
gtgccctgca gcggtggagg gggcgggggc tccaggaatc tgccggtggc cacccccgac 1080
cccgggatgt tcccgtgtct gcatcactcc cagaacctgc tgcgggccgt gagcaatatg 1140
ctgcagaagg ccaggcagac gctcgagttc tacccctgca cctccgaaga gatcgaccat 1200
gaggacatca ccaaggacaa gaccagcacc gtggaggcct gcctcccccct ggagctgacc 1260
aaaaacgaga gctgcctgaa ctccagggag accagcttta taaccaacgg cagctgcctc 1320
gcctccagga agacctcgtt tatgatggcc ctctgcctgt ccagcatcta cgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgcgaagt tgctcatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctcgcg gtgatcgacg agctgatgca agccctgaac 1500
ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggaag agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttccggatcc gggccgtgac catcgacagg 1620
gtgatgagct acctcaacgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 132

<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_038
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 132
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctcgtga tcagctggtt ctccctcgtc ttcctggcct ccccgctggt ggccatctgg 120
gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc ccccggcgag 180
atggtggtgc tgacgtgcga cacaccagaa gaggacggga tcacatggac cctggatcag 240
tcgtccgagg tgctggggag cggcaagacc ctcaccatcc aagtgaagga gttcggggac 300
gccggccagt acacctgcca caagggcggg gaggtgctct cccatagcct gctcctcctg 360
cacaaaaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420
aacaagacat ttctcaggtg tgaggccaag aactattcgg gcaggtttac ctgttggtgg 480
ctcaccacca tctctaccga cctgacgttc tccgtcaagt caagcagggg gagctcggac 540
ccccaggggg tgacatgtgg ggccgccacc ctgagcgcgg agcgtgtccg cggcgacaac 600
aaggagtacg agtattccgt ggagtgccag gaggacagcg cctgccccgc cgccgaggag 660
tccctgccca tagaggtgat ggtggacgcc gtccacaagt tgaagtacga aaattatacc 720
tcctcgttct tcattaggga catcatcaag cctgaccccc cgaagaacct acaactcaag 780
cccctcaaga actcccgcca ggtggaggtg tcctgggagt accccgacac ctggtccacc 840
ccgcacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtcc aggggaagag caagcgtgaa 900
aagaaagaca gggtgttcac cgacaagacg agcgccaccg tgatctgcag gaaaaacgcc 960
tccatctccg tgcgcgccca ggacaggtac tacagtagct cctggagcga atgggccagc 1020
gtgccgtgca gcggcggggg aggaggcggc agtcgcaacc tgcccgtggc caccccccgac 1080
cccggcatgt tcccatgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagggcagt cagcaatatg 1140
ctgcagaagg ccaggcagac cctggagttt tatccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200
gaggacatca ccaaggacaa gacctccacc gtcgaggcct gcctgccact ggagctgacc 1260
aaaaacgaga gctgcctgaa ctccagggag acctccttca tcaccaacgg gagctgcctg 1320
gccagccgga agaccagctt catgatggcg ctgtgcctca gcagcatcta cgaggatctc 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgcgaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440
cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgattgacg agctcatgca ggccctgaac 1500
ttcaatagcg agaccgtccc ccaaaagagc agcctggagg aacccgactt ctacaaaacg 1560
aagatcaagc tctgcatcct gctgcacgcc ttccggatcc gggccgtgac catcgatcgt 1620
gtgatgagct acctgaacgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 133
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_039

<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 133
ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60
cagctcgtca tctcctggtt tagcctggtg tttctggcct ccccccctggt cgccatctgg 120
gagctgaaga aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt acccggacgc tcccggggag 180
atggtggtgc tgacctgcga cacccccgag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240
agctccgagg tgctggggag cggcaagacc ctgaccattc aggtgaaaga gttcggcgac 300
gccggccaat atacctgcca caaggggggg gaggtcctgt cgcattccct gctgctgctt 360
cacaaaaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa agaacccaag 420
aacaagacgt tcctgcgctg cgaggccaag aactacagcg gccggttcac ctgttggtgg 480
ctgaccacca tctccaccga cctgactttc tcggtgaaga gcagccgcgg gagcagcgac 540
ccccagggag tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg aaagggtgag gggcgacaat 600
aaagagtacg agtattccgt ggagtgccag gaggacagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660
tccctgccta tcgaggtgat ggtcgacgcg gtgcacaagc tcaagtacga aaactacacc 720
agcagctttt tcatcaggga tatcatcaaa ccagaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780
cccctgaaaa acagcaggca ggtggaagtg agctgggaat accccgatac ctggtccacc 840
ccccacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc aggggaagtc caagcgggag 900
aagaaagatc gggtgttcac ggacaagacc agcgccaccg tgatttgcag gaaaaacgcc 960
agcatctccg tgagggctca ggacaggtac tacagctcca gctggagcga gtgggcctcc 1020
gtgccttgca gcgggggagg aggcggcggc agcaggaatc tgcccgtcgc aacccccgac 1080
cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaatctgc tgcgagccgt gagcaacatg 1140
ctccagaagg cccggcagac gctggagttc tacccctgca cctccgagga gatcgaccac 1200
gaggacatca ccaaggataa gacgagcacc gtcgaggcct gtctcccccct ggagctcacc 1260
aagaacgagt cctgcctgaa tagcagggag acgtccttca taaccaacgg cagctgtctg 1320
gcgtccagga agaccagctt catgatggcc ctctgcctga gctccatcta cgaggacctc 1380
aagatgtacc aggtcgagtt caagaccatg aacgcaaaac tgctcatgga tccaaagagg 1440
cagatctttc tggaccagaa catgctggcc gtgatcgatg aactcatgca ggccctgaat 1500
ttcaattccg agaccgtgcc ccagaagagc tccctggagg aacccgactt ctacaaaaca 1560
aagatcaagc tgtgtatcct cctgcacgcc ttccggatca gggccgtcac cattgaccgg 1620
gtgatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890
<210> 134
<211> 1890
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_040
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> 5'-концевой гуанозиновый кэп
<400> 134

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctcgtg ttcctcgcca gccccctcgt ggccatctgg 120
gagctgaaaa aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc cccgggcgag 180
atggtggtgc tgacctgcga cacccccgag gaggacggca ttacctggac actggaccag 240
agcagcgagg tcctgggcag cgggaagacc ctgacaattc aggtgaagga gttcggcgac 300
gccggacagt acacgtgcca caaggggggg gaggtgctgt cccacagcct cctcctgctg 360
cacaagaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctga aggatcagaa ggagcccaag 420
aacaagacct ttctgagatg cgaggccaag aattacagcg gccgtttcac ctgctggtgg 480
ctcaccacca tcagcaccga cctgaccttc agcgtgaaat cctccagggg ctcctccgac 540
ccgcagggag tgacctgcgg cgccgccaca ctgagcgccg agcgggtcag aggggacaac 600
aaggagtacg agtacagcgt tgagtgccag gaggacagcg cctgtcccgc ggccgaggaa 660
tccctgccca tcgaggtgat ggtggacgca gtgcacaagc tgaagtacga gaactatacc 720
tcgagcttct tcatccggga tatcattaag cccgatcccc cgaagaacct gcagctcaaa 780
cccctgaaga acagcaggca ggtggaggtc tcctgggagt accccgacac atggtccacc 840
ccccattcct atttctccct gacctttttgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagggag 900
aaaaaggaca gggtgttcac cgacaagacc tccgccaccg tgatctgccg taagaacgct 960
agcatcagcg tcagggccca ggacaggtac tatagcagct cctggtccga gtgggccagc 1020
gtcccgtgca gcggcggggg cggtggaggc tcccggaacc tccccgtggc caccccggac 1080
cccgggatgt ttccctgcct gcatcacagc cagaacctgc tgagggccgt gtccaacatg 1140
ctgcagaagg ccaggcagac actcgagttt tacccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200
gaagacatca ccaaggacaa gacctccacc gtggaggcat gcctgccccct ggagctgacc 1260
aaaaacgaaa gctgtctgaa ctccagggag acctccttta tcacgaacgg ctcatgcctg 1320
gcctccagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gctccatcta cgaggacttg 1380
aaaatgtacc aggtcgagtt caagaccatg aacgccaagc tgctcatgga ccccaaaagg 1440
cagatctttc tggaccagaa tatgctggcc gtgatcgacg agctcatgca agccctgaat 1500
ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagtcc tccctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatact cctgcacgcg tttaggatca gggcggtgac catcgatagg 1620
gtgatgagct acctgaatgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 135
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-001 (Левая UTR)
<400> 135
gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 136
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-002 (Левая UTR)
<400> 136
gggagatcag agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 137
<211> 145
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-003 (Левая UTR)
<400> 137
ggaataaaag tctcaacaca acatatacaa aacaaacgaa tctcaagcaa tcaagcattc 60
tacttctatt gcagcaattt aaatcatttc ttttaaagca aaagcaattt tctgaaaatt 120
ttcaccattt acgaacgata gcaac 145
<210> 138
<211> 42
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-004 (Левая UTR)
<400> 138
gggagacaag cuuggcauuc cgguacuguu gguaaagcca cc 42
<210> 139
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-005 (Левая UTR)
<400> 139
gggagatcag agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47
<210> 140
<211> 145
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-006 (Левая UTR)
<400> 140
ggaataaaag tctcaacaca acatatacaa aacaaacgaa tctcaagcaa tcaagcattc 60
tacttctatt gcagcaattt aaatcatttc ttttaaagca aaagcaattt tctgaaaatt 120
ttcaccattt acgaacgata gcaac 145
<210> 141
<211> 42
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-007 (Левая UTR)
<400> 141
gggagacaag cuuggcauuc cgguacuguu gguaaagcca cc 42
<210> 142
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 5'UTR-008 (Левая UTR)
<400> 142
gggaattaac agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47
<210> 143
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-009 (Левая UTR)
<400> 143
gggaaattag acagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47
<210> 144
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-010 (Левая UTR)
<400> 144
gggaaataag agagtaaaga acagtaagaa gaaatataag agccacc 47
<210> 145
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-011 (Левая UTR)
<400> 145
gggaaaaaag agagaaaaga agactaagaa gaaatataag agccacc 47
<210> 146
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-012 (Левая UTR)
<400> 146
gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gatatataag agccacc 47
<210> 147
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-013 (Левая UTR)
<400> 147
gggaaataag agacaaaaca agagtaagaa gaaatataag agccacc 47
<210> 148
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 5'UTR-014 (Левая UTR)
<400> 148
gggaaattag agagtaaaga acagtaagta gaattaaaag agccacc 47
<210> 149
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-015 (Левая UTR)
<400> 149
gggaaataag agagaataga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47
<210> 150
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-016 (Левая UTR)
<400> 150
gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gaaaattaag agccacc 47
<210> 151
<211> 47
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-017 (Левая UTR)
<400> 151
gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gaaatttaag agccacc 47
<210> 152
<211> 92
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 5'UTR-018 (Левая UTR)
<400> 152
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca cc 92
<210> 153
<211> 142
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 142-3p 5'UTR-001 (Левая UTR, включающая miR142-3p)
<400> 153
tgataatagt ccataaagta ggaaacacta cagctggagc ctcggtggcc atgcttcttg 60
ccccttgggc ctcccccccag cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120
gaataaagtc tgagtgggcg gc 142
<210> 154

<211> 142
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 142-3p 5'UTR-002 (Левая UTR, включающая miR142-3p)
<400> 154
tgataatagg ctggagcctc ggtggctcca taaagtagga aacactacac atgcttcttg 60
ccccttgggc ctcccccccag cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120
gaataaagtc tgagtgggcg gc 142
<210> 155
<211> 142
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 142-3p 5'UTR-003 (Левая UTR, включающая miR142-3p)
<400> 155
tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttccataaa gtaggaaaca 60
ctacatgggc ctcccccccag cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120
gaataaagtc tgagtgggcg gc 142
<210> 156
<211> 142
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 142-3p 5'UTR-004 (Левая UTR, включающая miR142-3p)
<400> 156
tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagtcc 60
ataaagtagg aaacactaca cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120
gaataaagtc tgagtgggcg gc 142
<210> 157
<211> 142
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 142-3p 5'UTR-005 (Левая UTR, включающая miR142-3p)
<400> 157
tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60
ctcctccccc tctccataaa gtaggaaaca ctacactgca cccgtacccc cgtggtcttt 120
gaataaagtc tgagtgggcg gc 142
<210> 158
<211> 142
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 142-3p 5'UTR-006 (Левая UTR, включающая miR142-3p)
<400> 158
tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60
ctcctccccc tcctgcaccc gtacccccctc cataaagtag gaaacactac agtggtcttt 120

gaataaagtc tgagtgggcg gc 142

<210> 159

<211> 142

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 142-3p 5'UTR-007 (Левая UTR, включающая miR142-3p)

<400> 159

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60

ctcctcccct tcctgcaccc gtacccccgt ggtctttgaa taaagttcca taaagtagga 120

aacactacac tgagtgggcg gc 142

<210> 160

<211> 371

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 3'UTR-001 (UTR креатинкиназы)

<400> 160

gcgcctgccc acctgccacc gactgctgga acccagccag tgggagggcc tggcccacca 60

gagtcctgct ccctcactcc tcgccccgcc ccctgtccca gagtcccacc tgggggctct 120

ctccaccctt ctcagagttc cagtttcaac cagagttcca accaatgggc tccatcctct 180

ggattctggc caatgaaata tctccctggc agggtcctct tcttttccca gagctccacc 240

ccaaccagga gctctagtta atggagagct cccagcacac tcggagcttg tgctttgtct 300

ccacgcaaag cgataaataa aagcattggt ggcctttggt ctttgaataa agcctgagta 360

ggaagtctag a 371

<210> 161

<211> 568

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 3'UTR-002 (UTR миоглобина)

<400> 161

gcccctgccg ctcccacccc cacccatctg ggccccgggt tcaagagaga gcggggtctg 60

atctcgtgta gccatataga gtttgcttct gagtgtctgc tttgtttagt agaggtgggc 120

aggaggagct gaggggctgg ggctggggtg ttgaagttgg ctttgcatgc ccagcgatgc 180

gcctccctgt gggatgtcat caccctggga accgggagtg gcccttggct cactgtgttc 240

tgcatggttt ggatctgaat taattgtcct ttcttctaaa tcccaaccga acttcttcca 300

acctccaaac tggctgtaac cccaaatcca agccattaac tacacctgac agtagcaatt 360

gtctgattaa tcactggccc cttgaagaca gcagaatgtc cctttgcaat gaggaggaga 420

tctgggctgg gcgggccagc tggggaagca tttgactatc tggaacttgt gtgtgcctcc 480

tcaggtatgg cagtgactca cctggtttta ataaaacaac ctgcaacatc tcatggtctt 540

tgaataaagc ctgagtagga agtctaga 568

<210> 162

<211> 289

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 3'UTR-003 (UTR альфа-актина)

<400> 162
acacactcca cctccagcac gcgacttctc aggacgacga atcttctcaa tgggggggcg 60
gctgagctcc agccaccccg cagtcacttt ctttgtaaca acttccgttg ctgccatcgt 120
aaactgacac agtgtttata acgtgtacat acattaactt attacctcat tttgttattt 180
ttcgaaacaa agccctgtgg aagaaaatgg aaaacttgaa gaagcattaa agtcattctg 240
ttaagctgcg taaatggtct ttgaataaag cctgagtagg aagtctaga 289
<210> 163
<211> 379
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-004 (UTR альбумина)
<400> 163
catcacattt aaaagcatct cagcctacca tgagaataag agaaagaaaa tgaagatcaa 60
aagcttattc atctgttttt ctttttcgtt ggtgtaaagc caacaccctg tctaaaaaac 120
ataaatttct ttaatcattt tgcctctttt ctctgtgctt caattaataa aaaatggaaa 180
gaatctaata gagtggtaca gcactgttat ttttcaaaga tgtgttgcta tcctgaaaat 240
tctgtaggtt ctgtggaagt tccagtgttc tctcttattc cacttcggta gaggatttct 300
agtttcttgt gggctaatta aataaatcat taatactctt ctaatggtct ttgaataaag 360
cctgagtagg aagtctaga 379
<210> 164
<211> 118
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-005 (UTR альфа-глобина)
<400> 164
gctgccttct gcggggcttg ccttctggcc atgcccttct tctctccctt gcacctgtac 60
ctcttggtct ttgaataaag cctgagtagg aaggcggccg ctcgagcatg catctaga 118
<210> 165
<211> 908
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-006 (UTR Г-КСФ)
<400> 165
gccaagccct ccccatccca tgtatttatc tctatttaat atttatgtct atttaagcct 60
catatttaaa gacagggaag agcagaacgg agccccaggc ctctgtgtcc ttccctgcat 120
ttctgagttt cattctcctg cctgtagcag tgagaaaaag ctcctgtcct cccatccccc 180
ggactgggag gtagataggt aaataccaag tatttattac tatgactgct ccccagccct 240
ggctctgcaa tgggcactgg gatgagccgc tgtgagcccc tggtcctgag ggtccccacc 300
tgggaccctt gagagtatca ggtctcccac gtgggagaca agaaatccct gtttaatatt 360
taaacagcag tgttccccat ctgggtcctt gcacccctca ctctggcctc agccgactgc 420
acagcggccc ctgcatcccc ttggctgtga ggcccctgga caagcagagg tggccagagc 480
tgggaggcat ggccctgggg tcccacgaat ttgctgggga atctcgtttt tcttcttaag 540
acttttggga catggtttga ctcccgaaca tcaccgacgc gtctcctgtt tttctgggtg 600
gcctcgggac acctgccctg cccccacgag ggtcaggact gtgactcttt ttagggccag 660
gcaggtgcct ggacatttgc cttgctggac ggggactggg gatgtgggag ggagcagaca 720

ggaggaatca tgtcaggcct gtgtgtgaaa ggaagctcca ctgtcaccct ccacctcttc 780
acccccccact caccagtgtc ccctccactg tcacattgta actgaacttc aggataataa 840
agtgtttgcc tccatggtct ttgaataaag cctgagtagg aaggcggccg ctcgagcatg 900
catctaga 908

<210> 166
<211> 835
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-007 (UTR Col1a2; коллагена I типа, альфа 2)
<400> 166

actcaatcta aattaaaaaa gaaagaaatt tgaaaaaact ttctctttgc catttcttct 60
tcttcttttt taactgaaag ctgaatcctt ccatttcttc tgcacatcta cttgcttaaa 120
ttgtgggcaa aagagaaaaa gaaggattga tcagagcatt gtgcaataca gtttcattaa 180
ctccttcccc cgctccccca aaaatttgaa ttttttttc aacactctta cacctgttat 240
ggaaaatgtc aacctttgta agaaaaccaa aataaaaatt gaaaaataaa aaccataaac 300
atttgcacca cttgtggctt ttgaatatct tccacagagg gaagtttaaa acccaaactt 360
ccaaaggttt aaactacctc aaaacacttt cccatgagtg tgatccacat tgttaggtgc 420
tgacctagac agagatgaac tgaggtcctt gttttgtttt gttcataata caaaggtgct 480
aattaatagt atttcagata cttgaagaat gttgatggtg ctagaagaat ttgagaagaa 540
atactcctgt attgagttgt atcgtgtggt gtatttttta aaaaatttga tttagcattc 600
atattttcca tcttattccc aattaaaagt atgcagatta tttgcccaaa tcttcttcag 660
attcagcatt tgttctttgc cagtctcatt ttcatcttct tccatggttc cacagaagct 720
ttgtttcttg ggcaagcaga aaaattaaat tgtacctatt ttgtatatgt gagatgttta 780
aataaattgt gaaaaaaatg aaataaagca tgtttggttt tccaaaagaa catat 835

<210> 167
<211> 297
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-008 (UTR Col6a2; коллагена VI типа, альфа 2)
<400> 167

cgccgccgcc cgggcccccgc agtcgagggt cgtgagccca ccccgtccat ggtgctaagc 60
gggcccgggt cccacacggc cagcaccgct gctcactcgg acgacgccct gggcctgcac 120
ctctccagct cctcccacgg ggtccccgta gccccggccc ccgcccagcc ccaggtctcc 180
ccaggccctc cgcaggctgc ccggcctccc tccccctgca gccatcccaa ggctcctgac 240
ctacctggcc cctgagctct ggagcaagcc ctgacccaat aaaggctttg aacccat 297

<210> 168
<211> 602
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-009 (RPN1; UTR рибофорина I)
<400> 168

ggggctagag ccctctccgc acagcgtgga gacggggcaa ggaggggggt tattaggatt 60
ggtggttttg ttttgctttg tttaaagccg tgggaaaatg gcacaacttt acctctgtgg 120
gagatgcaac actgagagcc aaggggtggg agttgggata atttttatat aaaagaagtt 180
tttccacttt gaattgctaa aagtggcatt tttcctatgt gcagtcactc ctctcatttc 240

taaaataggg acgtggccag gcacggtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg 300
ccgaggcagg cggctcacga ggtcaggaga tcgagactat cctggctaac acggtaaaac 360
cctgtctcta ctaaaagtac aaaaaattag ctgggcgtgg tggtgggcac ctgtagtccc 420
agctactcgg gaggctgagg caggagaaag gcatgaatcc aagaggcaga gcttgcagtg 480
agctgagatc acgccattgc actccagcct gggcaacagt gttaagactc tgtctcaaat 540
ataaataaat aaataaataa ataaataaat aaataaaaat aaagcgagat gttgccctca 600
aa 602

<210> 169
<211> 785
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-010 (UTR LRP1; рецептора липопротеинов низкой плотности - родственного белка
1)
<400> 169
ggccctgccc cgtcggactg cccccagaaa gcctcctgcc ccctgccagt gaagtccttc 60
agtgagcccc tccccagcca gcccttccct ggccccgccg gatgtataaa tgtaaaaatg 120
aaggaattac attttatatg tgagcgagca agccggcaag cgagcacagt attatttctc 180
catcccctcc ctgcctgctc cttggcaccc ccatgctgcc ttcagggaga caggcaggga 240
gggcttgggg ctgcacctcc taccctccca ccagaacgca ccccactggg agagctggtg 300
gtgcagcctt cccctccctg tataagacac tttgccaagg ctctcccctc tcgccccatc 360
cctgcttgcc cgctcccaca gcttcctgag ggctaattct gggaagggag agttctttgc 420
tgcccctgtc tggaagacgt ggctctgggt gaggtaggcg ggaaaggatg gagtgtttta 480
gttcttgggg gaggccaccc caaaccccag ccccaactcc aggggcacct atgagatggc 540
catgctcaac ccccctccca gacaggccct ccctgtctcc agggccccca ccgaggttcc 600
cagggctgga gacttcctct ggtaaacatt cctccagcct cccctccccc ggggacgcca 660
aggaggtggg ccacacccag gaagggaaag cgggcagccc cgttttgggg acgtgaacgt 720
tttaataatt tttgctgaat tcctttacaa ctaaataaca cagatattgt tataaataaa 780
attgt 785

<210> 170
<211> 3001
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-011 (UTR Nnt1; кардиотрофин-подобного цитокинового фактора 1)
<400> 170
atattaagga tcaagctgtt agctaataat gccacctctg cagttttggg aacaggcaaa 60
taaagtatca gtatacatgg tgatgtacat ctgtagcaaa gctcttggag aaaatgaaga 120
ctgaagaaag caaagcaaaa actgtataga gagatttttc aaaagcagta atccctcaat 180
tttaaaaaag gattgaaaat tctaaatgtc tttctgtgca tatttttgt gttaggaatc 240
aaaagtattt tataaaagga gaaagaacag cctcatttta gatgtagtcc tgttggattt 300
tttatgcctc ctcagtaacc agaaatgttt taaaaaacta agtgtttagg atttcaagac 360
aacattatac atggctctga aatatctgac acaatgtaaa cattgcaggc acctgcattt 420
tatgtttttt ttttcaacaa atgtgactaa tttgaaactt ttatgaactt ctgagctgtc 480
cccttgcaat tcaaccgcag tttgaattaa tcatatcaaa tcagttttaa ttttttaaat 540
tgtacttcag agtctatatt tcaagggcac attttctcac tactatttta atacattaaa 600
ggactaaata atctttcaga gatgctggaa acaaatcatt tgctttatat gtttcattag 660

aataccaatg aaacatacaa cttgaaaatt agtaatagta tttttgaaga tcccatttct 720
aattggagat ctctttaatt tcgatcaact tataatgtgt agtactatat taagtgcact 780
tgagtggaat tcaacatttg actaataaaa tgagttcatc atgttggcaa gtgatgtggc 840
aattatctct ggtgacaaaa gagtaaaatc aaatatttct gcctgttaca aatatcaagg 900
aagacctgct actatgaaat agatgacatt aatctgtctt cactgtttat aatacggatg 960
gatttttttt caaatcagtg tgtgttttga ggtcttatgt aattgatgac atttgagaga 1020
aatggtggct ttttttagct acctctttgt tcatttaagc accagtaaag atcatgtctt 1080
tttatagaag tgtagatttt ctttgtgact ttgctatcgt gcctaaagct ctaaatatag 1140
gtgaatgtgt gatgaatact cagattattt gtctctctat ataattagtt tggtactaag 1200
tttctcaaaa aattattaac acatgaaaga caatctctaa accagaaaaa gaagtagtac 1260
aaattttgtt actgtaatgc tcgcgtttag tgagtttaaa acacacagta tcttttggtt 1320
ttataatcag tttctatttt gctgtgcctg agattaagat ctgtgtatgt gtgtgtgtgt 1380
gtgtgtgcgt ttgtgtgtta aagcagaaaa gacttttttа aaagttttaa gtgataaatg 1440
caatttgtta attgatctta gatcactagt aaactcaggg ctgaattata ccatgtatat 1500
tctattagaa gaaagtaaac accatcttta ttcctgccct ttttcttctc tcaaagtagt 1560
tgtagttata tctagaaaga agcaattttg atttcttgaa aaggtagttc ctgcactcag 1620
tttaaactaa aaataatcat acttggattt tatttatttt tgtcatagta aaaattttaa 1680
tttatatata tttttattta gtattatctt attctttgct atttgccaat cctttgtcat 1740
caattgtgtt aaatgaattg aaaattcatg ccctgttcat tttattttac tttattggtt 1800
aggatattta aaggattttt gtatatataa tttcttaaat taatattcca aaaggttagt 1860
ggacttagat tataaattat ggcaaaaatc taaaaacaac aaaaatgatt tttatacatt 1920
ctatttcatt attcctcttt ttccaataag tcatacaatt ggtagatatg acttatttta 1980
tttttgtatt attcactata tctttatgat atttaagtat aaataattaa aaaaatttat 2040
tgtaccttat agtctgtcac caaaaaaaaa aaattatctg taggtagtga aatgctaatg 2100
ttgatttgtc tttaagggct tgttaactat cctttatttt ctcatttgtc ttaaattagg 2160
agtttgtgtt taaattactc atctaagcaa aaaatgtata taaatcccat tactgggtat 2220
atacccaaag gattataaat catgctgcta taaagacaca tgcacacgta tgtttattgc 2280
agcactattc acaatagcaa agacttggaa ccaacccaaa tgtccatcaa tgatagactt 2340
gattaagaaa atgtgcacat atacaccatg gaatactatg cagccataaa aaaggatgag 2400
ttcatgtcct ttgtagggac atggataaag ctggaaacca tcattctgag caaactattg 2460
caaggacaga aaaccaaaca ctgcatgttc tcactcatag gtgggaattg aacaatgaga 2520
acacttggac acaaggtggg gaacaccaca caccagggcc tgtcatgggg tgggggggagt 2580
ggggagggat agcattagga gatataccta atgtaaatga tgagttaatg ggtgcagcac 2640
accaacatgg cacatgtata catatgtagc aaacctgcac gttgtgcaca tgtaccctag 2700
aacttaaagt ataattaaaa aaaaaaagaa aacagaagct atttataaag aagttatttg 2760
ctgaaataaa tgtgatcttt cccattaaaa aaataaagaa attttggggt aaaaaaacac 2820
aatatattgt attcttgaaa aattctaaga gagtggatgt gaagtgttct caccacaaaa 2880
gtgataacta attgaggtaa tgcacatatt aattagaaag attttgtcat tccacaatgt 2940
atatatactt aaaaatatgt tatacacaat aaatacatac attaaaaaat aagtaaatgt 3000
a 3001

<210> 171
<211> 1037
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-012 (UTR Col6a1; коллагена VI типа, альфа 1)
<400> 171
cccaccctgc acgccggcac caaaccctgt cctcccaccc ctccccactc atcactaaac 60

agagtaaaat gtgatgcgaa ttttcccgac caacctgatt cgctagattt tttttaagga 120
aaagcttgga aagccaggac acaacgctgc tgcctgcttt gtgcagggtc ctccggggct 180
cagccctgag ttggcatcac ctgcgcaggg ccctctgggg ctcagccctg agctagtgtc 240
acctgcacag ggccctctga ggctcagccc tgagctggcg tcacctgtgc agggccctct 300
ggggctcagc cctgagctgg cctcacctgg gttccccacc ccgggctctc ctgccctgcc 360
ctcctgcccg ccctccctcc tgcctgcgca gctccttccc taggcacctc tgtgctgcat 420
cccaccagcc tgagcaagac gccctctcgg ggcctgtgcc gcactagcct ccctctcctc 480
tgtccccata gctggttttt cccaccaatc ctcacctaac agttacttta caattaaact 540
caaagcaagc tcttctcctc agcttggggc agccattggc ctctgtctcg ttttgggaaa 600
ccaaggtcag gaggccgttg cagacataaa tctcggcgac tcggccccgt ctcctgaggg 660
tcctgctggt gaccggcctg gaccttggcc ctacagccct ggaggccgct gctgaccagc 720
actgaccccg acctcagaga gtactcgcag gggcgctggc tgcactcaag accctcgaga 780
ttaacggtgc taaccccgtc tgctcctccc tcccgcagag actggggcct ggactggaca 840
tgagagcccc ttggtgccac agagggctgt gtcttactag aaacaacgca aacctctcct 900
tcctcagaat agtgatgtgt tcgacgtttt atcaaaggcc ccctttctat gttcatgtta 960
gttttgctcc ttctgtgttt ttttctgaac catatccatg ttgctgactt ttccaaataa 1020
aggttttcac tcctctc 1037

<210> 172
<211> 577
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-013 (UTR Calr; кальретикулина)
<400> 172

agaggcctgc ctccagggct ggactgaggc ctgagcgctc ctgccgcaga gctggccgcg 60
ccaaataatg tctctgtgag actcgagaac tttcattttt ttccaggctg gttcggattt 120
ggggtggatt ttggttttgt tcccctcctc cactctcccc cacccccctcc ccgccctttt 180
ttttttttt ttttaaactg gtattttatc tttgattctc cttcagccct cacccctggt 240
tctcatcttt cttgatcaac atcttttctt gcctctgtcc ccttctctca tctcttagct 300
cccctccaac ctgggggggca gtggtgtgga gaagccacag gcctgagatt tcatctgctc 360
tccttcctgg agcccagagg agggcagcag aaggggggtgg tgtctccaac cccccagcac 420
tgaggaagaa cggggctctt ctcatttcac ccctcccttt ctcccctgcc cccaggactg 480
ggccacttct gggtggggca gtgggtccca gattggctca cactgagaat gtaagaacta 540
caaacaaaat ttctattaaa ttaaattttg tgtctcc 577

<210> 173
<211> 2212
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-014 (UTR Col1a1; коллагена I типа, альфа 1)
<400> 173

ctccctccat cccaacctgg ctccctccca cccaaccaac tttcccccca acccggaaac 60
agacaagcaa cccaaactga acccccctcaa aagccaaaaa atgggagaca atttcacatg 120
gactttggaa aatatttttt tcctttgcat tcatctctca aacttagttt ttatctttga 180
ccaaccgaac atgaccaaaa accaaaagtg cattcaacct taccaaaaaa aaaaaaaaaa 240
aaagaataaa taaataactt tttaaaaaag gaagcttggt ccacttgctt gaagacccat 300
gcgggggtaa gtccctttct gcccgttggg cttatgaaac cccaatgctg ccctttctgc 360
tcctttctcc acacccccct tggggcctcc cctccactcc ttcccaaatc tgtctcccca 420

gaagacacag gaaacaatgt attgtctgcc cagcaatcaa aggcaatgct caaacaccca 480
agtggccccc accctcagcc cgctcctgcc cgcccagcac ccccaggccc tgggggacct 540
ggggttctca gactgccaaa gaagccttgc catctggcgc tcccatggct cttgcaacat 600
ctccccttcg tttttgaggg ggtcatgccg ggggagccac cagcccctca ctgggttcgg 660
aggagagtca ggaagggcca cgacaaagca gaaacatcgg atttggggaa cgcgtgtcaa 720
tcccttgtgc cgcagggctg ggcgggagag actgttctgt tccttgtgta actgtgttgc 780
tgaaagacta cctcgttctt gtcttgatgt gtcaccgggg caactgcctg ggggcgggga 840
tgggggcagg gtggaagcgg ctccccattt tataccaaag gtgctacatc tatgtgatgg 900
gtggggtggg gagggaatca ctggtgctat agaaattgag atgccccccc aggccagcaa 960
atgttccttt ttgttcaaag tctattttta ttccttgata tttttctttt ttttttttt 1020
tttttgtgga tggggacttg tgaatttttc taaaggtgct atttaacatg ggaggagagc 1080
gtgtgcggct ccagcccagc ccgctgctca ctttccaccc tctctccacc tgcctctggc 1140
ttctcaggcc tctgctctcc gacctctctc ctctgaaacc ctcctccaca gctgcagccc 1200
atcctcccgg ctccctccta gtctgtcctg cgtcctctgt ccccgggttt cagagacaac 1260
ttcccaaagc acaaagcagt ttttccccct aggggtggga ggaagcaaaa gactctgtac 1320
ctattttgta tgtgtataat aatttgagat gtttttaatt attttgattg ctggaataaa 1380
gcatgtggaa atgacccaaa cataatccgc agtggcctcc taatttcctt ctttggagtt 1440
gggggagggg tagacatggg gaaggggctt tggggtgatg ggcttgcctt ccattcctgc 1500
cctttccctc cccactattc tcttctagat ccctccataa ccccactccc ctttctctca 1560
cccttcttat accgcaaacc tttctacttc ctctttcatt ttctattctt gcaatttcct 1620
tgcacctttt ccaaatcctc ttctcccctg caataccata caggcaatcc acgtgcacaa 1680
cacacacaca cactcttcac atctggggtt gtccaaacct catacccact ccccttcaag 1740
cccatccact ctccaccccc tggatgccct gcacttggtg gcggtgggat gctcatggat 1800
actgggaggg tgaggggagt ggaacccgtg aggaggacct gggggcctct ccttgaactg 1860
acatgaaggg tcatctggcc tctgctccct tctcacccac gctgacctcc tgccgaagga 1920
gcaacgcaac aggagagggg tctgctgagc ctggcgaggg tctgggaggg accaggagga 1980
aggcgtgctc cctgctcgct gtcctggccc tgggggagtg agggagacag acacctggga 2040
gagctgtggg gaaggcactc gcaccgtgct cttgggaagg aaggagacct ggccctgctc 2100
accacggact gggtgcctcg acctcctgaa tccccagaac acaacccccc tgggctgggg 2160
tggtctgggg aaccatcgtg cccccgcctc ccgcctactc ctttttaagc tt 2212

<210> 174
<211> 729
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-015 (UTR Plod1; проколлаген-лизина, 2-оксоглутарат-5-диоксигеназы 1)
<400> 174

ttggccaggc ctgaccctct tggacctttc ttctttgccg acaaccactg cccagcagcc 60
tctgggacct cggggtccca gggaacccag tccagcctcc tggctgttga cttcccattg 120
ctcttggagc caccaatcaa agagattcaa agagattcct gcaggccaga ggcggaacac 180
acctttatgg ctggggctct ccgtggtgtt ctggacccag cccctggaga caccattcac 240
ttttactgct ttgtagtgac tcgtgctctc caacctgtct tcctgaaaaa ccaaggcccc 300
cttcccccac ctcttccatg gggtgagact tgagcagaac aggggcttcc ccaagttgcc 360
cagaaagact gtctgggtga gaagccatgg ccagagcttc tcccaggcac aggtgttgca 420
ccagggactt ctgcttcaag ttttggggta aagacacctg gatcagactc caagggctgc 480
cctgagtctg ggacttctgc ctccatggct ggtcatgaga gcaaaccgta gtcccctgga 540
gacagcgact ccagagaacc tcttgggaga cagaagaggc atctgtgcac agctcgatct 600

tctacttgcc tgtggggagg ggagtgacag gtccacacac cacactgggt caccctgtcc 660
tggatgcctc tgaagagagg gacagaccgt cagaaactgg agagtttcta ttaaaggtca 720
tttaaacca 729

<210> 175
<211> 847
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-016 (UTR Nucb1; нуклеобиндина 1)
<400> 175

tcctccggga ccccagccct caggattcct gatgctccaa ggcgactgat gggcgctgga 60
tgaagtggca cagtcagctt ccctgggggc tggtgtcatg ttgggctcct ggggcggggg 120
cacggcctgg catttcacgc attgctgcca ccccaggtcc acctgtctcc actttcacag 180
cctccaagtc tgtggctctt cccttctgtc ctccgagggg cttgccttct ctcgtgtcca 240
gtgaggtgct cagtgatcgg cttaacttag agaagcccgc cccctcccct tctccgtctg 300
tcccaagagg gtctgctctg agcctgcgtt cctaggtggc tcggcctcag ctgcctgggt 360
tgtggccgcc ctagcatcct gtatgcccac agctactgga atccccgctg ctgctccggg 420
ccaagcttct ggttgattaa tgagggcatg gggtggtccc tcaagacctt cccctacctt 480
ttgtggaacc agtgatgcct caaagacagt gtcccctcca cagctgggtg ccaggggcag 540
gggatcctca gtatagccgg tgaaccctga taccaggagc ctgggcctcc ctgaacccct 600
ggcttccagc catctcatcg ccagcctcct cctggacctc ttggccccca gccccttccc 660
cacacagccc cagaagggtc ccagagctga ccccactcca ggacctaggc ccagcccctc 720
agcctcatct ggagcccctg aagaccagtc ccacccacct ttctggcctc atctgacact 780
gctccgcatc ctgctgtgtg tcctgttcca tgttccggtt ccatccaaat acactttctg 840
gaacaaa 847

<210> 176
<211> 110
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-017 (альфа-глобин)
<400> 176

gctggagcct cggtggccat gcttcttgcc ccttgggcct ccccccagcc cctcctcccc 60
ttcctgcacc cgtacccccg tggtctttga ataaagtctg agtgggcggc 110

<210> 177
<211> 119
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3'UTR-018
<400> 177

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60
ctcctccccc tcctgcaccc gtacccccgt ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 119

<210> 178
<211> 183
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Суперсемейство лиганда фактора некроза опухоли, член 4 изоформа 1 [Homo sapiens]
<400> 178

Met Glu Arg Val Gln Pro Leu Glu Glu Asn Val Gly Asn Ala Ala Arg
1 5 10 15
Pro Arg Phe Glu Arg Asn Lys Leu Leu Leu Val Ala Ser Val Ile Gln
20 25 30
Gly Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Thr Tyr Ile Cys Leu His Phe Ser
35 40 45
Ala Leu Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val
50 55 60
Gln Phe Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln
65 70 75 80
Lys Glu Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn
85 90 95
Cys Asp Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu
100 105 110
Val Asn Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln
115 120 125
Leu Lys Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr
130 135 140
Tyr Lys Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu
145 150 155 160
Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn
165 170 175
Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu
180

<210> 179
<211> 133
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> TNFSF4 изоформа 2 [Homo sapiens]
<400> 179

Met Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe
1 5 10 15
Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu
20 25 30
Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp
35 40 45
Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn
50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp
100 105 110

Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly
115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 180
<211> 198
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> TNFSF4 [Mus musculus]
<400> 180

Met Glu Gly Glu Gly Val Gln Pro Leu Asp Glu Asn Leu Glu Asn Gly
1 5 10 15
Ser Arg Pro Arg Phe Lys Trp Lys Lys Thr Leu Arg Leu Val Val Ser
20 25 30
Gly Ile Lys Gly Ala Gly Met Leu Leu Cys Phe Ile Tyr Val Cys Leu
35 40 45
Gln Leu Ser Ser Ser Pro Ala Lys Asp Pro Pro Ile Gln Arg Leu Arg
50 55 60
Gly Ala Val Thr Arg Cys Glu Asp Gly Gln Leu Phe Ile Ser Ser Tyr
65 70 75 80
Lys Asn Glu Tyr Gln Thr Met Glu Val Gln Asn Asn Ser Val Val Ile
85 90 95
Lys Cys Asp Gly Leu Tyr Ile Ile Tyr Leu Lys Gly Ser Phe Phe Gln
100 105 110
Glu Val Lys Ile Asp Leu His Phe Arg Glu Asp His Asn Pro Ile Ser
115 120 125
Ile Pro Met Leu Asn Asp Gly Arg Arg Ile Val Phe Thr Val Val Ala
130 135 140
Ser Leu Ala Phe Lys Asp Lys Val Tyr Leu Thr Val Asn Ala Pro Asp
145 150 155 160
Thr Leu Cys Glu His Leu Gln Ile Asn Asp Gly Glu Leu Ile Val Val
165 170 175
Gln Leu Thr Pro Gly Tyr Cys Ala Pro Glu Gly Ser Tyr His Ser Thr
180 185 190
Val Asn Gln Val Pro Leu
195

<210> 181
<211> 549
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> TNFSF4, ORF [Homo sapiens]
<400> 181

auggaaaggg uccaaccccu ggaagagaau gugggaaaug cagccaggcc aagauucgag 60
aggaacaagc uauugcuggu ggccucugua auucagggac uggggcugcu ccugugcuuc 120
accuacaucu gccugcacuu cucugcucuu cagguaucac aucgguaucc ucgaauucaa 180
aguaucaaag uacaauuuac cgaauauaag aaggagaaag guuucauccu cacuucccaa 240

aaggaggaug aaaucaugaa ggugcagaac aacucaguca ucaucaacug ugauggguuu 300
uaucucaucu cccugaaggg cuacuucucc caggaaguca acauuagccu ucauuaccag 360
aaggaugagg agccccucuu ccaacugaag aaggucaggu cugucaacuc cuugauggug 420
gccucucuga cuuacaaaga caaagucuac uugaauguga ccacugacaa uaccuccccug 480
gaugacuucc augugaaugg cggagaacug auucuuaucc aucaaaaucc uggugaauuc 540
uguguccuu 549

<210> 182
<211> 3484
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> TNFSF4, транскрипт вариант 1, мРНК, NM_003326
<400> 182

ggcccuggga ccuuugccua uuuucugauu gauaggcuuu guuuugucuu uaccuccuuc 60
uuucugggga aaacuucagu uuuaucgcac guucccccuuu uccauaucuu caucuucccu 120
cuacccagau ugugaagaug gaaagggucc aaccccugga agagaaugug ggaaaugcag 180
ccaggccaag auucgagagg aacaagcuau ugcugguggc cucuguaauu cagggacugg 240
ggcugcuccu gugcuucacc uacaucugcc ugcacuucuc ugcucuucag guaucacauc 300
gguauccucg aauucaaagu aucaaaguac aauuuaccga auauaagaag gagaaagguu 360
ucauccucac uucccaaaag gaggaugaaa ucaugaaggu gcagaacaac ucagucauca 420
ucaacuguga uggguuuuau cucaucuccc ugaagggcua cuucucccag gaagucaaca 480
uuagccuuca uuaccagaag gaugaggagc cccucuucca acugaagaag gucaggucug 540
ucaacuccuu gaugguggcc ucucugacuu acaaagacaa agucuacuug aaugugacca 600
cugacaauac cucccuggau gacuuccaug ugaauggcgg agaacugauu cuuauccauc 660
aaaauccugg ugaauucugu guccuuugag gggcugaugg caauaucuaa aaccaggcac 720
cagcaugaac accaagcugg ggguggacag ggcauggauu cuucauugca agugaaggag 780
ccucccagcu cagccacgug ggaugugaca agaagcagau ccuggcccuc ccgcccccac 840
cccucaggga uauuuaaaac uuauuuuaua uaccaguuaa ucuuauuuau ccuuauauuu 900
ucuaaauugc cuagccguca caccccaaga uugccuugag ccuacuaggc accuuuguga 960
gaaagaaaaa auagaugccu cuucuucaag augcauuguu ucuauugguc aggcaauugu 1020
cauaauaaac uuaugucauu gaaaacggua ccugacuacc auuugcugga aauuugacau 1080
gugugguggca uuaucaaaau gaagaggagc aaggagugaa ggagugggguu uaugaaucug 1140
ccaaaggugg uaugaaccaa ccccuggaag ccaaagcggc cucuccaagg uuaaauugau 1200
ugcaguuugc auauugccua aauuuaaacu uucucauuug gugggggguuc aaaagaagaa 1260
ucagcuugug aaaaaucagg acuugaagag agccgucuaa gaaauaccac gugcuuuuuu 1320
ucuuuaccau uuugcuuucc cagccuccaa acauaguuaa uagaaauuuc ccuucaaaga 1380
acugucuggg gaugugaugc uuugaaaaau cuaaucagug acuuaagaga gauuuucuug 1440
uauacaggga gagugagaua acuuauugug aaggguuagc uuuacuguac aggauagcag 1500
ggaacuggac aucucagggu aaaagucagu acggauuuua auagccuggg gaggaaaaca 1560
cauucuuugc cacagacagg caaagcaaca caugcucauc cuccugccua ugcugagaua 1620
cgcacucagc uccaugucuu guacacacag aaacauugcu gguuucaaga aaugagguga 1680
uccuauuauc aaauucaauc ugaugucaaa uagcacuaag aaguuauugu gccuuaugaa 1740
aaauaaugau cucugucuag aaauaccaua gaccauauau agucucacau ugauaauuga 1800
aacuagaagg gucuauaauc agccuaugcc agggcuucaa uggaauagua uccccuuaug 1860
uuuaguugaa auguccccuu aacuugauau aauguguuau gcuuauggcg cuguggacaa 1920
ucugauuuuu caugucaacu uuccagauga uuuguaacuu cucugugcca aaccuuuuau 1980
aaacauaaau uuuugagaua uguauuuuaa aauuguagca cauguuuccc ugacauuuuc 2040
aauagaggau acaacaucac agaaucuuuc uggaugauuc uguguuauca aggaauugua 2100

cugugcuaca auuaucucua gaaucuccag aaagguggag ggcuguucgc ccuuacacua 2160
aauggucuca guuggauuuu uuuuuccugu uuucuauuuc cucuuaagua caccuucaac 2220
uauauuccca ucccucuauu uuaaucuguu augaaggaag guaaauaaaa augcuaaaua 2280
gaagaaauug uagguaaggu aagaggaauc aaguucugag uggcugccaa ggcacucaca 2340
gaaucauaau cauggcuaaa uauuuaugga gggccuacug uggaccaggc acugggcuaa 2400
auacuuacau uuacaagaau cauucugaga cagauauuca augauaucug gcuucacuac 2460
ucagaagauu gugugugugu uugugugugu gugugugugu guauuucacu uuuuguuauu 2520
gaccauguuc ugcaaaauug caguuacuca gugagugaua uccgaaaaag uaaacguuua 2580
ugacuauagg uaauauuuaa gaaaaugcau gguucauuuu uaaguuugga auuuuuaucu 2640
auauuucuca cagaugugca gugcacaugc aggccuaagu auauguugug uguguuguuu 2700
gucuuugaug ucaugguccc cucucuuagg ugcucacucg cuuugggugc accuggccug 2760
cucuucccau guuggccucu gcaaccacac agggauauuu cugcuaugca ccagccucac 2820
uccaccuucc uuccaucaaa aauaugugug ugugucucag ucccuguaag ucauguccuu 2880
cacagggaga auuaacccuu cgauauacau ggcagaguuu ugugggaaaa gaauugaaug 2940
aaaagucagg agaucagaau uuuaaauuug acuuagccac uaacuagcca uguaaccuug 3000
ggaaagucau uucccauuuc ugggucuugc uuuucuuucu guuaaaugag aggaauguua 3060
aauaucuaac aguuuagaau cuuaugcuua caguguuauc ugugaaugca cauauuaaau 3120
gucuauguuc uuguugcuau gagucaagga guguaaccuu cuccuuuacu auguugaaug 3180
uauuuuuuuc uggacaagcu uacaucuucc ucagccaucu uugugagucc uucaagagca 3240
guuaucaauu guuaguuaga uauuuucuau uuagagaaug cuuaagggau uccaaucccg 3300
auccaaauca uaauuuguuc uuaaguauac ugggcagguc cccuauuuua agucauaauu 3360
uuguauuuag ugcuuuccug gcucucagag aguauuaaua uugauauuaa uaauauaguu 3420
aauaguaaua uugcuauuua cauggaaaca aauaaaagau cucagaauuc acuaaaaaaa 3480
aaaa 3484

<210> 183
<211> 1609
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Mus musculus Tnfsf4, мРНК, NM_009452
<400> 183

auugcuuuuu gucuccuguu cugggaccuu uaucuucuga cccgcaggcu ugacuuugcc 60
cuuauuggcu ccuuuguggu gaagagcagu cuucccccag guucccgcc acagcuguau 120
cuccucugca ccccgacugc agagauggaa ggggaagggg uucaaccccu ggaugagaau 180
cuggaaaacg gaucaaggcc aagauucaag uggaagaaga cgcuaaggcu gguggucucu 240
gggaucaagg gagcagggau gcuucugugc uucaucuaug ucugccugca acucucuucc 300
ucuccggcaa aggacccucc aauccaaaga cucagaggag caguuaccag augugaggau 360
gggcaacuau ucaucagcuc auacaagaau gaguaucaaa cuauggaggu gcagaacaau 420
ucgguuguca ucaagugcga ugggcuuuau aucaucuacc ugaagggcuc cuuuuuccag 480
gaggucaaga uugaccuuca uuuccgggag gaucauaauc ccaucucuau uccaaugcug 540
aacgaugguc gaaggauugu cuucacugug guggccucuu uggcuuucaa agauaaaguu 600
uaccugacug uaaaugcucc ugauacucuc ugcgaacacc uccagauaaa ugauggggag 660
cugauuguug uccagcuaac gccuggauac ugugcuccug aaggaucuua ccacagcacu 720
gugaaccaag uaccacugug aauuccacuc ugagggugga cgggacacag guucuuucuc 780
gagagagaug agugcauccu gcucaugaga ugugacugaa ugcagagccu acccuacuuc 840
cucacucagg gauauuuaaa ucaugucuua cauaacaguu gaccucucau ucccaggauu 900
gccuugagcc ugcuaagagc uguucuggga augaaaaaaa aaauaaaugu cucuucaaga 960
cacauugcuu cugucgguca gaagcucauc guaauaaaca ucugccacug aaaauggcgc 1020

uugauugcua ucuucuagaa uuuugauguu gucaaaagaa agcaaaacau ggaaagggug 1080
guguccaccg gccaguagga gcuggagugc ucucuucaag guuaagguga uagaaguuua 1140
cauguugccu aaaacugucu cucaucucau ggggggcuug gaaagaagau uaccccgugg 1200
aaagcaggac uugaagauga cuguuuaagc aacaaggugc acucuuuucc uggccccuga 1260
auacacauaa aagacaacuu ccuucaaaga acuaccuagg gacuaugaua cccaccaaag 1320
aaccacguca gcgaugcaaa gaaaaccagg agagcuuugu uuauuuugca gaguauacga 1380
gagauuuuac ccugagggcu auuuuuauua uacaggauga gagugaacug gaugucucag 1440
gauaaaggcc aagaaggauu uuucacaguc ugagcaagac uguuuuugua gguucucucu 1500
ccaaaacuuu uagguaaauu uuugauaauu uuaaaauuuu uaguuauauu uuuggaccau 1560
uuucaauaga agauugaaac auuuccagau gguuucauau ccccacaag 1609

<210> 184
<211> 737
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность мРНК: человеческий OX40L с 5'-UTR, 3'-UTR и участком связывания miR-122
<400> 184

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gaaagggucc 60
aaccccugga agagaaugug ggaaaugcag ccaggccaag auucgagagg aacaagcuau 120
ugcugguggc cucuguaauu cagggacugg ggcugcuccu gugcuucacc uacaucugcc 180
ugcacuucuc ugcucuucag guaucacauc gguauccucg aauucaaagu aucaaaguac 240
aauuuaccga auauaagaag gagaaagguu ucauccucac uucccaaaag gaggaugaaa 300
ucaugaaggu gcagaacaac ucagucauca ucaacuguga uggguuuuau cucaucuccc 360
ugaagggcua cuucucccag gaagucaaca uuagccuuca uuaccagaag gaugaggagc 420
cccucuucca acugaagaag gucaggucug ucaacuccuu gaugguggcc ucucugacuu 480
acaaagacaa agucuacuug aaugugacca cugacaauac cucccuggau gacuuccaug 540
ugaauggcgg agaacugauu cuuauccauc aaaauccugg ugaauucugu guccuuugau 600
aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccca cagccccucc 660
uccccuuccu gcacccguac cccccaaaca ccauugucac acuccagugg ucuuugaaua 720
aagucugagu gggcggc 737

<210> 185
<211> 782
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность мРНК: мышиный OX40L с 5'-UTR, 3'-UTR и участком связывания miR-122
<400> 185

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gaaggggaag 60
ggguucaacc ccuggaugag aaucuggaaa acggaucaag gccaagauuc aaguggaaga 120
agacgcuaag gcuggugguc ucugggauca agggagcagg gaugcuucug ugcuucaucu 180
augucugccu gcaacucucu uccucuccgg caaaggaccc uccaauccaa agacucagag 240
gagcaguuac cagaugugag gaugggcaac uauucaucag cucauacaag aaugaguauc 300
aaacuaugga ggugcagaac aauucgguug ucaucaagug cgaugggcuu uauaucaucu 360
accugaaggg cuccuuuuuc caggagguca agauugaccu ucauuuccgg gaggaucaua 420
aucccaucuc uauuccaaug cugaacgaug gucgaaggau ugucuucacu gugguggccu 480
cuuuggcuuu caaagauaaa guuuaccuga cuguaaaugc uccugauacu cucugcgaac 540

accuccagau aaaugauggg gagcugauug uuguccagcu aacgccugga uacugugcuc 600
cugaaggauc uuaccacagc acugugaacc aaguaccacu gugauaauag gcuggagccu 660
cgguggccau gcuucuugcc ccuugggccu ccccccagcc ccuccucccc uuccugcacc 720
cguacccccc aaacaccauu gucacacucc aguggucuuu gaauaaaguc ugaguggggcg 780
gc 782

<210> 186
<211> 549
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированные последовательности человеческого OX40L
<400> 186

atggaaaggg tccaacccct ggaagagaat gtgggaaatg cagccaggcc aagattcgag 60
aggaacaagc tattgctggt ggcctctgta attcagggac tggggctgct cctgtgcttc 120
acctacatct gcctgcactt ctctgctctt caggtatcac atcggtatcc tcgaattcaa 180
agtatcaaag tacaatttac cgaatataag aaggagaaag gtttcatcct cacttcccaa 240
aaggaggatg aaatcatgaa ggtgcagaac aactcagtca tcatcaactg tgatgggttt 300
tatctcatct ccctgaaggg ctacttctcc caggaagtca acattagcct tcattaccag 360
aaggatgagg agcccctctt ccaactgaag aaggtcaggt ctgtcaactc cttgatggtg 420
gcctctctga cttacaaaga caaagtctac ttgaatgtga ccactgacaa tacctccctg 480
gatgacttcc atgtgaatgg cggagaactg attcttatcc atcaaaatcc tggtgaattc 540
tgtgtcctt 549

<210> 187
<211> 594
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированные последовательности мышиного OX40L
<400> 187

atggaagggg aaggggttca acccctggat gagaatctgg aaaacggatc aaggccaaga 60
ttcaagtgga agaagacgct aaggctggtg gtctctggga tcaagggagc agggatgctt 120
ctgtgcttca tctatgtctg cctgcaactc tcttcctctc cggcaaagga ccctccaatc 180
caaagactca gaggagcagt taccagatgt gaggatgggc aactattcat cagctcatac 240
aagaatgagt atcaaactat ggaggtgcag aacaattcgg ttgtcatcaa gtgcgatggg 300
ctttatatca tctacctgaa gggctccttt ttccaggagg tcaagattga ccttcatttc 360
cgggaggatc ataatcccat ctctattcca atgctgaacg atggtcgaag gattgtcttc 420
actgtggtgg cctctttggc tttcaaagat aaagtttacc tgactgtaaa tgctcctgat 480
actctctgcg aacacctcca gataaatgat ggggagctga ttgttgtcca gctaacgcct 540
ggatactgtg ctcctgaagg atcttaccac agcactgtga accaagtacc actg 594

<210> 188
<211> 549
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 1 для ENSP 281834
<400> 188

auggagagag ugcagccccu ggaggagaac gugggcaacg ccgccagacc cagauucgag 60
agaaacaagc ugcugcuggu ggccagcgug auccagggcc ugggccugcu gcugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cagcgcccug caggugagcc acagauaccc cagaauccag 180
agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag 240
aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc 300
uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc caggagguga acaucagccu gcacuaccag 360
aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug 420
gccagccuga ccuacaagga caagguguac cugaacguga ccaccgacaa caccagccug 480
gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc 540
ugcgugcug 549

<210> 189
<211> 549
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 2 для ENSP 281834
<400> 189
auggagcgug ugcagccucu ugaggagaau gugggaaaug cagcccggcc ucgauucgaa 60
cguaauaaac uccugcucgu ggccuccgug auccaggguc ucgguuuauu gcuguguuuu 120
accuauauau gcuuacacuu uagugcauua caggucucac accgguaccc ucgcauucag 180
ucuauaaaag ugcaguuuac cgaguauaag aaggagaaag guuuuauacu gacuucucag 240
aaagaggacg agaucaugaa ggugcagaau aauagcguca uuaucaacug cgauggauuc 300
uaucuaauuu cccuaaaggg guacuucagc caggagguca auauaucacu gcacuaucaa 360
aaggacgagg agccccuguu ucaacugaag aaagugcgau caguuaacuc ucugaugguu 420
gccucucuga ccuauaagga caaagucuac uugaacguga caacugacaa caccucacug 480
gaugacuuuc augugaaugg gggggaacug auucuuaucc aucagaaucc aggagaauuc 540
ugugugcuc 549

<210> 190
<211> 549
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 3 для ENSP 281834
<400> 190
auggagcggg ugcagccccu ggaggagaau gugggcaaug cugcccggcc cagguuugaa 60
agaaacaagc ugcugcuggu ggccagcguc auccagggcc ugggccugcu gcugugcuuc 120
accuacaucu gccugcacuu cagcgcccug caggugagcc accgcuaccc ccgcauccag 180
agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag 240
aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc 300
uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc caggagguga acaucagccu gcacuaccag 360
aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug 420
gccagccuga ccuacaagga caagguguac cugaauguga ccacagacaa caccagccug 480
gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug auccugaucc accagaaccc uggagaguuc 540
ugugugcug 549

<210> 191
<211> 549
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 4 для ENSP 281834

<400> 191
auggagcggg ugcagccccu ggaggagaac gugggcaacg ccgcccgccc gcguuuugag 60
cgaaauaagu uacugcuugu ugcaucugug auacaggggu uggguuuacu ucuuugcuuu 120
acauauauuu gucuccacuu uagugcgcuu cagguauccc aucgguaccc gcgcauccag 180
ucaaucaagg uccaguucac ugaauauaaa aaggagaaag gauucauucu gacuucacaa 240
aaagaggacg aaaucaugaa agugcagaac aacucuguaa uuauaaacug cgauggguuc 300
uaucugauca gucugaaggg auauuuuagc caggaaguaa auauuucacu acauuaucag 360
aaggacgaag aaccacuuuu ucaacugaag aaaguccggu ccgugaacuc ccugaugguu 420
gcuagccuua ccuacaagga uaaagucuau uuaaacguca caacagauaa cacuagccuc 480
gacgauuucc augugaacgg aggugaacug auauugaucc aucaaaaccc cggcgaguuc 540
ugcguuuua 549
<210> 192
<211> 549
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 5 для ENSP 281834
<400> 192
auggagcggg uccagccccu cgaggagaac guugguaaug ccgcacgucc cagguuugaa 60
cgcaacaagc ugcuguuggu ggccagcguc auucaggggc ugggguuuguu gcugugcuuc 120
acuuacaucu gucugcauuu uagugcacuc cagguguccc accgcuaccc ccguauccaa 180
uccauuaaag uccaauuuac cgaauacaaa aaagagaagg guuucauucu uaccucccag 240
aaggaggaug aaauuuaugaa ggugcagaac aauucuguua ucaucaacug ugacggauuc 300
uaucugauuu cacugaaggg auacuuuucc caggagguga acaucagucu gcauuaucag 360
aaggacgaag aaccgcuuuu ucaacugaag aagguuagga gugugaacuc cuuaauggua 420
gccagccuga cauauaagga caagguauau cugaacguca ccacugauaa caccucuuua 480
gacgauuuuc auguaaaugg gggagaauug auacucauuc accagaaucc gggugaguuu 540
uguguucug 549
<210> 193
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 1 для ENSP 356691
<400> 193
auggugagcc acagauaccc cagaauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag 60
aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac 120
aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180
caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag 240
aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300
cugaacguga ccaccgacaa caccagccug gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug 360
auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc ugcgugcug 399
<210> 194
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 2 для ENSP 356691

<400> 194
augguuucuc accguuaccc acggauccag ucuaucaagg uucaguuuac cgaguacaaa 60
aaggaaaaag gguucauccu caccucucag aaagaggacg aaaucaugaa ggugcagaau 120
aacucuguaa ucauuaauug cgacgguuuu uaucugauuu cacugaaggg cuacuuuagu 180
caggaaguua auauuaguuu gcacuaccaa aaggacgagg agccucucuu ccaacuaaaa 240
aagguaagau ccguuaauuc ccuuauggug gccuccuuaa cuuauaagga caagguguau 300
cugaauguga ccacagauaa cacaucccug gacgacuuuc auguaaaugg cggcgaguua 360
auucugauac accagaaccc uggcgaguuc ugcgugcug 399
<210> 195
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 3 для ENSP 356691
<400> 195
auggugagcc accgcuaccc ccgcauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60
aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac 120
aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180
caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag 240
aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300
cugaauguga ccacagacaa caccagccug gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug 360
auccugaucc accagaaccc uggagaguuc ugugugcug 399
<210> 196
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 4 для ENSP 356691
<400> 196
auggugagcc accgguaccc ccggauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaauacaag 60
aaggagaagg guuuuauccu gacgagccag aaggaagacg agauuaugaa gguccaaaac 120
aacucaguca ucauaaacug cgauggauuu uaccugaucu cucugaaagg guacuucucc 180
caggaaguga auauuagcuu gcacuaucaa aaagaugagg agccucuauu ccagcucaag 240
aaggucagaa gcgucaauag ucugaugguc gcaucauuaa ccuauaaaga caaaguauau 300
cuaaauguga cgacagacaa uacaucccuc gaugauuuuc acgucaacgg aggcgaacuc 360
auucugaucc accagaaucc aggggaauuu ugcgugcug 399
<210> 197
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 5 для ENSP 356691
<400> 197
auggucucac accgguaccc ccguauccag aguauuaagg ugcaauucac ggaguauaaa 60
aaagaaaagg gauucauucu gacgucucag aaggaagaug agaucaugaa gguccagaac 120
aauucuguga ucauuaauug cgauggauuu uaucugauuu cacuuaaagg auauuuuucc 180
caggagguua auaucaguuu gcacuaucag aaagacgagg agccauuauu ccagcugaag 240
aaggugagau cagugaauag ccugaugguu gcgucacuga cguauaaaga caaaguuuau 300

cuaaacguua ccacugauaa uacaucccuu gaugauuuuc augugaacgg gggugaacug 360
auccuuauac accagaaccc cggagaguuc ugugugguug 399
<210> 198
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 1 для ENSP 439704
<400> 198
auggugagcc acagauaccc cagaauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag 60
aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac 120
aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180
caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag 240
aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300
cugaacguga ccaccgacaa caccagccug gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug 360
auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc ugcgugcug 399
<210> 199
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 2 для ENSP 439704
<400> 199
auggugucac accgguaccc ucggauccag ucuauuaaag uucaauuuac ggaguacaag 60
aaagaaaaag gcuuuauccu uacaagccaa aaggaagacg agaucaugaa agugcaaaac 120
aacaguguga uuauaaauug ugauggcuuc uaccuuauua gucugaaggg cuacuuuagu 180
caggaaguca auauuagccu acacuaccag aaagacgagg agccccucuu ucaacugaaa 240
aaggugcgcu ccgugaauuc guugaugguc gccucucuga ccuacaaaga uaagguguau 300
cuuaacguua cuaccgacaa uacuagucug gacgacuuuc acgucaacgg aggcgaacuu 360
auucugaucc accagaaccc cggcgaauuc ugcgugcug 399
<210> 200
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 3 для ENSP 439704
<400> 200
auggugagcc accgcuaccc ccgcauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60
aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac 120
aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180
caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag 240
aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300
cugaauguga ccacagacaa caccagccug gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug 360
auccugaucc accagaaccc uggagaguuc ugugugcug 399
<210> 201
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 4 для ENSP 439704
<400> 201
auggugagcc accgguaccc ccggauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60
aaggagaagg gauuuauucu cacaagucag aaagaagaug agaucaugaa gguucagaac 120
aacucaguca uuauuaauug cgacggauuc uaucucauua gccucaaagg cuauuucagc 180
caggagguca auaucagccu gcacuaccag aaggaugagg aaccucucuu ucagcugaaa 240
aaaguccgcu cugugaauuc ccucaugguc gcuuucccuga ccuacaagga uaaaguuuau 300
uugaacguua caacagauaa uacaucgcug gacgacuucc augugaaugg uggcgaacua 360
auucuaauac accaaaaucc aggcgaauuu uguguccuu 399
<210> 202
<211> 399
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Кодон-оптимизированная последовательность 5 для ENSP 439704
<400> 202
augguauccc auagauaccc acguauucaa agcauuaagg ugcaguucac agaguacaaa 60
aaggagaagg guuucauacu gacgucacag aaggaggacg agauaaugaa ggugcagaau 120
aauaguguga ucaucaauug ugauggauuc uauuugauca gccucaaagg uuauuucuca 180
caggaaguca acauuucccu gcacuaccag aaggacgaag agccuuuguu ucagcugaag 240
aaggugcgcu cagugaacag uuugauggua gccucccuaa cuuauaaaga uaaaguuuau 300
cugaacguga caaccgauaa cacaucccug gacgacuuuc acgucaaugg aggugaguua 360
auccugaucc aucagaaucc cggagaauuc ugcguucuu 399
<210> 203
<211> 2
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> GS линкер
<220>
<221> повторяющаяся_единица
<222> (1)..(1)
<223> G может повторяться n раз, где n является 1-100
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(2)
<223> последовательность может повторяться n раз, где n является 1-100
<400> 203
Gly Ser
1
<210> 204
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> GS линкер
<220>

<221> прочие_признаки
<222> (1)..(5)
<223> последовательность может повторяться n раз, где n является 1-5
<400> 204
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 205
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> GS линкер
<400> 205
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 206
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> GS линкер
<400> 206
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 207
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> GS линкер
<400> 207
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 208
<211> 1
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Gly-богатый линкер
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(1)
<223> последовательность может повторяться n раз, где n является 1-100
<400> 208
Gly
1
<210> 209
<211> 5

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (1)..(5)
<223> последовательность может повторяться n раз, где n является 1-100
<400> 209
Glu Ala Ala Ala Lys
1 5
<210> 210
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 210
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 211
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 211
Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 212
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 212
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
<210> 213
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 213
Gly Gly Ser Gly Gly His Met Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 214

<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 214
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 215
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 215
Gly Gly Ser Gly Gly
1 5
<210> 216
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 216
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5
<210> 217
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 217
Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
1 5 10 15
Gly Gly
<210> 218
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 218
Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala
1 5
<210> 219
<211> 5
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 219
Gly Gly Ser Ser Gly
1 5
<210> 220
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 220
Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 221
<211> 12
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 221
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 222
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 222
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 223
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> линкер
<400> 223
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 224
<211> 6
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> мотив сайта рестрикции для Xba1

<400> 224
tctaga 6
<210> 225
<211> 6
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> мотив сайта рестрикции для EcoRI
<400> 225
gaattc 6
<210> 226
<211> 5
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> мотив сайта рестрикции для EcoRII
<400> 226
ccwgg 5
<210> 227
<211> 6
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> мотив сайта рестрикции для HindIII
<400> 227
aagctt 6
<210> 228
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> сайт фермента в РНК-полимеразе T7
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (2)..(5)
<223> n может быть любым нуклеотидом
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (7)..(7)
<223> n может быть любым нуклеотидом
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (10)..(10)
<223> n может быть любым нуклеотидом
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (14)..(14)
<223> n может быть любым нуклеотидом

<220>
<221> прочие_признаки
<222> (16)..(17)
<223> n может быть любым нуклеотидом
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (19)..(19)
<223> n может быть любым нуклеотидом
<400> 228
gnnnnwncrn ctcncnnwnd 20
<210> 229
<211> 4
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> структурный мотив
<400> 229
gggg 4
<210> 230
<211> 4
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> синтетический полинуклеотид
<400> 230
atcg 4
<210> 231
<211> 6
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> синтетический полинуклеотид
<400> 231
atcccg 6
<210> 232
<211> 9
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность Козак
<400> 232
ccrccaugg 9
<210> 233
<211> 6
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> синтетический полинуклеотид

<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(6)
<223> гуаниновые основания могут быть заменены по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 адениновыми нуклеотидами
<400> 233
gggaga 6
<210> 234
<211> 6
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> синтетический полинуклеотид
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(6)
<223> гуаниновые основания могут быть заменены по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 цитозиновыми основаниями
<400> 234
gggaga 6
<210> 235
<211> 6
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> синтетический полинуклеотид
<220>
<221> прочие_признаки
<222> (1)..(6)
<223> гуаниновые основания могут быть заменены по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 тиминами
<400> 235
gggaga 6
<210> 236
<211> 1596
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_002
<400> 236
atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccccctg 60
gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agttggattg gtaccccgac 120
gccccggcg agatggtggt gctgacctgc gacaccccg aggaggacgg catcacctgg 180
accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240
gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480
ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540
agaggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaagatag cgcctgcccc 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatcaga gatatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggagca cccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagagag agaagaaaga tagagtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900
agaaagaacg ccagcatcag cgtgagagcc caagatagat actacagcag cagctggagc 960
gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggcccggcag accctggagt tctacccctg caccagcgag 1140
gagatcgacc acgaagatat caccaaagat aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaac 1260
ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320
tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaagc ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440
caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcagaat cagagccgtg 1560
accatcgaca gagtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 237
<211> 1596
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> hIL12AB_002
<400> 237

augugccacc agcagcuggu gaucagcugg uucagccugg uguuccuggc cagcccccug 60
guggccaucu gggagcugaa gaaggacgug uacguggugg aguuggauug guaccccgac 120
gccccggcg agaugguggu gcugaccugc gacacccccg aggaggacgg caucaccugg 180
acccuggacc agagcagcga ggugcugggc agcggcaaga cccugaccau ccaggugaag 240
gaguucggcg acgccggcca guacaccugc cacaagggcg gcgaggugcu gagccacagc 300
cugcugcugc ugcacaagaa ggaggacggc aucuggagca ccgacauccu gaaggaccag 360
aaggagccca agaacaagac cuuccugaga ugcgaggcca agaacuacag cggcagauuc 420
accugcuggu ggcugaccac caucagcacc gaccugaccu ucagcgugaa gagcagcaga 480
ggcagcagcg acccccaggg cgugaccugc ggcgccgcca cccugagcgc cgagagagug 540
agaggcgaca acaaggagua cgaguacagc guggagugcc aggaagauag cgccugcccc 600
gccgccgagg agagccugcc caucgaggug augguggacg ccgugcacaa gcugaaguac 660
gagaacuaca ccagcagcuu cuucaucaga gauaucauca agcccgaccc ccccaagaac 720
cugcagcuga agccccugaa gaacagccgg cagguggagg ugagcuggga guaccccgac 780
accuggagca ccccccacag cuacuucagc cugaccuucu gcgugcaggu gcagggcaag 840
agcaagagag agaagaaaga uagaguguuc accgacaaga ccagcgccac cgugaucugc 900
agaaagaacg ccagcaucag cgugagagcc caagauagau acuacagcag cagcuggagc 960
gagugggcca gcgugcccug cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa ccugcccgug 1020
gccacccccg accccggcau guuccccugc cugcaccaca gccagaaccu gcugagagcc 1080
gugagcaaca ugcugcagaa ggcccggcag acccuggagu ucuaccccug caccagcgag 1140
gagaucgacc acgaagauau caccaaagau aagaccagca ccguggaggc cugccugccc 1200

cuggagcuga ccaagaacga gagcugccug aacagcagag agaccagcuu caucaccaac 1260
ggcagcugcc uggccagcag aaagaccagc uucaugaugg cccugugccu gagcagcauc 1320
uacgaggacc ugaagaugua ccagguggag uucaagacca ugaacgccaa gcugcugaug 1380
gaccccaagc ggcagaucuu ccuggaccag aacaugcugg ccgugaucga cgagcugaug 1440
caggcccuga acuucaacag cgagaccgug ccccagaaga gcagccugga ggagcccgac 1500
uucuacaaga ccaagaucaa gcugugcauc cugcugcacg ccuucagaau cagagccgug 1560
accaucgaca gagugaugag cuaccugaac gccagc 1596

<210> 238
<211> 138
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3UTR-018 + miR-122-5p участок связывания
<400> 238
uaauaggcug gagccucggu ggccaugcuu cuugccccuu gggccucccc ccagccccuc 60
cuccccuucc ugcacccgua ccccccaaac accauuguca cacuccagug gucuuugaau 120
aaagucugag ugggcggc 138

<210> 239
<211> 138
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3UTR-018 + miR-122-3p участок связывания
<400> 239
uaauaggcug gagccucggu ggccaugcuu cuugccccuu gggccucccc ccagccccuc 60
cuccccuucc ugcacccgua cccccuauuu agugugauaa uggcguugug gucuuugaau 120
aaagucugag ugggcggc 138

<210> 240
<211> 141
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> 3UTR-019 + miR-122 участок связывания
<400> 240
ugauaaauagg cuggagccuc gguggccaug cuucuugccc cuugggccuc cccccagccc 60
cuccucccccu uccugcaccc guacccccca aacaccauug ucacacucca gugguucuuug 120
aauaaagucu gagugggcgg c 141

<210> 241
<211> 1817
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> mIL12_miR122
<400> 241
gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug uguccucaga 60
agcuaaccau cuccugguuu gccaucguuu ugcuggugc uccacucaug gccaugugg 120
agcuggagaa agacguuuau guuguagagg uggacuggac ucccgaugcc ccuggagaaa 180
cagugaaccu caccugugac acgccugaag aagaugacau caccuggacc ucagaccaga 240

gacauggagu cauaggcucu ggaaagaccc ugaccaucac ugucaaagag uuccuagaug 300
cuggccagua caccugccac aaaggaggcg agacucugag ccacucacau cugcugcucc 360
acaagaagga aaauggaauu ugguccacug aaauuuuaaa aaauuucaaa aacaagacuu 420
uccugaagug ugaagcacca aauuacuccg gacgguucac gugcucaugg cuggugcaaa 480
gaaacaugga cuugaaguuc aacaucaaga gcaguagcag uuccccugac ucucgggcag 540
ugacaugugg aauggcgucu cugucugcag agaaggucac acuggaccaa agggacuaug 600
agaaguauuc aguguccugc caggaggaug ucaccugccc aacugccgag gagacccugc 660
ccauugaacu ggcguuggaa gcacggcagc agaauaaaua ugagaacuac agcaccagcu 720
ucuucaucag ggacaucauc aaaccagacc cgcccaagaa cuugcagaug aagccuuuga 780
agaacucaca gguggagguc agcugggagu acccugacuc cuggagcacu ccccauuccu 840
acuucucccu caaguucuuu guucgaaucc agcgcaagaa agaaaagaug aaggagacag 900
aggaggggug uaaccagaaa ggugcguucc ucguagagaa gacaucuacc gaaguccaau 960
gcaaaggcgg gaaugucugc gugcaagcuc aggaucgcua uuacaauucc ucaugcagca 1020
agugggcaug uguucccugc aggguccgau ccggaggcgg agggagcgga ggcggaggga 1080
gcggaggcgg agggagcagg gucauuccag ucucuggacc ugccaggugu cuuagccagu 1140
cccgaaaccu gcugaagacc acagaugaca uggugaagac ggccagagaa aaacugaaac 1200
auuauuccug cacugcugaa gacaucgauc augaagacau cacacgggac caaaccagca 1260
cauugaagac cuguuuacca cuggaacuac acaagaacga gaguugccug gcuacuagag 1320
agacuucuuc cacaacaaga gggagcugcc ugcccccaca gaagacgucu uugaugauga 1380
cccugugccu ugguagcauc uaugaggacu ugaagaugua ccagacagag uuccaggcca 1440
ucaacgcagc acuucagaau cacaaccauc agcagaucau uuuagacaag ggcaugcugg 1500
uggccaucga ugagcugaug cagucucuga aucauaaugg cgagacucug cgccagaaac 1560
cuccuguggg agaagcagac ccuuacagag ugaaaaugaa gcucugcauc cugcuucacg 1620
ccuucagcac ccgcgucgug accaucaaca gggugauggg cuaucugagc uccgccugau 1680
aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccca cagccccucc 1740
uccccuuccu gcacccguac cccccaaaca ccauugucac acuccagugg ucuuugaaua 1800
aagucugagu gggcggc 1817

<210> 242
<211> 1795
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> IL12 без miR (мышиный)
<400> 242

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug uguccucaga 60
agcuaaccau cuccugguuu gccaucguuu ugcuggugcuc uccacucaug gccaugugggg 120
agcuggagaa agacguuuau guuguagagg uggacuggac ucccgaugcc ccuggagaaa 180
cagugaaccu caccugugac acgccugaag aagaugacau caccuggacc ucagaccaga 240
gacauggagu cauaggcucu ggaaagaccc ugaccaucac ugucaaagag uuccuagaug 300
cuggccagua caccugccac aaaggaggcg agacucugag ccacucacau cugcugcucc 360
acaagaagga aaauggaauu ugguccacug aaauuuuaaa aaauuucaaa aacaagacuu 420
uccugaagug ugaagcacca aauuacuccg gacgguucac gugcucaugg cuggugcaaa 480
gaaacaugga cuugaaguuc aacaucaaga gcaguagcag uuccccugac ucucgggcag 540
ugacaugugg aauggcgucu cugucugcag agaaggucac acuggaccaa agggacuaug 600
agaaguauuc aguguccugc caggaggaug ucaccugccc aacugccgag gagacccugc 660
ccauugaacu ggcguuggaa gcacggcagc agaauaaaua ugagaacuac agcaccagcu 720
ucuucaucag ggacaucauc aaaccagacc cgcccaagaa cuugcagaug aagccuuuga 780
agaacucaca gguggagguc agcugggagu acccugacuc cuggagcacu ccccauuccu 840

acuucucccu caaguucuuu guucgaaucc agcgcaagaa agaaaagaug aaggagacag 900
aggaggggug uaaccagaaa ggugcguucc ucguagagaa gacaucuacc gaaguccaau 960
gcaaaggcgg gaaugucugc gugcaagcuc aggaucgcua uuacaauucc ucaugcagca 1020
agugggcaug uguucccugc aggguccgau ccggaggcgg agggagcgga ggcggaggga 1080
gcggaggcgg agggagcagg gucauuccag ucucuggacc ugccaggugu cuuagccagu 1140
cccgaaaccu gcugaagacc acagaugaca uggugaagac ggccagagaa aaacugaaac 1200
auuauuccug cacugcugaa gacaucgauc augaagacau cacacgggac caaaccagca 1260
cauugaagac cuguuuacca cuggaacuac acaagaacga gaguugccug gcuacuagag 1320
agacuucuuc cacaacaaga gggagcugcc ugcccccaca gaagacgucu uugaugauga 1380
cccugugccu ugguagcauc uaugaggacu ugaagaugua ccagacagag uuccaggcca 1440
ucaacgcagc acuucagaau cacaaccauc agcagaucau uuuagacaag ggcaugcugg 1500
uggccaucga ugagcugaug cagucucuga aucauaaugg cgagacucug cgccagaaac 1560
cuccuguggg agaagcagac ccuuacagag ugaaaaugaa gcucugcauc cugcuucacg 1620
ccuucagcac ccgcgucgug accaucaaca gggugauggg cuaucugagc uccgccugau 1680
aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccca cagccccucc 1740
uccccuuccu gcacccguac ccccgugguc uuugaauaaa gucugagugg gcggc 1795

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту внутрь опухоли эффективного количества липидной наночастицы (ЛНЧ), включающей матричную РНК (мРНК), кодирующую полипептид IL-12, где указанная мРНК включает открытую рамку считывания ("ORF"), кодирующую человеческий полипептид субъединицы p40 интерлейкина 12 ("IL12B"), слитый непосредственно или с помощью линкера с человеческим полипептидом субъединицы p35 интерлейкина 12 ("IL12A"), где указанная липидная наночастица содержит ионизируемый аминолипид, фосфолипид, стерин и ПЭГ-модифицированный липид.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества композиции, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или эффективного количества композиции, включающей полипептид ингибитора контрольной точки.

3. Способ по п.2, где полипептид ингибитора контрольной точки ингибирует PD-1, PD-L1, CTLA-4 или их комбинацию.

4. Способ по п.2 или 3, где полипептид ингибитора контрольной точки включает антитело.

5. Способ по п.4, где антитело является антителом против CTLA-4 или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связывают CTLA-4, антителом против PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связывают PD-1, антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфично связывают PD-L1, и их комбинацией.

6. Способ по п.5, где антителом против PD-L1 является атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб.

7. Способ по п.5, где антителом против CTLA-4 является тремелимумаб или ипилимумаб.

8. Способ по п.5, где антителом против PD-1 является ниволумаб или пембролизумаб.

9. Способ по любому из пп.1-8, где введение ЛНЧ активирует Т-клетки у субъекта.

10. Способ по п.9, где активация Т-клеток включает индукцию пролиферации Т-клеток.

11. Способ по любому из пп.9, 10, где активация Т-клеток включает индукцию

инфильтрации Т-клеток в опухоль или увеличение количества инфильтрирующих опухоль Т-клеток.

12. Способ по любому из пп.9-11, где активация Т-клеток включает индукцию ответа Т-клеток памяти.

13. Способ по любому из пп.9-12, где активированные Т-клетки включают $CD4^+$ Т-клетки, $CD8^+$ Т-клетки или и те, и другие.

14. Способ по любому из пп.1-13, где введение ЛНЧ отдельно или в комбинации с композицией, включающей полинуклеотид, включающий ORF, кодирующую полипептид ингибитора контрольной точки, или композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки, увеличивает отношения эффекторных к супрессорным Т-клеткам в опухоли.

15. Способ по п.14, где отношение эффекторных к супрессорным Т-клеткам является отношением $CD8^+$ Т-клеток к регуляторным Т-клеткам (Трег).

16. Способ по п.15, где отношение CD8+:Трег составляет по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90, по меньшей мере 100, по меньшей мере 110, по меньшей мере 120, по меньшей мере 130, по меньшей мере 140 или по меньшей мере 150.

17. Способ по любому из пп.1-16, где введение ЛНЧ дополнительно увеличивает количество активированных NK-клеток у субъекта.

18. Способ по п.17, где количество активированных NK-клеток увеличено по меньшей мере приблизительно в два раза, по меньшей мере приблизительно в три раза, по меньшей мере приблизительно в четыре раза, по меньшей мере приблизительно в пять раз, по меньшей мере приблизительно в шесть раз, по меньшей мере приблизительно в семь раз, по меньшей мере приблизительно в восемь раз, по меньшей мере приблизительно в девять раз или по меньшей мере приблизительно в десять раз.

19. Способ по любому из пп.17, 18, где повышенные активированные NK-клетки сохраняются в течение по меньшей мере приблизительно одного дня, по меньшей мере приблизительно двух дней, по меньшей мере приблизительно трех дней, по меньшей мере приблизительно четырех дней, по меньшей мере приблизительно пяти дней, по меньшей мере приблизительно шести дней, по меньшей мере приблизительно семи дней, по меньшей мере приблизительно восьми дней, по меньшей мере приблизительно девяти дней, по меньшей мере приблизительно десяти дней, по меньшей мере приблизительно 11 дней, по меньшей мере приблизительно 12 дней, по меньшей мере приблизительно 13 дней или по меньшей мере приблизительно 14 дней.

20. Способ по любому из пп.1-19, где введение ЛНЧ повышает перекрестно-презентирующие дендритные клетки в опухоли субъекта.

21. Способ по п.20, где перекрестно-презентирующие дендритные клетки являются $CD103^+$ клетками.

22. Способ по любому из пп.1-21, где введение ЛНЧ уменьшает размер дистальной опухоли или ингибирует рост дистальной опухоли у субъекта.

23. Способ по любому из пп.1-22, где полипептид IL12B и полипептид IL12A слиты напрямую или с помощью нуклеиновой кислоты, кодирующей линкер.

24. Способ по п.23, где полипептид IL12B расположен на 5'-конце полипептида IL12A или линкера.

25. Способ по п.23, где полипептид IL12A расположен на 5'-конце полипептида IL12B или линкера.

26. Способ по любому из пп.23-25, где полипептид IL12B включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична аминокислотам 23-328 из SEQ ID NO: 48, где аминокислотная последовательность обладает активностью IL12B.

27. Способ по любому из пп.23-26, где полипептид IL12A включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична аминокислотам 336-532 из SEQ ID NO: 48, где аминокислотная последовательность обладает активностью IL12A.

28. Способ по любому из пп.23-27, где мРНК включает нуклеотидную последовательность, кодирующую сигнальный пептид.

29. Способ по п.28, где сигнальный пептид является сигнальным пептидом IL12B.

30. Способ по п.28 или 29, где сигнальный пептид включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична аминокислотам 1-22 из SEQ ID NO: 48.

31. Способ по любому из пп.23-30, где ORF кодирует полипептид IL12B, функционально связанный через линкер с указанным полипептидом IL12A.

32. Способ по любому из пп.23-31, где ORF кодирует сигнальный пептид IL12B, указанный полипептид IL12B, линкер и указанный полипептид IL12A.

33. Способ по любому из пп.23-32, где линкер включает Gly/Ser линкер.

34. Способ по п.33, где Gly/Ser линкер включает $(G_nS)_m$, где n является 1, 2 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20 и m является 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20.

35. Способ по п.34, где Gly/Ser линкер включает $(G_nS)_m$ и где n является 6 и m является 1.

36. Способ по любому из пп.1-35, где полипептид IL12 включает аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 98% идентична SEQ ID NO: 48.

37. Способ по любому из пп.1-36, где мРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-44, 236 и 237.

38. Способ по любому из пп.1-37, где мРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 236 или 237.

39. Способ по любому из пп.1-38, где мРНК включает по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид.

40. Способ по п.39, где по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид выбран из группы, состоящей из любого из нуклеозидов, перечисленных в Разделе XI, и их комбинации.

41. Способ по п.39 или 40, где по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид выбран из группы, состоящей из псевдоуридина, N1-метилпсевдоуридина, 5-метилцитозина, 5-метоксиуридина и их комбинации.

42. Способ по любому из пп.39-41, где нуклеозиды в мРНК химически модифицированы по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на

приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95%, по меньшей мере на приблизительно 99% или на приблизительно 100%.

43. Способ по любому из пп.39-42, где химически модифицированные нуклеозиды в мРНК выбраны из группы, состоящей из уридина, аденина, цитозина, гуанина и любой их комбинации.

44. Способ по любому из пп.1-43, где уридиновые нуклеозиды в мРНК химически модифицированы по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95%, по меньшей мере на приблизительно 99% или на приблизительно 100%.

45. Способ по любому из пп.1-44, где аденозиновые нуклеозиды в мРНК химически модифицированы по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95%, по меньшей мере на приблизительно 99% или на приблизительно 100%.

46. Способ по любому из пп.1-45, где цитидиновые нуклеозиды в мРНК химически модифицированы по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95%, по меньшей мере на приблизительно 99% или на приблизительно 100%.

47. Способ по любому из пп.1-46, где гуанозиновые нуклеозиды в мРНК химически модифицированы по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95%, по меньшей мере на приблизительно 99% или на приблизительно 100%.

48. Способ по любому из пп.1-47, где мРНК включает участок связывания мкРНК.

49. Способ по п.48, где участок связывания мкРНК является участком связывания miR-122.

50. Способ по п.48 или 49, где участок связывания мкРНК является участком связывания miR-122-3p или miR-122-5p.

51. Способ по п.49, где участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей

мере на приблизительно 85%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95% или на приблизительно 100% идентична aacgccauua ucacacuaaa ua (SEQ ID NO: 51), где участок связывания мкРНК связывается с miR-122.

52. Способ по п.49, где участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 85%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95% или на приблизительно 100% идентична uggaguguga caaugguguu ug (SEQ ID NO: 53), где участок связывания мкРНК связывается с miR-122.

53. Способ по п.49, где участок связывания мкРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 85%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95% или на приблизительно 100% идентична caaacaccau ugucacacuc ca (SEQ ID NO: 54), где участок связывания мкРНК связывается с miR-122.

54. Способ по любому из пп.39-53, где мРНК включает 5'-нетранслируемую область (UTR).

55. Способ по п.53, где 5'-UTR включает последовательность нуклеиновой кислоты, которая по меньшей мере на приблизительно 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности, перечисленной в Таблице 3.

56. Способ по любому из пп.39-55, где мРНК включает 3'-нетранслируемую область (UTR).

57. Способ по п.56, где 3'-UTR включает последовательность нуклеиновой кислоты, которая по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности, перечисленной в Таблице 4A или 4B.

58. Способ по п.56 или 57, где мРНК включает участок связывания мкРНК в 3'-UTR.

59. Способ по п.58, где мРНК включает нуклеотидную спейсерную последовательность, слитую с участком связывания мкРНК.

60. Способ по п.59, где нуклеотидная спейсерная последовательность включает по меньшей мере приблизительно 10 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 20 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 30 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 40 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 60 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 70 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 80 нуклеотидов, по меньшей мере приблизительно 90 нуклеотидов или по меньшей мере приблизительно 100 нуклеотидов.

61. Способ по любому из пп.39-60, где мРНК включает 5'-концевую кэп-структуру.

62. Способ по п.61, где 5'-концевой кэп-структурой является Cap0, Cap1, ARCA, инозин, N1-метил-гуанозин, 2′фтор-гуанозин, 7-деаза-гуанозин, 8-оксо-гуанозин, 2-амино-гуанозин, LNA-гуанозин, 2-азидогуанозин, Cap2, Cap4, 5'-метилG кэп или их аналог.

63. Способ по любому из пп.1-62, где мРНК включает 3'-полиА-хвост.

64. Способ по любому из пп.1-62, где мРНК включает по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять участков связывания мкРНК.

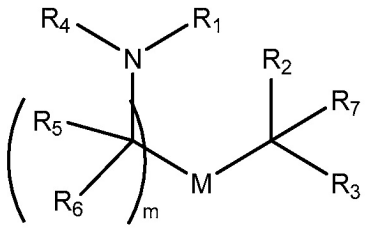
65. Способ по любому из пп.1-64, где мРНК включает кодон-оптимизированную ORF.

66. Способ по любому из пп.1-65, где мРНК является *in vitro* транскрибируемой (IVT) мРНК.

67. Способ по любому из пп.1-66, где липидная наночастица включает липид,

выбранный из группы, состоящей из DLin-DMA, DLin-K-DMA, 98N12-5, C12-200, DLin-MC3-DMA, DLin-KC2-DMA, DODMA, ПМГК, ПЭГ, ПЭГ-DMG, ПЭГилированных липидов, аминоспиртовых липидов, KL22 и их комбинаций.

68. Способ по любому из пп.1-67, где ЛНЧ включает соединение, имеющее формулу (I)



(I),

или его соль или стереоизомер, где

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-20} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и -R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из карбоцикла, гетероцикла, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$ и $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -YR" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

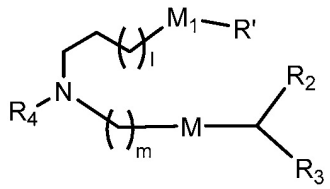
каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13; и

при условии, что в том случае, когда R_4 является $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR или $-CQ(R)_2$, то тогда: (i) Q не является $-N(R)_2$, когда n является 1, 2, 3, 4 или 5, или (ii) Q не является 5, 6 или 7-членным гетероциклоалкилом, когда n является 1 или 2.

69. Способ по п.68, где соединение имеет Формулу (IA)


(IA),

или его соль или стереоизомер, где

l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

m выбрано из 5, 6, 7, 8 и 9;

M_1 является связью или M';

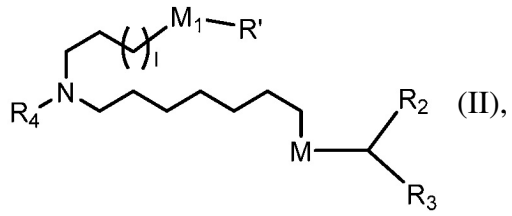
R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $-(CH_2)_nQ$, в котором n является 1, 2, 3, 4 или 5 и Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$ или $-NHC(O)N(R)_2$;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

70. Способ по любому из пп.68, 69, где m является 5, 7 или 9.

71. Способ по п.68, где соединение имеет Формулу (II)


(II),

или его соль или стереоизомер, где

l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

M_1 является связью или M';

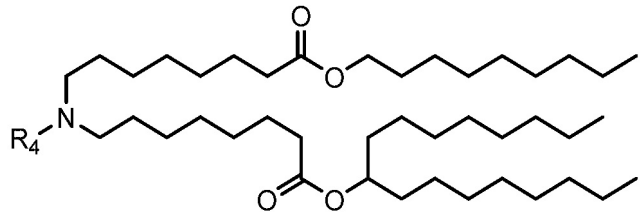
R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $-(CH_2)_nQ$, в котором n является 2, 3 или 4 и Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$ или $-NHC(O)N(R)_2$;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

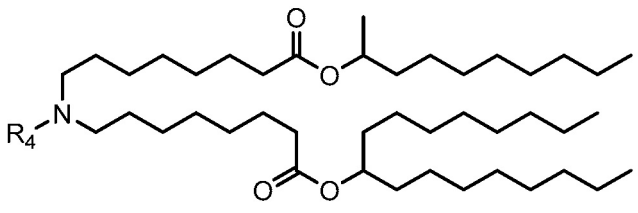
72. Способ по любому из пп.68-71, где соединение выбрано из Соединения 1 — Соединения 147 и их солей и стереоизомеров.

73. Способ по п.68, где соединение имеет Формулу (IIa)


(IIa),

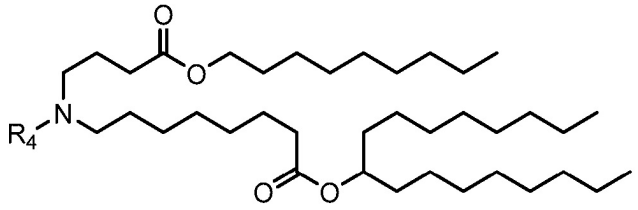
или его соль или стереоизомер.

74. Способ по п.68, где соединение имеет Формулу (IIb)

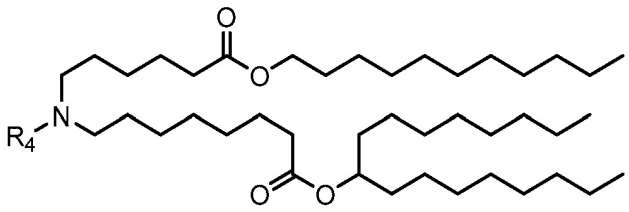

(IIb),

или его соль или стереоизомер.

75. Способ по п.68, где соединение имеет Формулу (IIc) или (IIe):



(IIc),

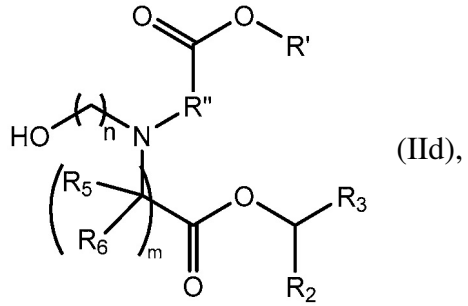


(IIe),

или их соль или стереоизомер.

76. Способ по п.68, где R_4 выбран из $-(CH_2)_nQ$ и $-(CH_2)_nCHQR$, где Q, R и n являются такими, как определено выше в п.67 или 68.

77. Способ по п.68, где соединение имеет Формулу (IId)



(IId),

или его соль или стереоизомер,

где R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_{5-14} алкила и C_{5-14} алкенила, n выбрано из 2, 3 и 4 и R', R", R_5, R_6 и m являются такими, как определено в п.75 или 76.

78. Способ по п.77, где R_2 является C_8 алкилом.

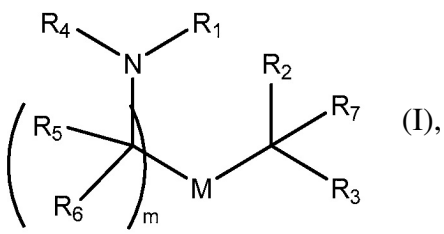
79. Способ по п.77 или 78, где R_3 является C_5 алкилом, C_6 алкилом, C_7 алкилом, C_8 алкилом или C_9 алкилом.

80. Способ по любому из пп.77-79, где m является 5, 7 или 9.

81. Способ по любому из пп.77-80, где каждый R_5 является H.

82. Способ по п.81, где каждый R_6 является H.

83. Способ по любому из пп.1-67, где ЛНЧ включает соединение, имеющее формулу (I)



(I),

или его соль или стереоизомер, где

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, -R*YR", -YR" и

-R"M'R';

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, -R*YR", -YR" и -R*OR", или R_2 и R_3, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$ и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из карбоцикла, гетероцикла, OR, $O(CH_2)_nN(R)_2$, C(O)OR, OC(O)R, CX_3, CX_2H, CXH_2, CN, $N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, N(R)C(O)R, $N(R)S(O)_2R$, $N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR и $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ и каждое n независимо выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -(O)-, -C(S)-, -(S)S-, -(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2H(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, -R*YR", -" и H;

каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

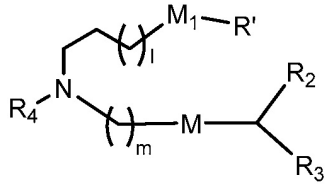
каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо является C_{3-6} карбоциклом;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13; и

при условии, что в том случае, когда R_4 является $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR или $-CQ(R)_2$, то тогда (i) Q не является $-N(R)_2$, когда n является 1, 2, 3, 4 или 5, или (ii) Q не является 5, 6 или 7-членным гетероциклоалкилом, когда n является 1 или 2.

84. Способ по п.83, где ЛНЧ включает соединение Формулы (IA)



(IA)

или его соль или стереоизомер, где

l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

m выбрано из 5, 6, 7, 8 и 9;

M_1 является связью или M';

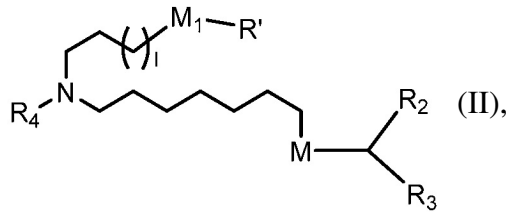
R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $(CH_2)_nQ$, в котором Q является OH, $NHC(S)N(R)_2$ или $-NHC(O)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, гетероарилом или гетероциклоалкилом;

M и M' независимо выбраны из -(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

85. Способ по п.83 или 84, где m является 5, 7 или 9.

86. Способ по п.84 или 85, где соединение имеет Формулу (II)



(II),

или его соль или стереоизомер, где

l выбрано из 1, 2, 3, 4 и 5;

M_1 является связью или M';

R_4 является незамещенным C_{1-3} алкилом или $(CH_2)_nQ$, в котором n является 2, 3 или 4 и Q является OH, $-NHC(S)N(R)_2$ или $NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, гетероарилом или гетероциклоалкилом;

M и M' независимо выбраны из -(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы; и

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

87. Способ по любому из пп.84-86, где M_1 является M'.

88. Способ по п.87, где M и M' независимо являются -C(O)O- или -OC(O)-.

89. Способ по любому из пп.84-88, где l является 1, 3 или 5.

90. Способ по п.83, где соединение выбрано из группы, состоящей из Соединения 1, Соединения 232, их солей и стереоизомеров и их любой комбинации.

91. Способ по любому из пп.1-90, где фосфолипид выбран из группы, состоящей из:
1,2-дилинолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DLPC),
1,2-димиристоил-sn-глицерофосфохолина (DMPC),
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DOPC),
1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DPPC),
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC),
1,2-диундеканоил-sn-глицерофосфохолина (DUPC),
1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (POPC),
1,2-ди-O-октадецинил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0 PC диэфира),
1-олеоил-2-холестерилгемисукциноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (OChemsPC),
1-гексадецил-sn-глицеро-3-фосфохолина (C16 Lyso PC),
1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфохолина,
1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолина,
1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолина,

1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (DOPE),
1,2-дифитаноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (ME 16:0 PE),
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина,
1,2-дилинолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина,
1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина,
1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина,
1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина,
1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-рац-(1-глицерина) натриевой соли (DOPG),
сфингомиелина и их смесей.

92. Способ по любому из пп.1-90, где фосфолипид выбран из группы, состоящей из:
1-миристоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (14:0-16:0 PC, MPPC),
1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (14:0-18:0 PC, MSPC),
1-пальмитоил-2-ацетила-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-02:0 PC),
1-пальмитоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-14:0 PC, PMPC),
1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-18:0 PC, PSPC),
1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-18:1 PC, POPC),
1-пальмитоил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-18:2 PC, PLPC),
1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-20:4 PC),
1-пальмитоил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (14:0-22:6 PC),
1-стеароил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-14:0 PC, SMPC),
1-стеароил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-16:0 PC, SPPC),
1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-18:1 PC, SOPC),
1-стеароил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-18:2 PC),
1-стеароил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-20:4 PC),
1-стеароил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:0-22:6 PC),
1-олеоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:1-14:0 PC, OMPC),
1-олеоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:1-16:0 PC, OPPC),
1-олеоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (18:1-18:0 PC, OSPC),
1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-18:1 PE, POPE),
1-пальмитоил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-18:2 PE),
1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-20:4 PE),
1-пальмитоил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (16:0-22:6 PE),
1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-18:1 PE),
1-стеароил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-18:2 PE),
1-стеароил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-20:4 PE),
1-стеароил-2-докозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (18:0-22:6 PE),
1-олеоил-2-холестерилгемисукциноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (OChemsPC) и их любой комбинации.

93. Способ по любому из пп.1-92, где стерин выбран из группы, состоящей из холестерина, фекостерина, ситостерина, эргостерина, кампестерина, стигмастерина, брассикастерина, томатидина, урсоловой кислоты, альфа-токоферола и их смесей.

94. Способ по любому из пп.1-93, где ПЭГ-модифицированный липид выбран из группы, состоящей из модифицированного ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, модифицированной ПЭГ-фосфатидной кислоты, модифицированного ПЭГ-церамида, модифицированного ПЭГ-диалкиламина, модифицированного ПЭГ-диацилглицерина, модифицированного ПЭГ-диалкилглицерина и их смесей.

95. Способ по любому из пп.1-93, где ионизируемый липид выбран из группы, состоящей из:

3-(дидодециламино)-N1,N1,4-тридодецил-1-пиперазинэтанамина (KL10),

N1-[2-(дидодециламино)этил]-N1,N4,N4-тридодецил-1,4-пиперазиндиэтанамина (KL22),

14,25-дитридецил-15,18,21,24-тетрааза-октатриаконтана (KL25),

1,2-дилинолеилокси-N,N-диметиламинопропана (DLin-DMA),

2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил-[1,3]-диоксолана (DLin-K-DMA),

гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)-бутаноата (DLin-MC3-DMA),

2,2-дилинолеил-4-(2-диметиламиноэтил)-[1,3]-диоксолана (DLin-KC2-DMA),

1,2-диолеилокси-N,N-диметиламинопропана (DODMA),

2-({8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амина (Октил-CLinDMA),

(2R)-2-({8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амина (Октил-CLinDMA (2R)) и

(2S)-2-({8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил}окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амина (Октил-CLinDMA (2S)).

96. Способ по любому из пп.1-95, где ЛНЧ изготовлена в форме для доставки *in vivo*.

97. Способ по любому из пп.1-96, где ЛНЧ вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутрисуставно, внутрисиновиально, внутригрудинно, интратекально, внутрипеченочно, внутриочагово, интракраниально, интравентрикулярно, перорально, в спрее для ингаляции, наружно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара.

98. Способ по любому из пп.1-97, где введение лечит рак.

99. Способ по п.98, где рак выбран из группы, состоящей из рака коры надпочечников, распространенного рака, рака анального канала, апластической анемии, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, костного метастаза, опухолей головного мозга, рака головного мозга, рака молочной железы, детского рака, рака неизвестного первичного происхождения, болезни Кастлемана, рака шейки матки, рака толстой/прямой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, опухолей семейства саркомы Юинга, глазного рака, рака желчного пузыря, желудочно-кишечных карциноидных опухолей, желудочно-кишечных стромальных опухолей, гестационной трофобластической болезни, болезни Ходжкина, саркомы Капоши, почечно-клеточного рака, рака гортани и гипофарингеального рака, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, карциноидной опухоли легкого, лимфомы кожи, злокачественной мезотелиомы, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, рака полости рта и ротоглотки, остеосаркомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака полового члена, опухолей гипофиза, рака предстательной железы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнной железы, саркомы мягких тканей у взрослых, базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, меланомы, рака тонкой кишки, рака желудка, рака яичка, рака горла, рака тимуса, рака щитовидной железы, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухоли Вильмса, вторичных раковых опухолей, вызванных лечением рака и их любой комбинации.

100. Способ по любому из пп.1-99, где ЛНЧ вводят с помощью устройства,

включающего насос, пластырь, резервуар лекарственного средства, короткоигольное устройство, одноигольное устройство, многоигольное устройство, микроигольное устройство, устройство безыгольного впрыскивания, баллистическое устройство доставки порошка/частиц, катетер, трубку, криозонд, канюлю, микроканюлю или устройства, использующие тепло, радиочастотную энергию, электрический ток или их любую комбинацию.

101. Способ по любому из пп.1-100, где эффективное количество составляет от приблизительно 0,10 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг.

102. Способ по любому из пп.1-101, где субъект является человеком.

103. Липидная наночастица для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающая мРНК, кодирующую человеческий полипептид IL12, где указанная мРНК включает ORF, кодирующую человеческий полипептид IL12B, функционально связанный с человеческим полипептидом IL12A, где указанная липидная наночастица содержит ионизируемый аминолипид, фосфолипид, стерин и ПЭГ-модифицированный липид.

104. Липидная наночастица по п.103, где полипептид IL12B функционально связан с полипептидом IL12A пептидным линкером.

105. Липидная наночастица по п.103 или 104, где полипептид IL12B расположен на 5'-конце полипептида IL12A или пептидного линкера.

106. Липидная наночастица по п.103 или 104, где полипептид IL12A расположен на 5'-конце полипептида IL12B или пептидного линкера.

107. Липидная наночастица по любому из пп.103-106, где пептидный линкер включает Gly/Ser линкер.

108. Липидная наночастица по п.107, где Gly/Ser линкер включает $(G_nS)_m$, где n является 1, 2 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20 и m является 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20.

109. Липидная наночастица по п.108, где Gly/Ser линкер включает $(G_nS)_m$ и где n является 6 и m является 1.

110. Липидная наночастица по любому из пп.103-109, где ORF кодирует сигнальный пептид.

111. Липидная наночастица по п.110, где сигнальный пептид является человеческим сигнальным пептидом IL12B.

112. Липидная наночастица по любому из пп.103-111, где человеческий полипептид IL12B включает аминокислотную последовательность, представленную аминокислотами 23-328 из SEQ ID NO: 48.

113. Липидная наночастица по любому из пп.103-112, где человеческий полипептид IL12A включает аминокислотную последовательность, представленную аминокислотами 336-532 из SEQ ID NO: 48.

114. Липидная наночастица по любому из пп.103-113, где человеческий сигнальный пептид IL12B включает аминокислотную последовательность, представленную аминокислотами 1-22 из SEQ ID NO: 48.

115. Липидная наночастица по любому из пп.103-114, где человеческий полипептид IL12 включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 48.

116. Липидная наночастица по любому из пп.103-115, где мРНК включает участок связывания мкРНК.

117. Липидная наночастица по п.116, где участок связывания мкРНК является участком связывания miR-122.

118. Липидная наночастица по п.117, где участок связывания мкРНК является участком связывания miR-122-3p или miR-122-5p.

119. Липидная наночастица по п.118, где участок связывания мкРНК является участком связывания miR-122-5p, включающим последовательность, представленную в SEQ ID NO: 54.

120. Липидная наночастица по любому из пп.103-119, где мРНК включает 3'-UTR.

121. Липидная наночастица по п.120, где 3'-UTR включают последовательность, представленную в SEQ ID NO: 240.

122. Липидная наночастица по п.120 или 121, где участок связывания мкРНК расположен в 3'-UTR.

123. Липидная наночастица по п.122, где мРНК включает 5'-UTR.

124. Липидная наночастица по п.123, где 5'-UTR включают последовательность, представленную в SEQ ID NO: 39.

125. Липидная наночастица по любому из пп.103-124, где мРНК включает 5'-концевую кэп-структуру.

126. Липидная наночастица по п.125, где 5'-концевой кэп-структурой является Cap0, Cap1, ARCA, инозин, N1-метил-гуанозин, 2′фтор-гуанозин, 7-деаза-гуанозин, 8-оксо-гуанозин, 2-амино-гуанозин, LNA-гуанозин, 2-азидогуанозин, Cap2, Cap4, 5'-метилG-кэп или их аналог.

127. Липидная наночастица по любому из пп.103-126, где мРНК включает 3'-полиА-хвост.

128. Липидная наночастица по п.103, где мРНК включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6.

129. Липидная наночастица по п.103, где мРНК включает нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 236 или 237 или включает нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 236 или 237.

130. Липидная наночастица по любому из пп.103-129, где мРНК включает ORF, включающую по меньшей мере один модифицированный нуклеозид.

131. Липидная наночастица по п.130, где по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид выбран из группы, состоящей из псевдоуридина, N1-метилпсевдоуридина, 5-метилцитозина, 5-метоксиуридина и их комбинации.

132. Липидная наночастица по п.131, где по меньшей мере один химически модифицированный нуклеозид является N1-метилпсевдоуридином.

133. Липидная наночастица по любому из пп.103-132, где липидная наночастица включает молярное отношение приблизительно 20-60% ионизируемого аминолипида : 5-25% фосфолипида : 25-55% стерина и 0,5-15% ПЭГ-модифицированного липида.

134. Липидная наночастица по любому из пп.103-133, где ионизируемый аминолипид является Соединением 18.

135. Применение липидной наночастицы по любому из пп.103-134 в производстве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли у индивида, где лекарственное средство включает липидную наночастицу и необязательный фармацевтически приемлемый носитель и где лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки и необязательный фармацевтически приемлемый носитель.

136. Набор для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом индивида, включающий лекарственное средство, включающее липидную наночастицу по любому

из пп.103-134 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, и вкладыш в упаковку, включающий инструкции по применению лекарственного средства отдельно или в комбинации с композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки и необязательный фармацевтически приемлемый носитель.

137. Набор по п.136, где набор дополнительно включает вкладыш в упаковку, включающий инструкции по применению первого лекарственного средства и второго лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли у индивида.

138. Композиция для лечения злокачественной опухоли у индивида, включающая эффективное количество липидной наночастицы по любому из пп.103-134 и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, где лечение включает введение указанной липидной наночастицы в комбинации со второй композицией, где вторая композиция включает полипептид ингибитора контрольной точки и необязательный фармацевтически приемлемый носитель.

139. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающая эффективное количество липидной наночастицы по любому из пп.103-134 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

140. Фармацевтическая композиция по п.139, где липидная наночастица изготовлена в форме для внутриопухолевого введения.

141. Набор для лечения злокачественной опухоли у индивида, включающий контейнер, включающий фармацевтическую композицию по п.139 или 140, и вкладыш в упаковку, включающий инструкции по применению фармацевтической композиции.

142. Набор по п.141, где вкладыш в упаковку дополнительно включает инструкции по применению фармацевтической композиции в комбинации с композицией, включающей полипептид ингибитора контрольной точки и необязательный фармацевтически приемлемый носитель, для лечения злокачественной опухоли у индивида.

1

ФИГ.1

(1) IL12B дикого типа без сигнальной последовательности (IL12B), аминокислоты (SEQ ID NO:1):

IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV
LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTC
GAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK
PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS
WSEWASVPCS

(2) IL12B дикого типа без сигнальной последовательности (IL12B), нуклеиновые кислоты (SEQ ID NO:2):

ATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGT
CCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTG
GCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTT
CTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAA
AGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGA
CGACAATCAGTACTGATTTGACATTCACTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGC
GGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGA
GGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGT
ATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAG
CCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTT
CTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGA
CCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCT
TGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGT

(3) IL12A дикого типа без сигнального пептида, аминокислоты (SEQ ID NO:3):

RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESC
LNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQAL
NFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

(4) IL12A дикого типа без сигнального пептида, нуклеиновые кислоты (SEQ ID NO:4):

AGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCC
GTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAA
GATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTA
AATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTG
TGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATG
GATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTC
AACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTTTATAAAACTAAAATCAAGCTCTGCATA
CTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCC

(5) Сигнальный пептид IL12B дикого типа, аминокислоты (SEQ ID NO:45):

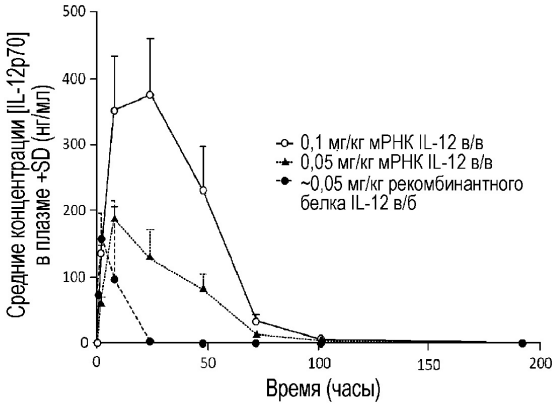
MCHQQLVISWFSLVFLASPLVA

(6) Сигнальный пептид IL12B дикого типа, нуклеиновые кислоты (SEQ ID NO:46):

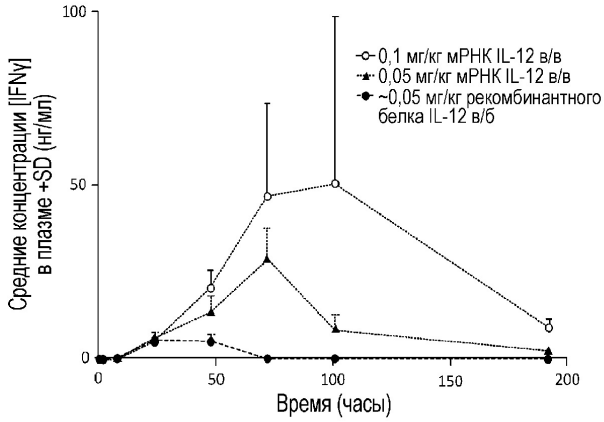
ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCC

2

ФИГ.2А Уровни IL12



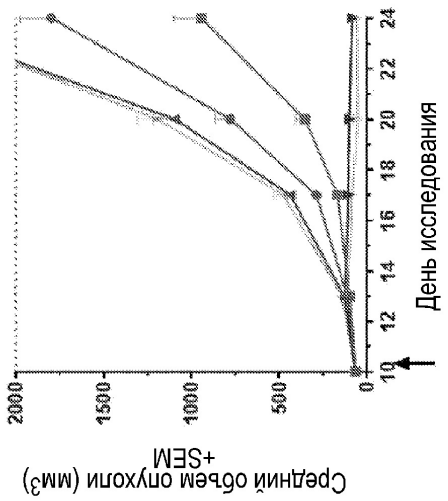
ФИГ.2В Уровни IFNγ



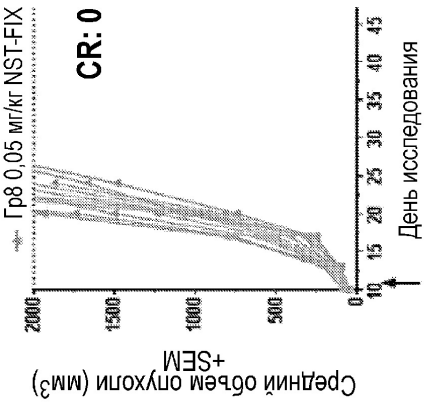
3

ФИГ.3

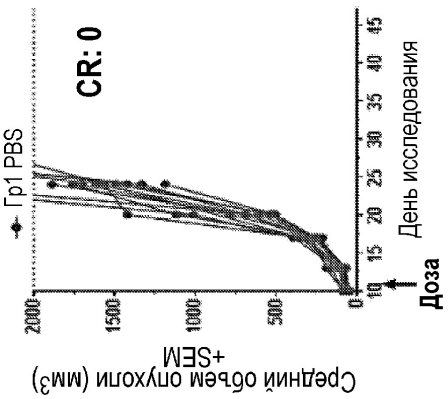
Однократная в/в доза мРНК IL12 в ЛНЧ обладает стабильной эффективностью



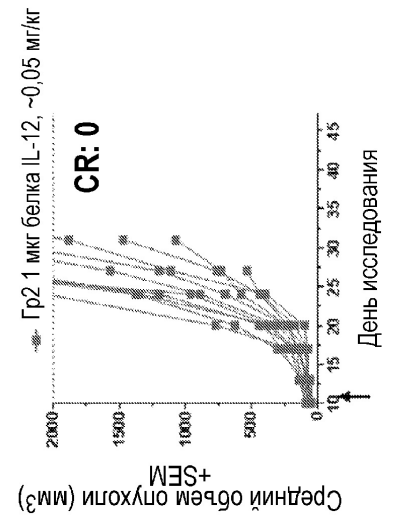
ФИГ.4В


Гр8 0,05 мг/кг NST-FIX
CR: 0
Средний объем опухоли (мм3)
+SEM
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
40
45
День исследования

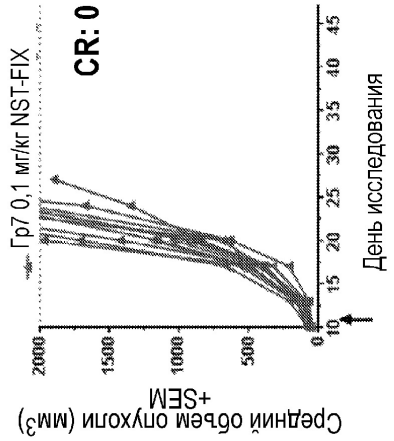
ФИГ.4А


Гр1 PBS
CR: 0
Средний объем опухоли (мм3)
+SEM
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
40
45
День исследования
Доза

ФИГ.4D

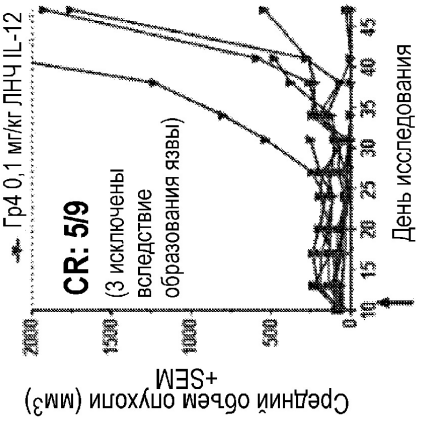


ФИГ.4C

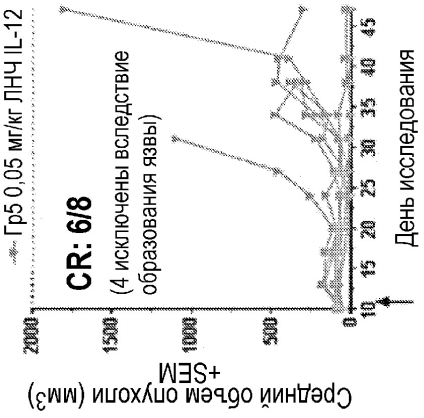


6

ФИГ.4F

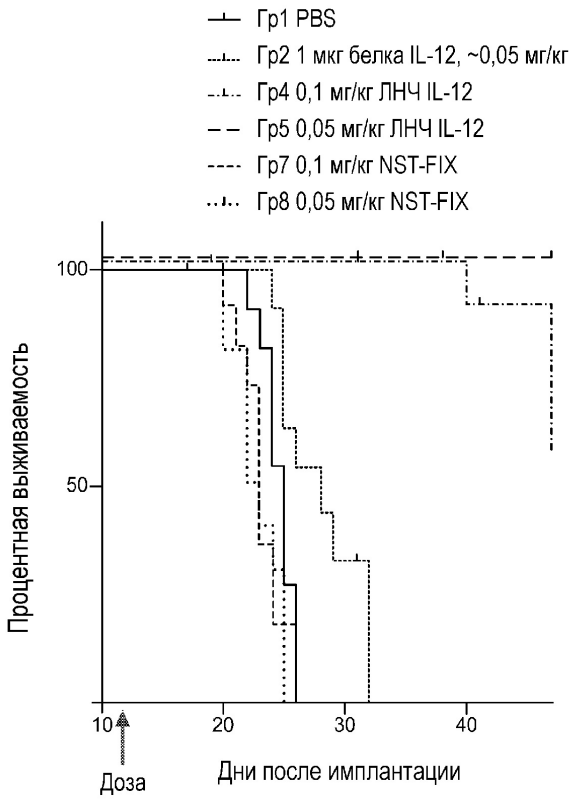

Гр4 0,1 мг/кг ЛНЧ IL-12
CR: 5/9
(3 исключены вследствие образования язвы)
Средний объем опухоли (мм3) +SEM
День исследования

ФИГ.4E

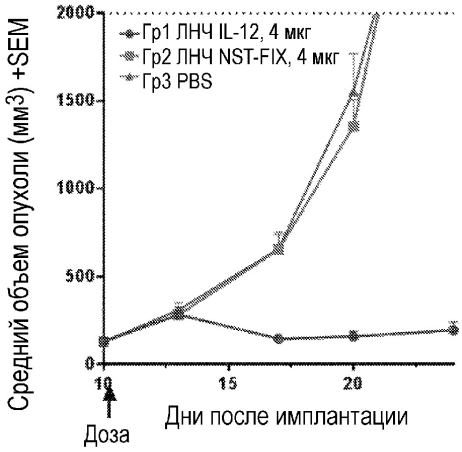

Гр5 0,05 мг/кг ЛНЧ IL-12
CR: 6/8
(4 исключены вследствие образования язвы)
Средний объем опухоли (мм3) +SEM
День исследования

ФИГ.5

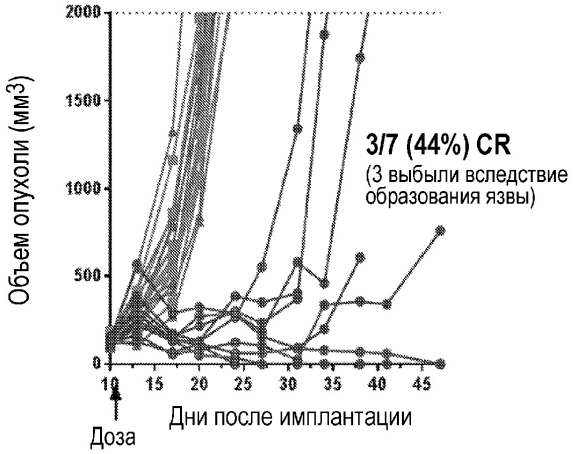
Кривая Каплана-Мейера (День 47)



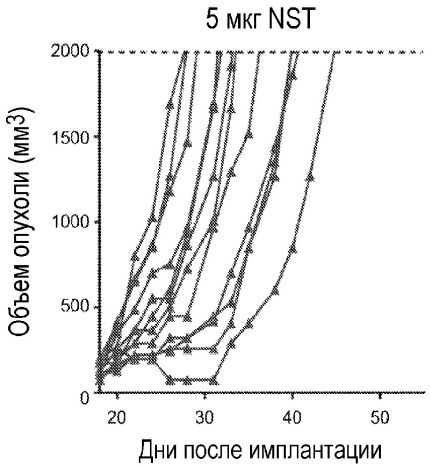
ФИГ.6А


Средний объем опухоли (мм3) +SEM
Гр1 ЛНЧ IL-12, 4 мкг
Гр2 ЛНЧ NST-FIX, 4 мкг
Гр3 PBS
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
Доза
Дни после имплантации

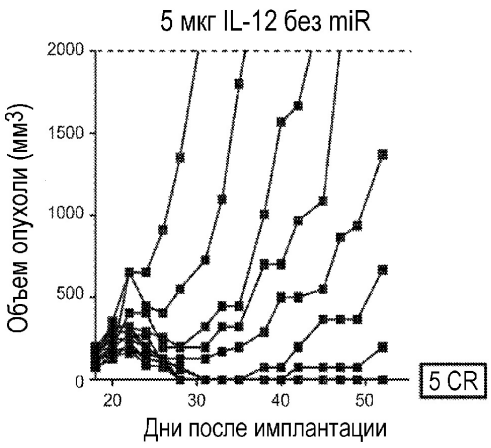
ФИГ.6В


Объем опухоли (мм3)
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
40
45
Доза
Дни после имплантации
3/7 (44%) CR
(3 выбыли вследствие образования язвы)

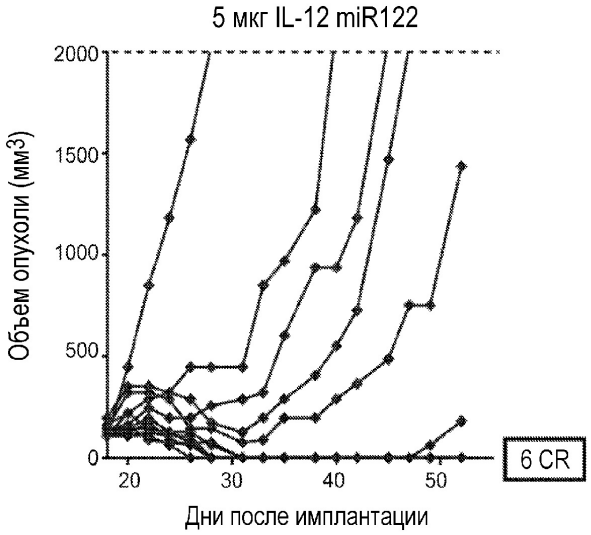
ФИГ.7А


5 мкг NST
Объем опухоли (мм3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
Дни после имплантации

ФИГ.7В

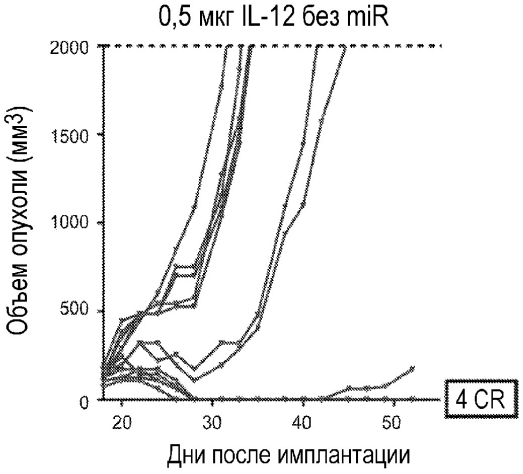

5 мкг IL-12 без miR
Объем опухоли (мм3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
5 CR
Дни после имплантации

ФИГ.7С

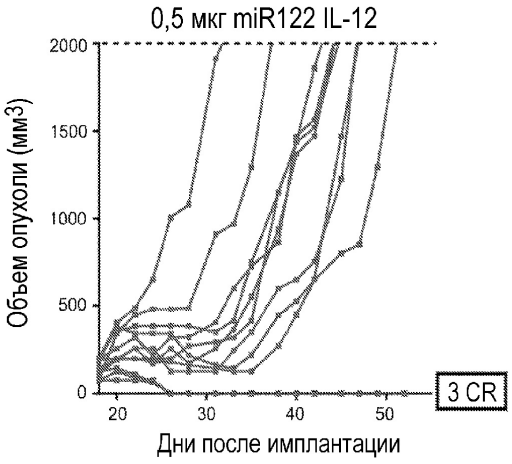

5 мкг IL-12 miR122
2000
1500
1000
500
0
Объем опухоли (мм3)
20
30
40
50
Дни после имплантации
6 CR

11/69

ФИГ.8А



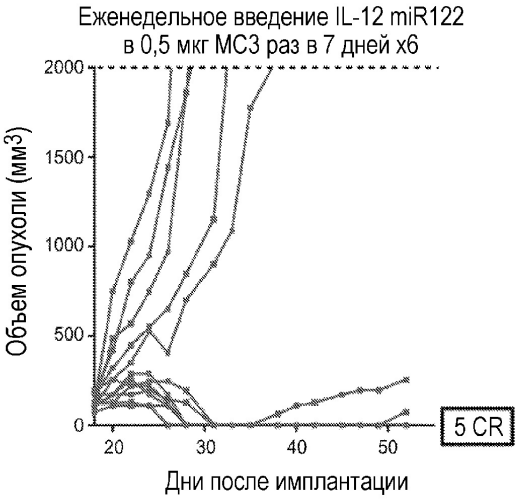
ФИГ.8В



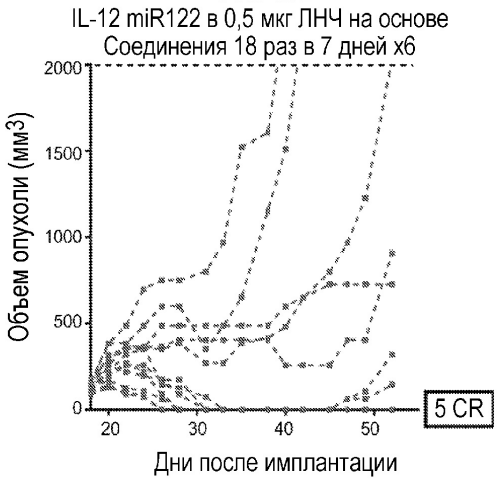
12

12/69

ФИГ.8C



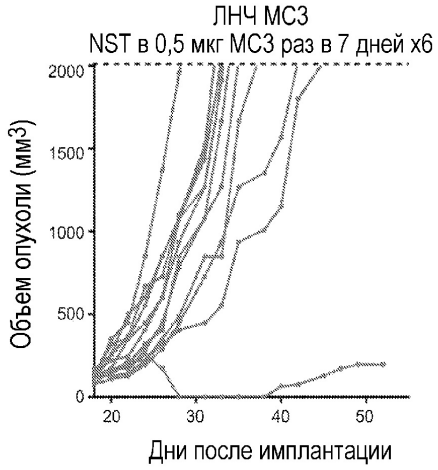
ФИГ.8D



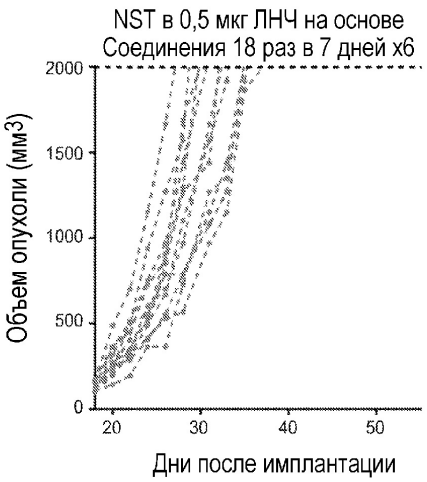
13

13/69

ФИГ.8E

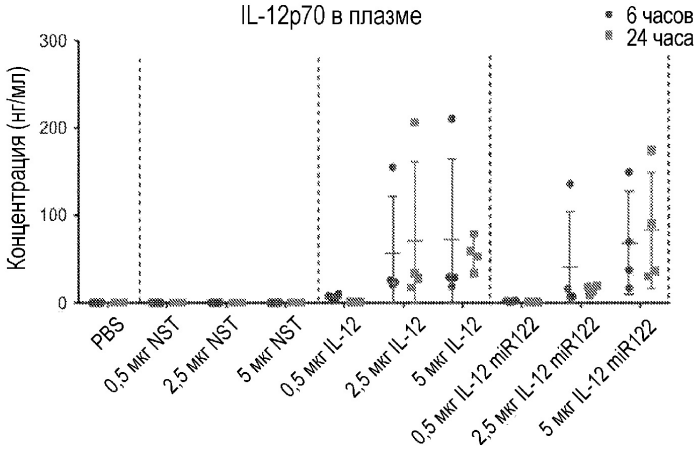


ФИГ.8F

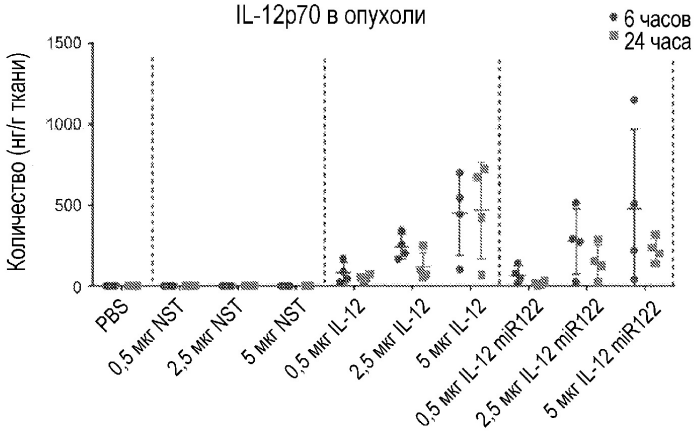


14

ФИГ.9А



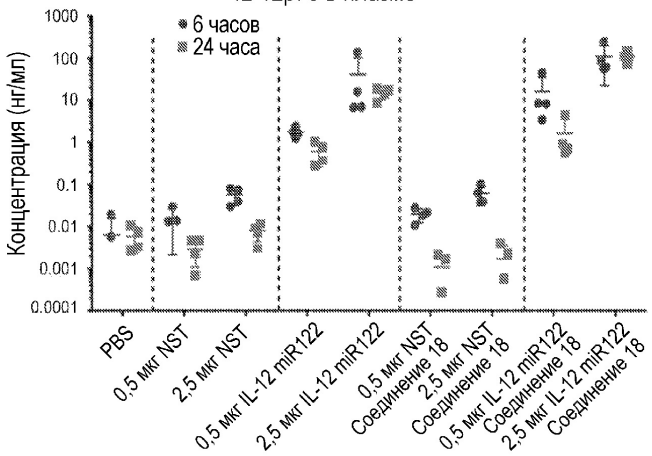
ФИГ.9В



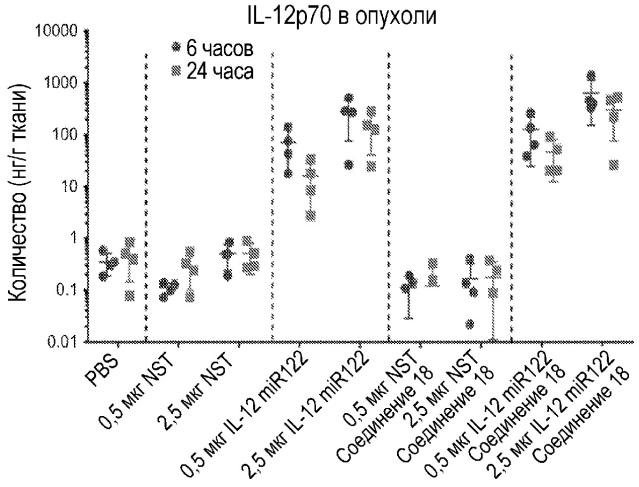
15

15/69

ФИГ.9C



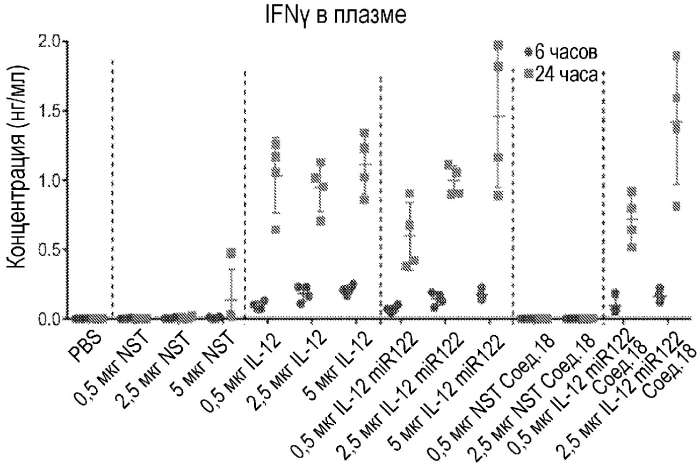
ФИГ.9D



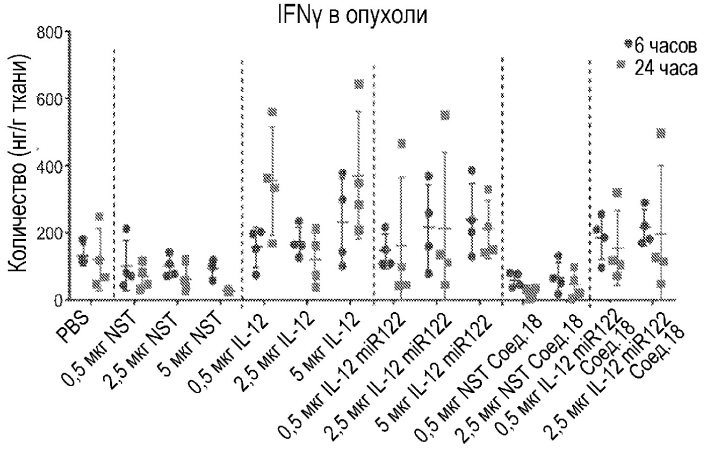
16

16/69

ФИГ.9E



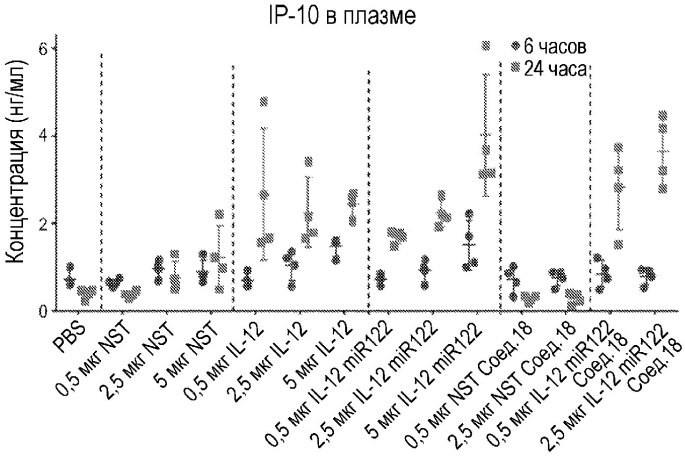
ФИГ.9F



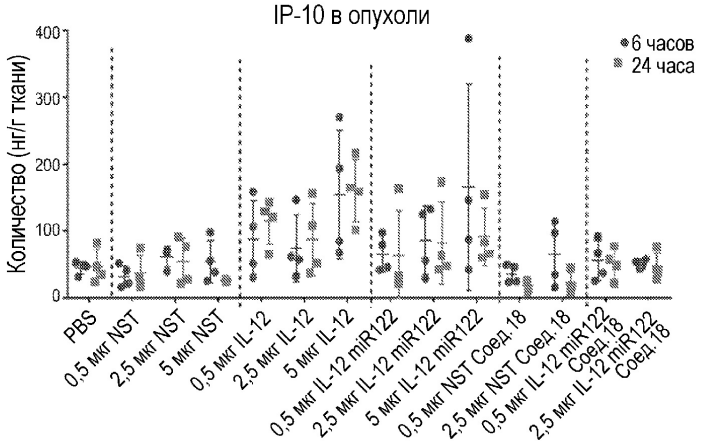
17

17/69

ФИГ.9G

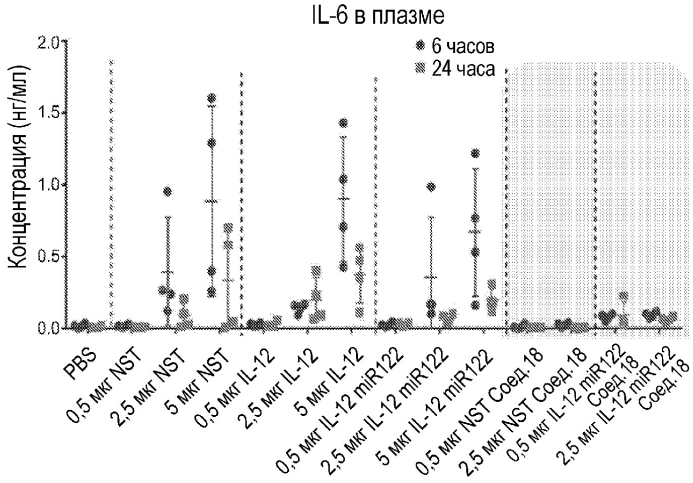


ФИГ.9H

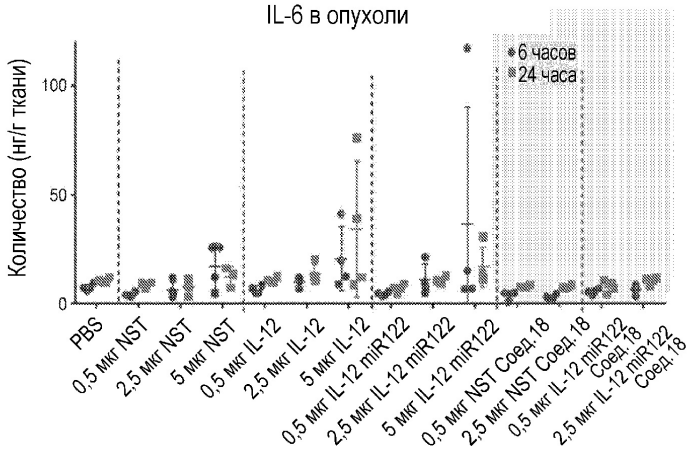


18

ФИГ.9I

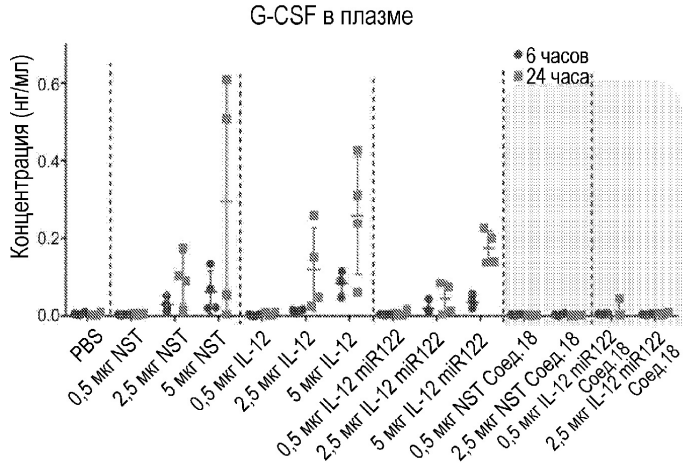


ФИГ.9J

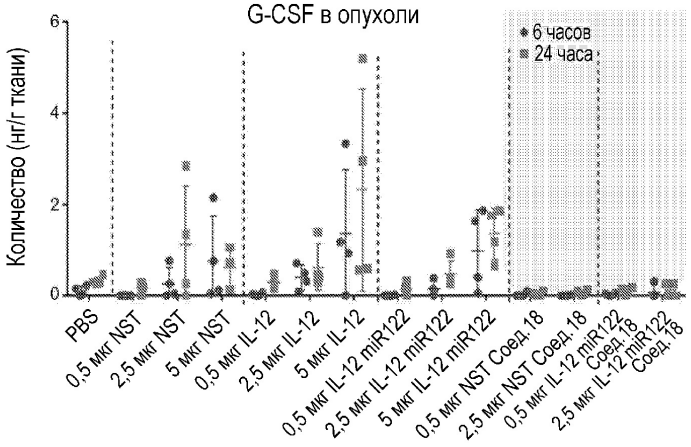


19

ФИГ.9K



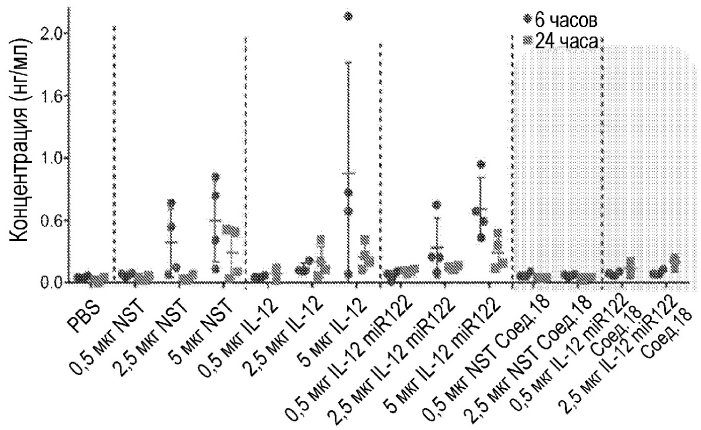
ФИГ.9L



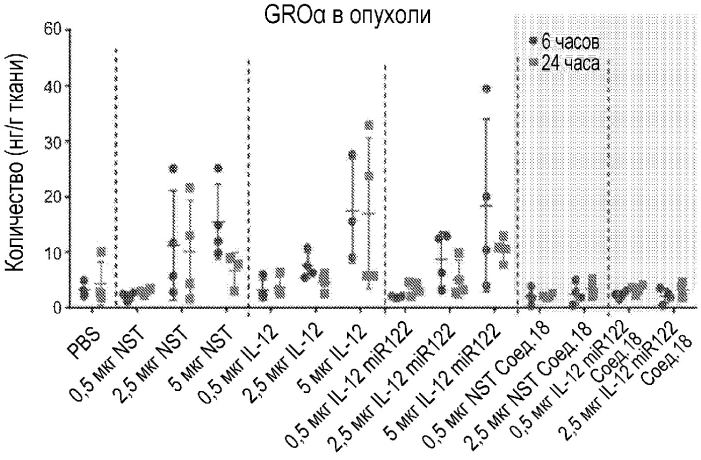
20

20/69

ФИГ.9M

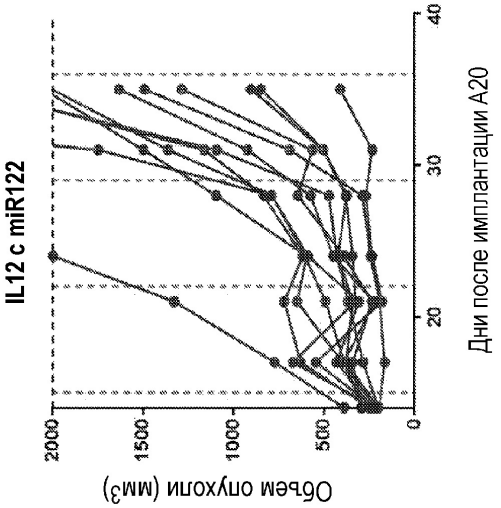


ФИГ.9N

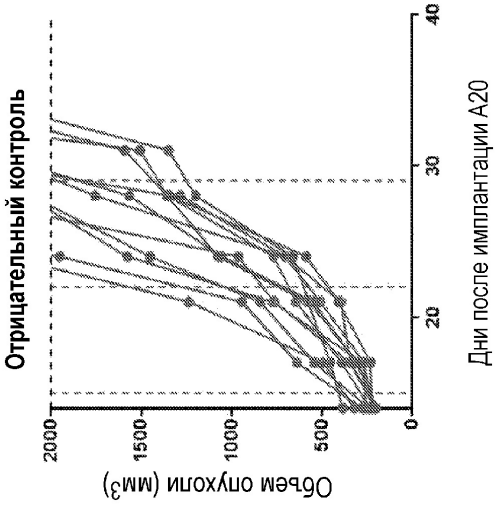


21

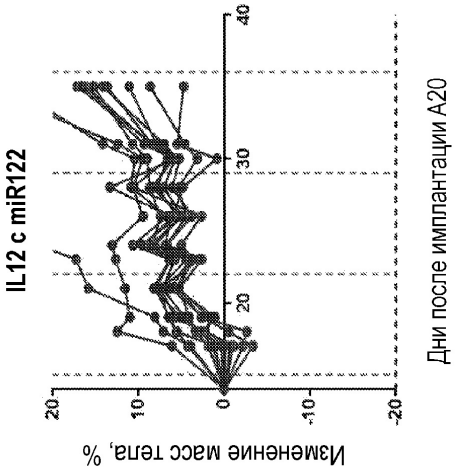
ФИГ.10В



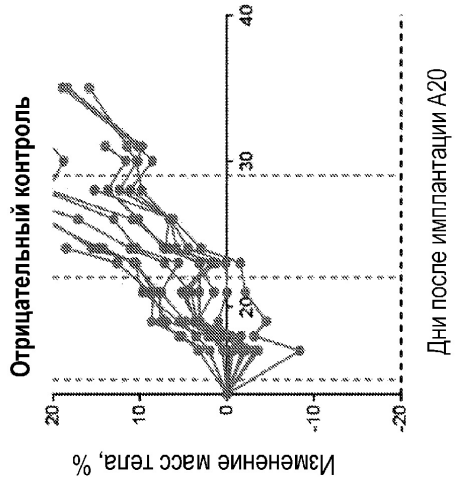
ФИГ.10А



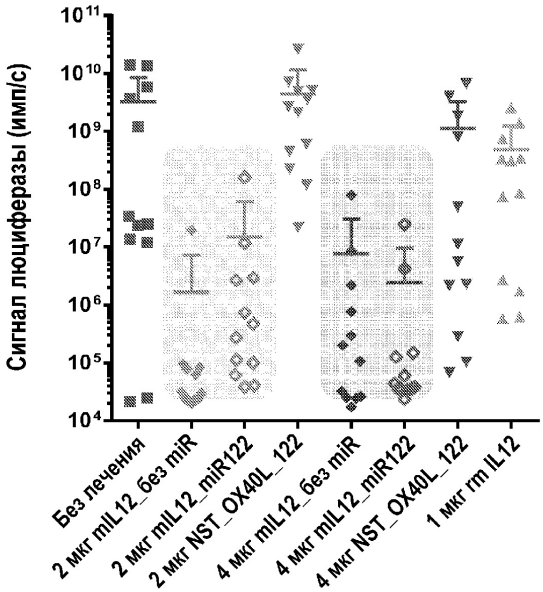
ФИГ.10D



ФИГ.10C

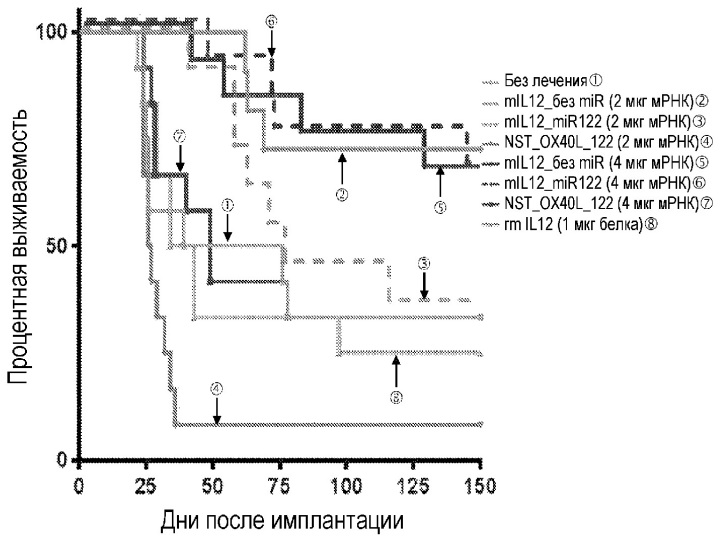


ФИГ.11А


Сигнал люциферазы (имп/с)
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
Без лечения
2 мкг mIL12_без miR
2 мкг mIL12_miR122
2 мкг NST_OX40L_122
4 мкг mIL12_без miR
4 мкг mIL12_miR122
4 мкг NST_OX40L_122
1 мкг rm IL12

ФИГ.11B

Выживаемость ко Дню 150:

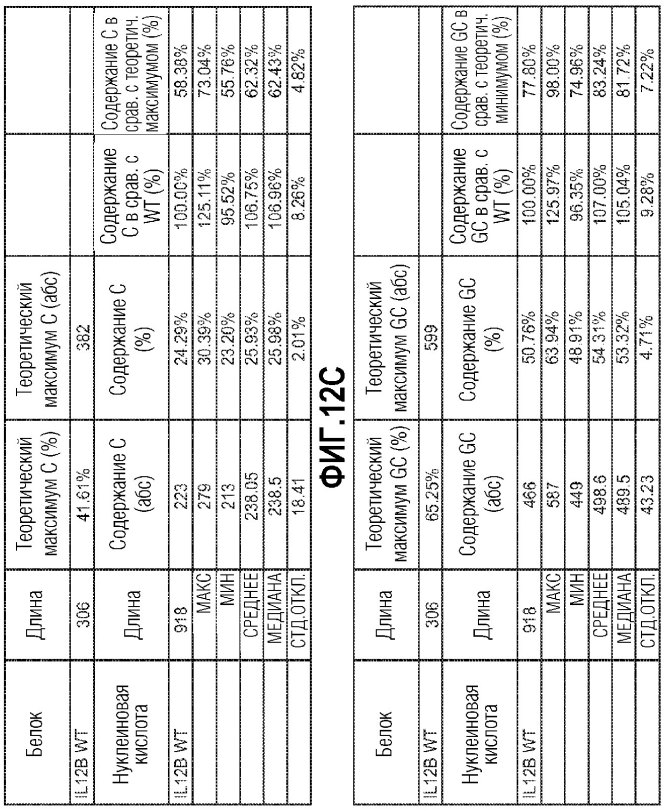


Белок	Длина	Теоретический минимум U (%)	Теоретический минимум U (абс)		
IL12B WT	306	10.78%	99		
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание U (абс)	Содержание U (%)	Содержание U в срав. с WT (%)	Содержание U в срав. с теоретич. минимумом (%)
IL12B WT	918	195	21.24%	100.00%	196.97%
	МАКС	275	29.96%	141.03%	277.78%
	МИН	109	11.87%	55.90%	110.10%
	СРЕДНЕЕ	173.25	18.87%	88.85%	175.00%
	МЕДИАНА	176	19.17%	90.26%	177.78%
	СТД.ОТКЛ.	44.19	4.81%	22.66%	44.63%

ФИГ.12A

Белок	Длина	Теоретический максимум G (%)	Теоретический максимум G (абс)		
IL12B WT	306	40.74%	374		
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание G (абс)	Содержание G (%)	Содержание G в срав. с WT (%)	Содержание G в срав. с теоретич. максимумом (%)
IL12B WT	918	243	26.47%	100.00%	64.97%
	МАКС	374	40.74%	153.91%	100.00%
	МИН	219	23.86%	90.12%	58.56%
	СРЕДНЕЕ	260.55	28.38%	107.22%	69.67%
	МЕДИАНА	249.5	27.18%	102.67%	66.71%
	СТД.ОТКЛ.	35.31	3.85%	14.53%	9.44%

ФИГ.12B



Белок	Длина	Теоретический максимум C (%)	Теоретический максимум C (абс)		
IL12B WT	306	41.61%	382		
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание C (абс)	Содержание C (%)	Содержание C в срав. с WT (%)	Содержание C в срав. с теоретич. максимумом (%)
IL12B WT	918	223	24.29%	100.00%	58.38%
МАКС.		279	30.39%	125.11%	73.04%
МИН		213	23.20%	95.52%	55.76%
СРЕДНЕЕ		238.05	25.93%	106.75%	62.32%
МЕДИАНА		238.5	25.98%	106.96%	62.43%
СТД.ОТКЛ.		18.41	2.01%	8.26%	4.82%

ФИГ.12C

Белок	Длина	Теоретический максимум GC (%)	Теоретический максимум GC (абс)		
IL12B WT	306	65.25%	599		
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание GC (абс)	Содержание GC (%)	Содержание GC в срав. с WT (%)	Содержание GC в срав. с теоретич. минимумом (%)
IL12B WT	918	466	50.76%	100.00%	77.80%
МАКС.		587	63.94%	125.97%	98.00%
МИН		449	48.91%	96.35%	74.96%
СРЕДНЕЕ		498.6	54.31%	107.00%	83.24%
МЕДИАНА		489.5	53.32%	105.04%	81.72%
СТД.ОТКЛ.		43.23	4.71%	9.28%	7.22%

ФИГ.12D

Белок	Длина	Теоретический минимум U (%)	Теоретический минимум U (абс)		
IL12B WT	306	10.78%	99		
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание U (абс)	Содержание U (%)	Содержание U в срав. с WT (%)	Содержание U в срав. с теоретич. минимумом (%)
IL12B WT	918	195	21.24%	100.00%	196.97%
МАКС		149	16.23%	76.41%	150.51%
МИН		131	14.27%	67.18%	132.32%
СРЕДНЕЕ		141.1	15.37%	72.36%	142.53%
МЕДИАНА		141	15.36%	72.31%	142.42%
СТД.ОТКЛ.		5.37	0.58%	2.75%	5.42%

ФИГ.13А

Белок	Длина	Теоретический максимум G (%)	Теоретический максимум G (абс)		
IL12B WT	306	40.74%	374		
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание G (абс)	Содержание G (%)	Содержание G в срав. с WT (%)	Содержание G в срав. с теоретич. минимумом (%)
IL12B WT	918	243	26.47%	100.00%	64.97%
МАКС		294	32.03%	120.99%	78.61%
МИН		279	30.39%	114.81%	74.60%
СРЕДНЕЕ		287.35	31.30%	118.25%	76.83%
МЕДИАНА		288	31.37%	118.52%	77.01%
СТД.ОТКЛ.		4.63	0.50%	1.90%	1.24%

ФИГ.13В

Белок	Длина	Теоретический максимум C (%)	Теоретический максимум C (абс)			
IL12B WT	306	41.61%	382			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание C (абс)	Содержание C (%)	Содержание C в срав. с WT (%)	Содержание C в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12B WT	918	223	24.29%	100.00%	58.38%	
МАКС		279	30.39%	125.11%	73.04%	
МИН		262	28.54%	117.49%	68.59%	
СРЕДНЕЕ		270.15	29.43%	121.14%	70.72%	
МЕДИАНА		270	29.41%	121.08%	70.68%	
СТД.ОТКЛ.		4.76	0.52%	2.13%	1.25%	

ФИГ.13C

Белок	Длина	Теоретический максимум GC (%)	Теоретический максимум GC (абс)			
IL12B WT	306	65.25%	599			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание GC (абс)	Содержание GC (%)	Содержание GC в срав. с WT (%)	Содержание GC в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12B WT	918	466	50.76%	100.00%	77.80%	
МАКС		585	61.55%	121.24%	94.32%	
МИН		547	59.59%	117.38%	91.32%	
СРЕДНЕЕ		557.5	60.73%	119.64%	93.07%	
МЕДИАНА		557	60.68%	119.53%	92.99%	
СТД.ОТКЛ.		4.67	0.51%	1.00%	0.78%	

ФИГ.13D

Белок	Длина	Теоретический минимум U (%)	Теоретический минимум U (абс)			
IL12A WT	197	12.69%	76			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание U (абс)	Содержание U (%)	Содержание U в срав. с WT (%)	Содержание U в срав. с теоретич. минимумом (%)
IL12A WT	591	151	25.55%	100.00%	198.68%
МАКС		189	31.98%	125.17%	248.68%
МИН		83	14.04%	54.97%	109.21%
СРЕДНЕЕ		126.3	21.37%	83.64%	166.18%
МЕДИАНА		125	21.15%	82.78%	164.47%
СТД.ОТКЛ.		28.03	4.74%	18.56%	36.88%

ФИГ.14A

Белок	Длина	Теоретический максимум G (%)	Теоретический максимум G (абс)			
IL12A WT	197	34.69%	205			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание G (абс)	Содержание G (%)	Содержание G в срав. с WT (%)	Содержание G в срав. с теоретич. максимумом (%)
IL12A WT	591	123	20.81%	100.00%	60.00%
МАКС		205	34.69%	166.67%	100.00%
МИН		108	18.27%	87.80%	52.68%
СРЕДНЕЕ		134.7	22.79%	109.51%	65.71%
МЕДИАНА		131	22.17%	106.50%	63.90%
СТД.ОТКЛ.		22.88	3.87%	18.60%	11.16%

ФИГ.14B

Белок	Длина	Теоретический максимум C (%)	Теоретический максимум C (абс)			
IL12A WT	197	43.82%	259			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание C (абс)	Содержание C (%)	Содержание C в срав. с WT (%)	Содержание C в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12A WT	591	138	23.35%	100.00%	53.28%	
МАКС	191	32.32%	138.41%	73.75%		
МИН	140	23.69%	101.45%	54.05%		
СРЕДНЕЕ	164.8	27.88%	119.42%	63.63%		
МЕДИАНА	164	27.75%	118.84%	63.32%		
СТД.ОТКЛ.	12.22	2.07%	8.85%	4.72%		

ФИГ.14C

Белок	Длина	Теоретический максимум GC (%)	Теоретический максимум GC (абс)			
IL12A WT	197	62.27%	368			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание GC (абс)	Содержание GC (%)	Содержание GC в срав. с WT (%)	Содержание GC в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12A WT	591	261	44.16%	100.00%	70.92%	
МАКС	359	60.74%	137.55%	97.55%		
МИН	265	44.84%	101.53%	72.01%		
СРЕДНЕЕ	299.5	50.68%	114.75%	81.39%		
МЕДИАНА	293	49.58%	112.26%	79.62%		
СТД.ОТКЛ.	29.23	4.95%	11.20%	7.94%		

ФИГ.14D

Белок	Длина	Теоретический минимум U (%)	Теоретический минимум U (абс)			
IL12A WT	197	12.86%	76			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание U (абс)	Содержание U (%)	Содержание U в срав. с WT (%)	Содержание U в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12A WT	591	151	25.55%	100.00%	198.68%	
	МАКС	109	18.44%	72.19%	143.42%	
	МИН	95	16.07%	62.91%	125.00%	
	СРЕДНЕЕ	101.9	17.24%	67.48%	134.06%	
	МЕДИАНА	102	17.26%	67.55%	134.21%	
	СТД.ОТКЛ.	4.27	0.72%	2.83%	5.61%	

ФИГ.15A

Белок	Длина	Теоретический максимум G (%)	Теоретический максимум G (абс)			
IL12A WT	197	34.69%	205			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание G (абс)	Содержание G (%)	Содержание G в срав. с WT (%)	Содержание G в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12A WT	591	123	20.81%	100.00%	60.00%	
	МАКС	160	27.07%	130.08%	78.05%	
	МИН	147	24.87%	119.51%	71.71%	
	СРЕДНЕЕ	153.45	25.96%	124.76%	74.85%	
	МЕДИАНА	153.5	25.97%	124.80%	74.88%	
	СТД.ОТКЛ.	3.38	0.57%	2.75%	1.65%	

ФИГ.15B

Белок	Длина	Теоретический максимум C (%)	Теоретический максимум C (абс)			
IL12A WT	197	43.82%	259			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание C (абс)	Содержание C (%)	Содержание C в срав. с WT (%)	Содержание C в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12A WT	591	138	23.35%	100.00%	53.28%	
	МАКС	195	32.99%	141.30%	75.29%	
	МИН	179	30.29%	129.71%	69.11%	
	СРЕДНЕЕ	187.8	31.78%	136.09%	72.51%	
	МЕДИАНА	187.5	31.73%	135.87%	72.39%	
	СТД.ОТКЛ.	4.05	0.68%	2.93%	1.56%	

ФИГ.15C

Белок	Длина	Теоретический максимум GC (%)	Теоретический максимум GC (абс)			
IL12A WT	197	62.27%	368			
Нуклеиновая кислота	Длина	Содержание GC (абс)	Содержание GC (%)	Содержание GC в срав. с WT (%)	Содержание GC в срав. с теоретич. максимумом (%)	
IL12A WT	591	261	44.16%	100.00%	70.92%	
	МАКС	350	59.22%	134.10%	95.11%	
	МИН	337	57.02%	129.12%	91.58%	
	СРЕДНЕЕ	341.25	57.74%	130.75%	92.73%	
	МЕДИАНА	340	57.53%	130.27%	92.39%	
	СТД.ОТКЛ.	4.08	0.69%	1.56%	1.11%	

ФИГ.15D

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ G5 IL12B (БЕЗ СП)				
Последовательность	GC	GC 1-й	GC 2-й	GC 3-й
IL12B_WT	**50.76**	**48.04**	**43.14**	**61.11**
МАКС	63.94	50.65	43.14	100
МИН	48.91	48.04	43.14	54.25
СРЕДНЕЕ	54.31	49.46	43.14	70.34
МЕДИАНА	53.325	49.35	43.14	66.34
СТД.ОТКЛ.	4.71	0.80	0.00	14.42

ФИГ.16A

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ G6 IL12B (БЕЗ СП)				
Последовательность	GC	GC 1-й	GC 2-й	GC 3-й
IL12B_WT	**50.76**	**48.04**	**43.14**	**61.11**
МАКС	61.55	51.63	43.14	91.83
МИН	59.59	49.35	43.14	85.29
СРЕДНЕЕ	60.73	50.33	43.14	88.73
МЕДИАНА	60.68	50.33	43.14	88.725
СТД.ОТКЛ.	0.51	0.61	0.00	1.60

ФИГ.16B

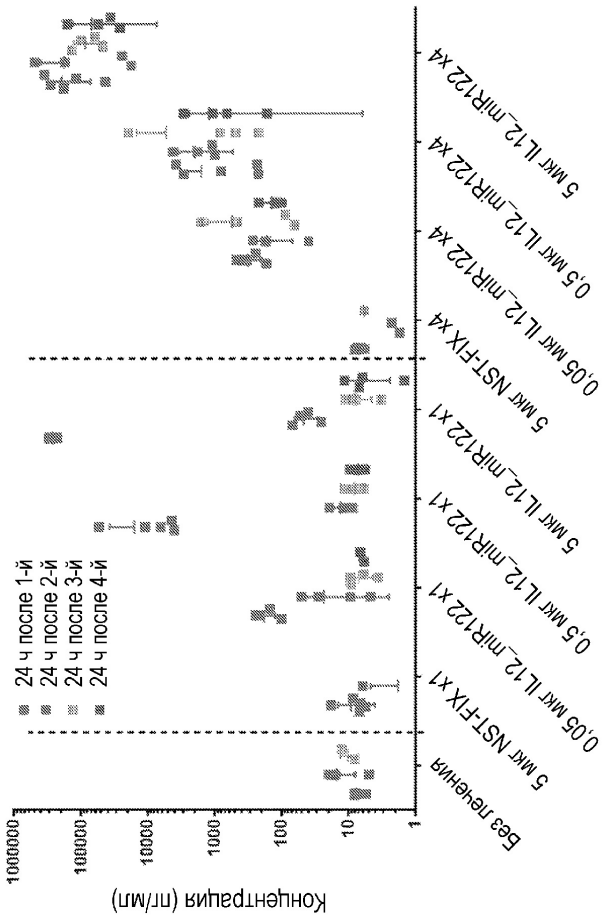
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ G5 IL12A (БЕЗ СП)				
Последовательность	GC	GC 1-й	GC 2-й	GC 3-й
IL12A_WT	**44.16**	**45.18**	**35.53**	**51.78**
МАКС	60.74	48.73	35.53	100
МИН	44.84	43.65	35.53	52.28
СРЕДНЕЕ	50.68	46.35	35.53	70.15
МЕДИАНА	49.58	46.7	35.53	67.765
СТД.ОТКЛ.	4.94	1.44	0.00	14.35

ФИГ.16C

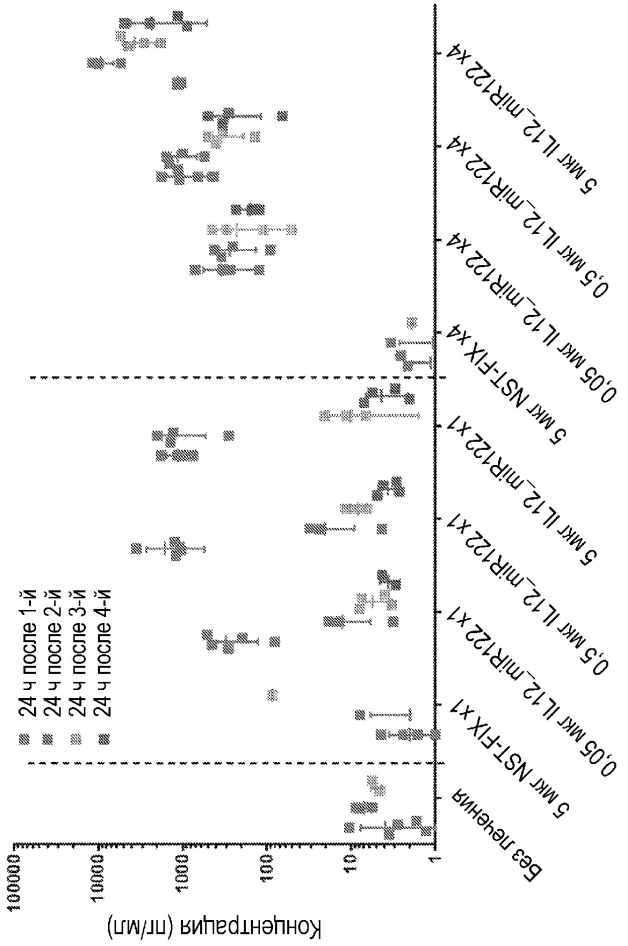
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ G6 IL12B (БЕЗ СП)				
Последовательность	GC	GC 1-й	GC 2-й	GC 3-й
IL12A_WT	**44.16**	**45.18**	**35.53**	**51.78**
МАКС	59.22	51.27	35.53	93.91
МИН	57.02	46.7	35.53	85.79
СРЕДНЕЕ	57.74	48.45	35.53	89.24
МЕДИАНА	57.53	48.22	35.53	88.83
СТД.ОТКЛ.	0.69	1.02	0.00	1.80

ФИГ.16D

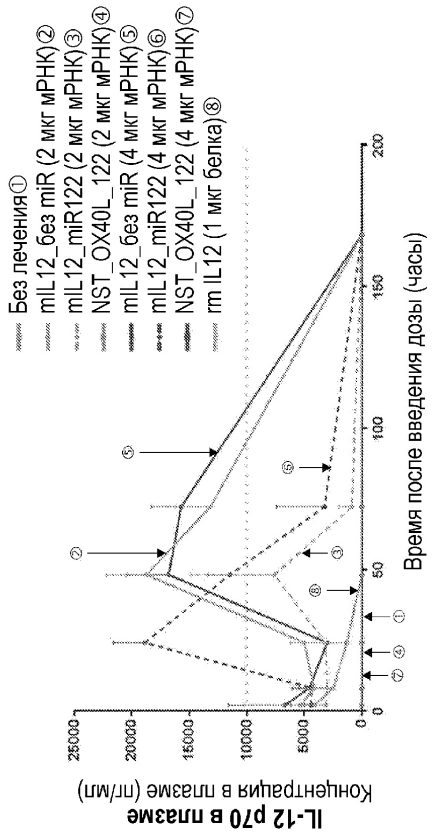
ФИГ.17A


Концентрация (пг/мл)
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
24 ч после 1-й
24 ч после 2-й
24 ч после 3-й
24 ч после 4-й
Без лечения
5 мкг NST-FIX x1
0,05 мкг IL12_mIR122 x1
0,5 мкг IL12_mIR122 x1
5 мкг IL12_mIR122 x1
5 мкг NST-FIX x4
0,05 мкг IL12_mIR122 x4
0,5 мкг IL12_mIR122 x4
5 мкг IL12_mIR122 x4

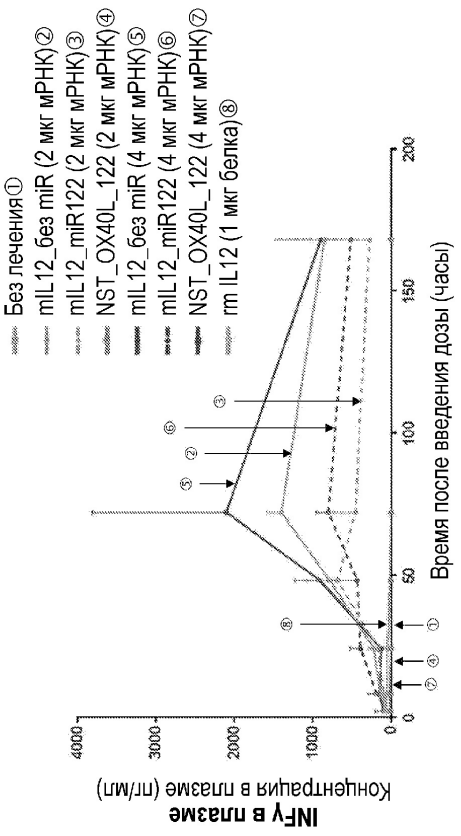
ФИГ.17В


Концентрация (пг/мл)
100000
10000
1000
100
10
1
24 ч после 1-й
24 ч после 2-й
24 ч после 3-й
24 ч после 4-й
Без лечения
5 мкг NST-FIX x1
0,05 мкг IL12_mIR122 x1
0,5 мкг IL12_mIR122 x1
5 мкг IL12_mIR122 x1
5 мкг NST-FIX x4
0,05 мкг IL12_mIR122 x4
0,5 мкг IL12_mIR122 x4
5 мкг IL12_mIR122 x4

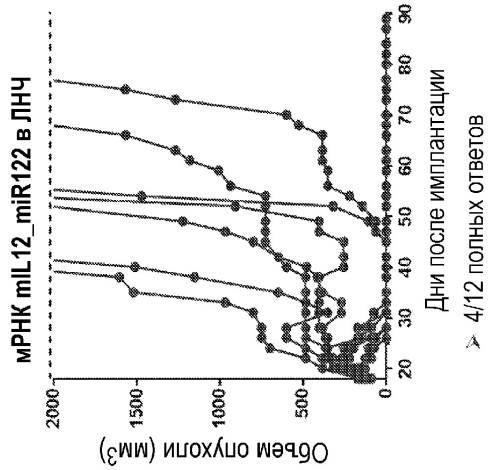
ФИГ.18A


Без лечения①
mIL12_без miR (2 мкг мРНК)②
mIL12_miR122 (2 мкг мРНК)③
NST_OX40L_122 (2 мкг мРНК)④
mIL12_без miR (4 мкг мРНК)⑤
mIL12_miR122 (4 мкг мРНК)⑥
NST_OX40L_122 (4 мкг мРНК)⑦
rm IL12 (1 мкг белка)⑧
IL-12 p70 в плазме
Концентрация в плазме (пг/мл)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
50
100
150
200
Время после введения дозы (часы)

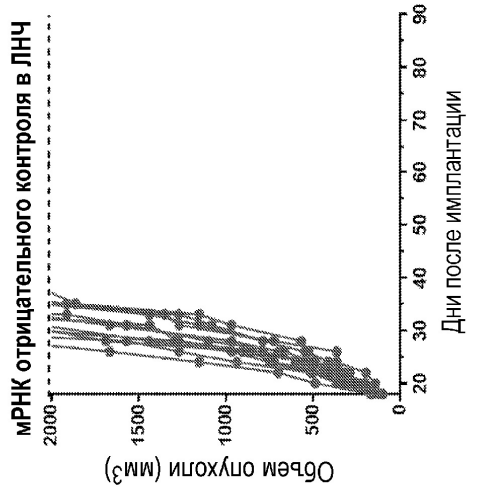
ФИГ.18B


Без лечения①
mIL12_без miR (2 мкг мРНК)②
mIL12_miR122 (2 мкг мРНК)③
NST_OX40L_122 (2 мкг мРНК)④
mIL12_без miR (4 мкг мРНК)⑤
mIL12_miR122 (4 мкг мРНК)⑥
NST_OX40L_122 (4 мкг мРНК)⑦
rm IL12 (1 мкг белка)⑧
INFγ в плазме
Концентрация в плазме (пг/мл)
4000
3000
2000
1000
0
0
50
100
150
200
Время после введения дозы (часы)

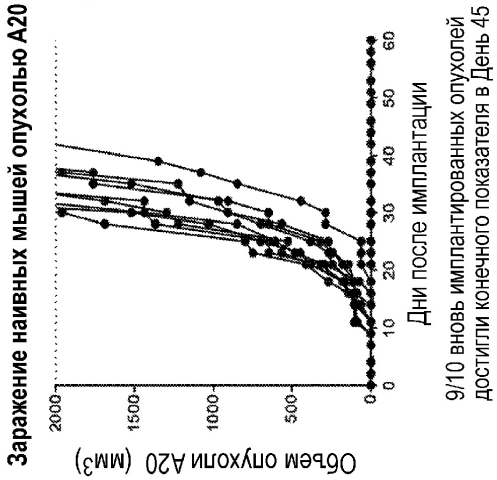
ФИГ.19B



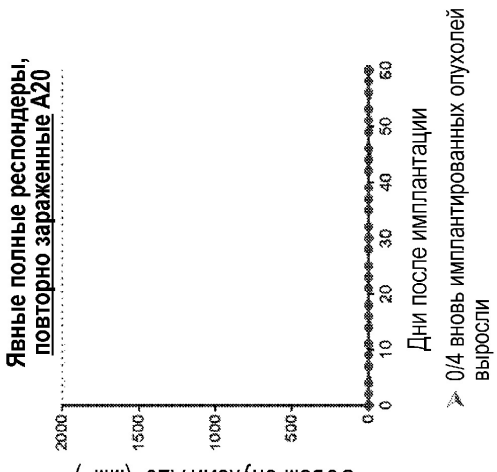
ФИГ.19A

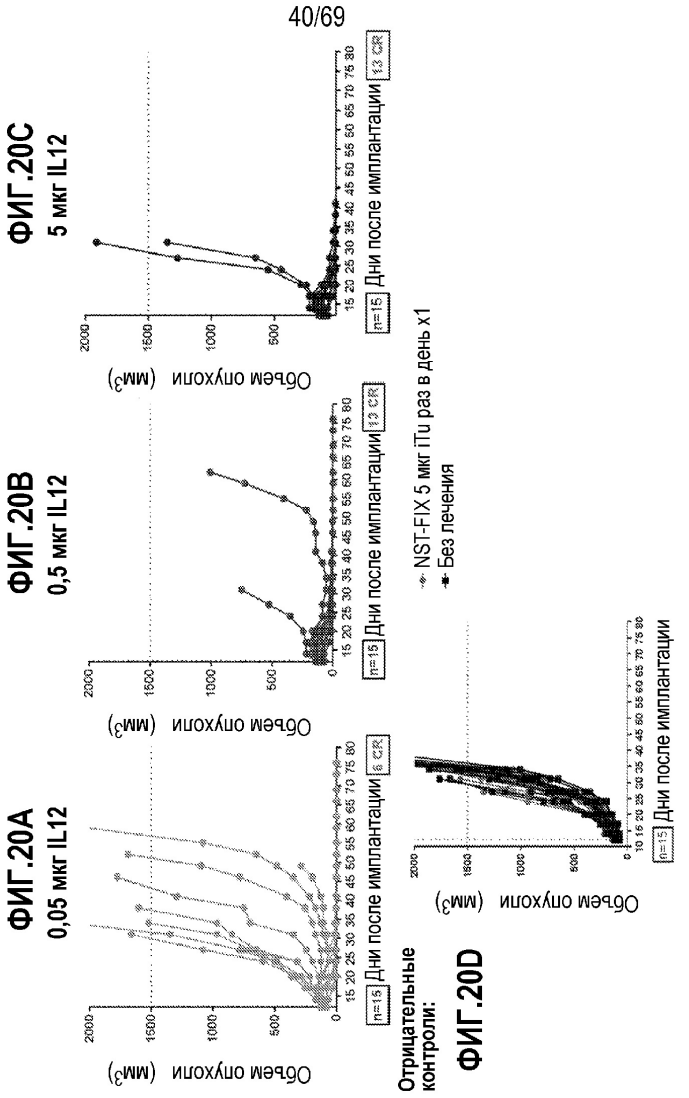


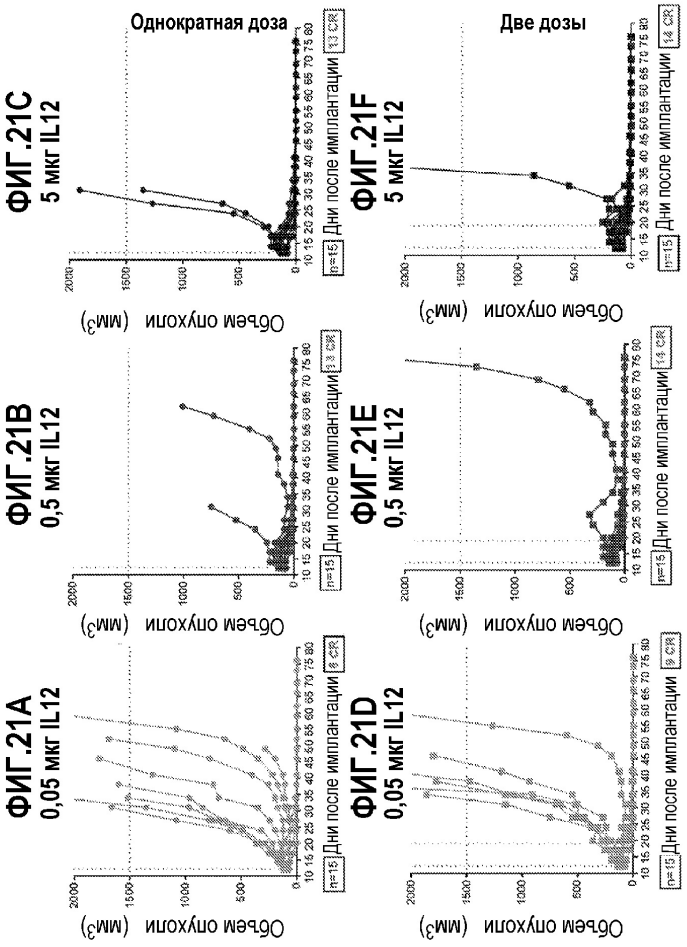
ФИГ.19C



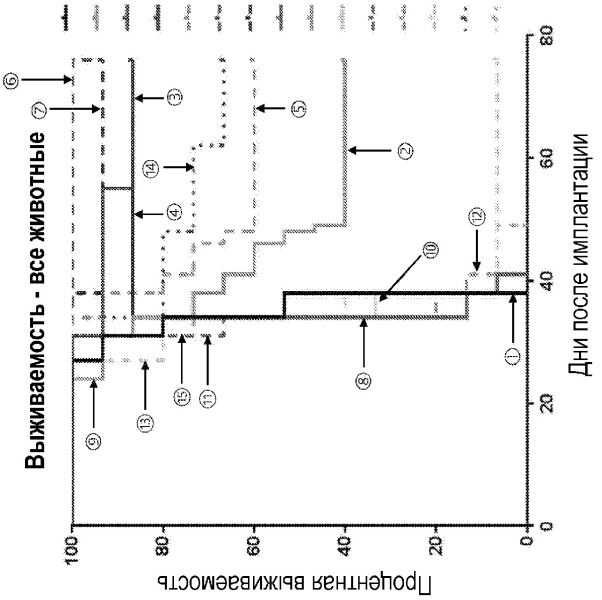
ФИГ.19D

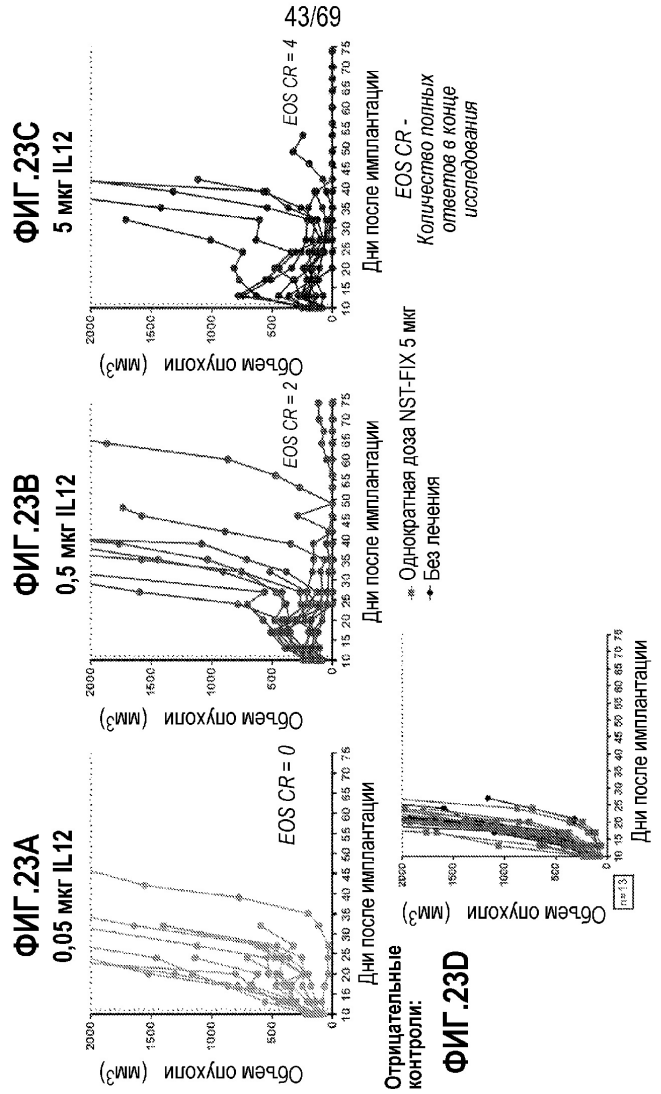


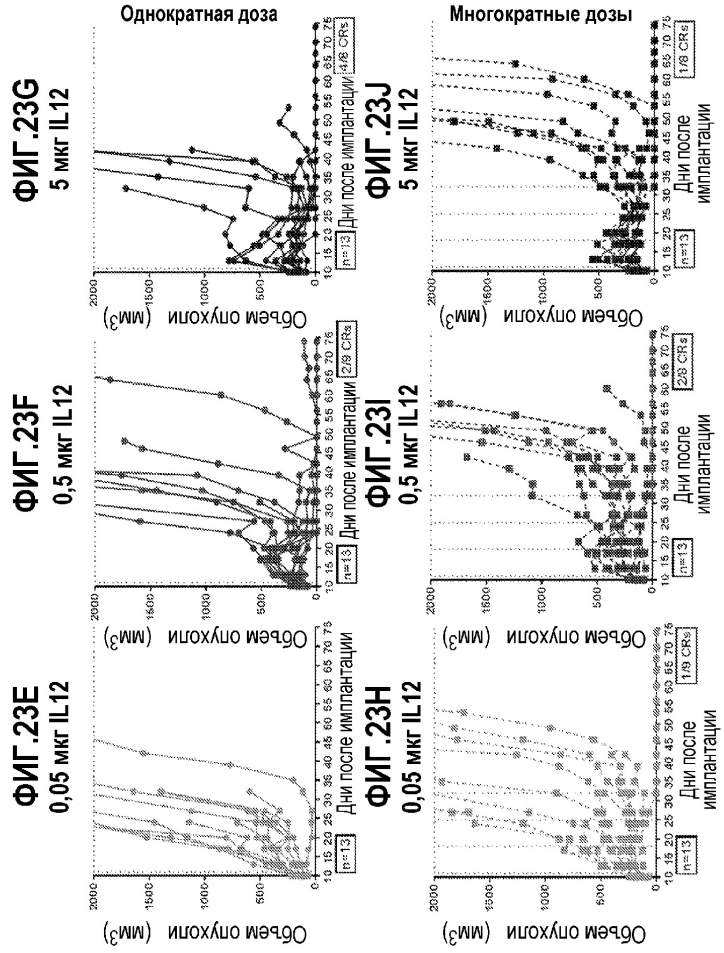

ФИГ.20A
0,05 мкг IL12
ФИГ.20B
0,5 мкг IL12
ФИГ.20C
5 мкг IL12
Объем опухоли (мм3)
Дни после имплантации
n=15
6 CR
13 CR
NST-FIX 5 мкг iTu раз в день x1
Без лечения
Отрицательные контроли:
ФИГ.20D


ФИГ.21A
0,05 мкг IL12
ФИГ.21B
0,5 мкг IL12
ФИГ.21C
5 мкг IL12
Однократная доза
ФИГ.21D
0,05 мкг IL12
ФИГ.21E
0,5 мкг IL12
ФИГ.21F
5 мкг IL12
Две дозы
Объем опухоли (мм3)
Дни после имплантации
n=15

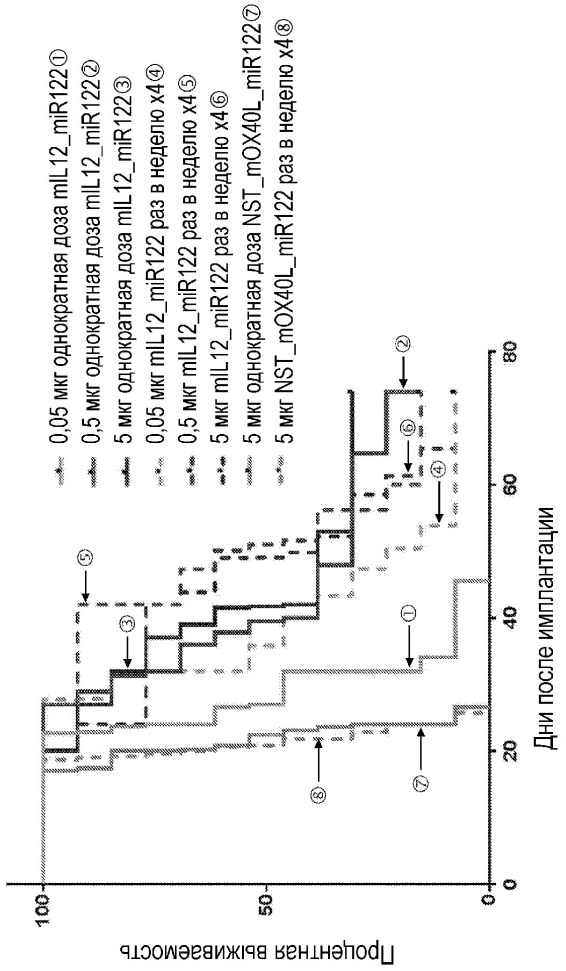
ФИГ.22


Выживаемость - все животные
Процентная выживаемость
Дни после имплантации
0
20
40
60
80
100
Без лечения①
0,05 мкг mIL12_miR122 iTu раз в день x1②
0,5 мкг mIL12_miR122 iTu раз в день x1③
5 мкг mIL12_miR122 iTu раз в день x1④
0,05 мкг mIL12_miR122 iTu раз в неделю x2⑤
0,5 мкг mIL12_miR122 iTu раз в неделю x2⑥
5 мкг mIL12_miR122 iTu раз в неделю x2⑦
0,05 мкг NST-FIX iTu раз в день x1⑧
0,5 мкг NST-FIX iTu раз в день x1⑨
5 мкг NST-FIX iTu раз в день x1⑩
0,05 мкг NST-FIX iTu раз в неделю x2⑪
0,5 мкг NST-FIX iTu раз в неделю x2⑫
5 мкг NST-FIX iTu раз в неделю x2⑬
0,5 мкг mIL12_miR122 iTu раз в неделю x4⑭
0,5 мкг NST-FIX iTu раз в неделю x4

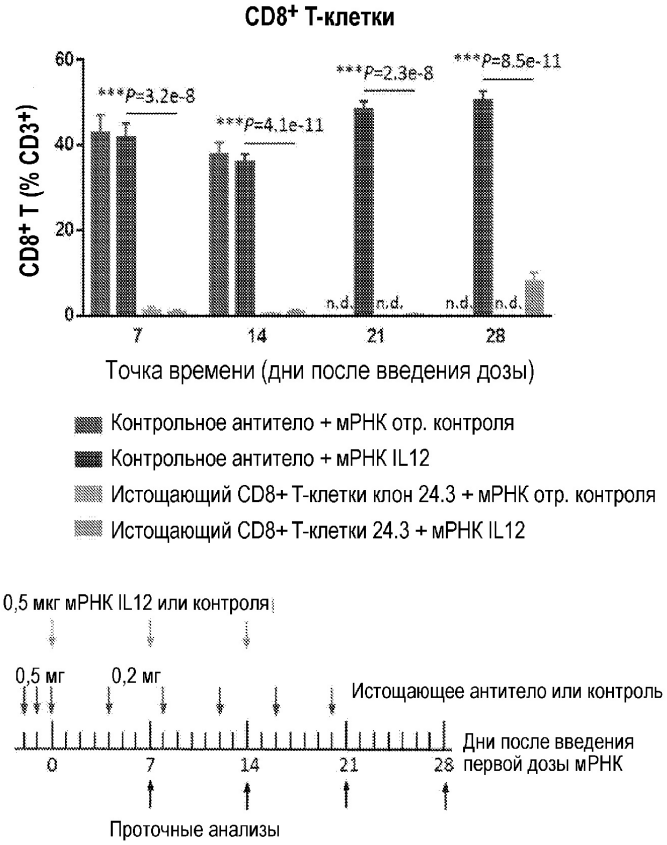

ФИГ.23A
0,05 мкг IL12
ФИГ.23B
0,5 мкг IL12
ФИГ.23C
5 мкг IL12
EOS CR = 0
EOS CR = 2
EOS CR = 4
Объем опухоли (мм3)
Дни после имплантации
Однократная доза NST-FIX 5 мкг
Без лечения
EOS CR - Количество полных ответов в конце исследования
Отрицательные контроли:
ФИГ.23D


Однократная доза
Многократные дозы
ФИГ.23E
0,05 мкг IL12
ФИГ.23F
0,5 мкг IL12
ФИГ.23G
5 мкг IL12
ФИГ.23H
0,05 мкг IL12
ФИГ.23I
0,5 мкг IL12
ФИГ.23J
5 мкг IL12
Объем опухоли (мм3)
Дни после имплантации
n=13
1/9 CRs
2/9 CRs
1/8 CRs
2/8 CRs

ФИГ.24

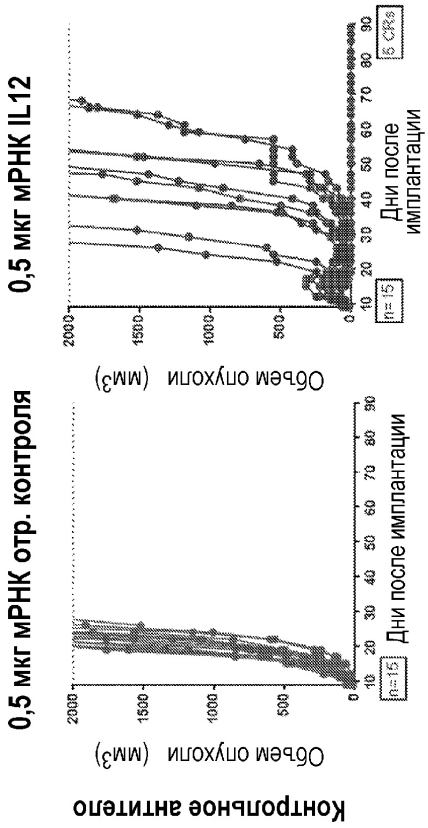

0,05 мкг однократная доза mIL12_miR122①
0,5 мкг однократная доза mIL12_miR122②
5 мкг однократная доза mIL12_miR122③
0,05 мкг mIL12_miR122 раз в неделю x4④
0,5 мкг mIL12_miR122 раз в неделю x4⑤
5 мкг mIL12_miR122 раз в неделю x4⑥
5 мкг однократная доза NST_mOX40L_miR122⑦
5 мкг NST_mOX40L_miR122 раз в неделю x4⑧
Процентная выживаемость
100
50
0
0
20
40
60
80
Дни после имплантации

ФИГ.25


CD8+ Т-клетки
CD8+ Т (% CD3+)
60
40
20
0
***P=3.2e-8
***P=4.1e-11
***P=2.3e-8
***P=8.5e-11
n.d.
n.d.
n.d.
n.d.
7
14
21
28
Точка времени (дни после введения дозы)
Контрольное антитело + мРНК отр. контроля
Контрольное антитело + мРНК IL12
Истощающий CD8+ Т-клетки клон 24.3 + мРНК отр. контроля
Истощающий CD8+ Т-клетки 24.3 + мРНК IL12

0,5 мкг мРНК IL12 или контроля
0,5 мг
0,2 мг
Истощающее антитело или контроль
Дни после введения первой дозы мРНК
0
7
14
21
28
Проточные анализы

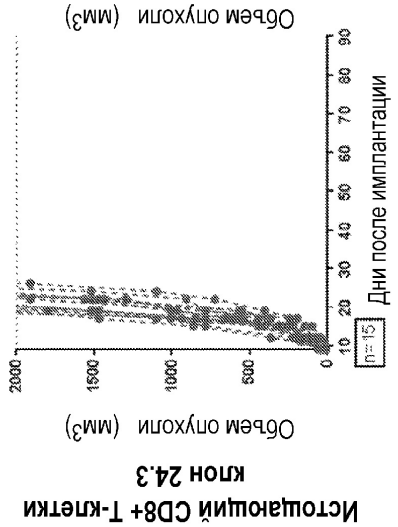
ФИГ.26А



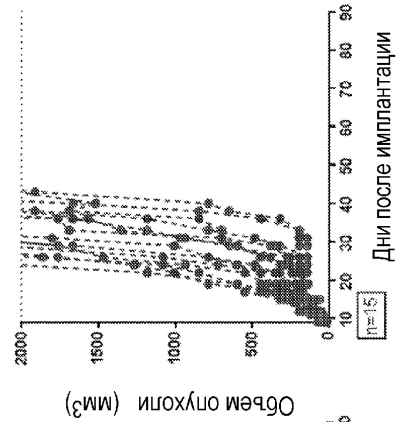
ФИГ.26В

Контрольное антитело

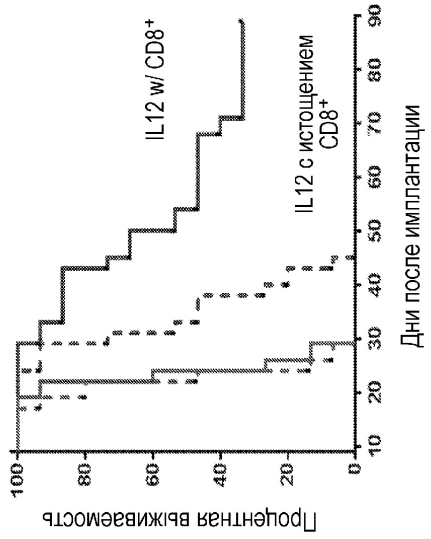
ФИГ.26C



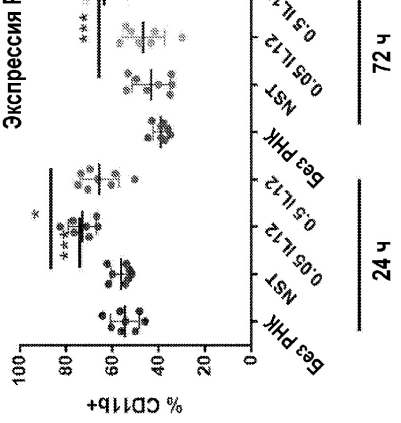
ФИГ.26D



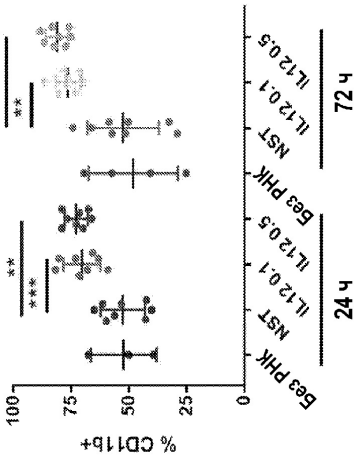
ФИГ.26E


Кривая Каплана-Мейера:
Процентная выживаемость
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Дни после имплантации
IL12 w/ CD8+
IL12 с истощением CD8+

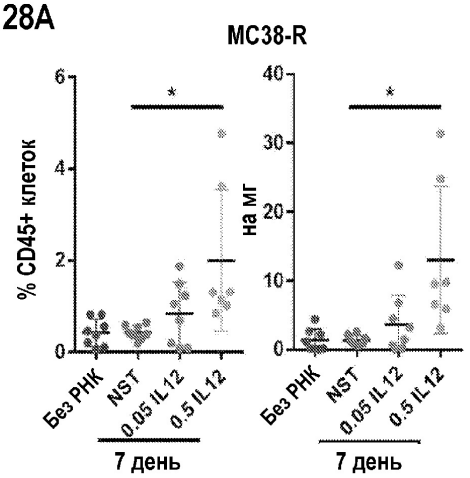
ФИГ.27А



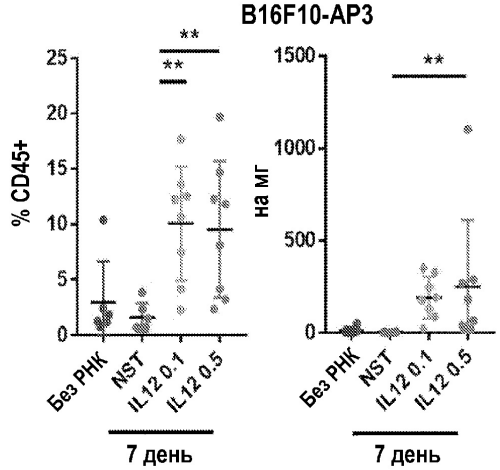
ФИГ.27В



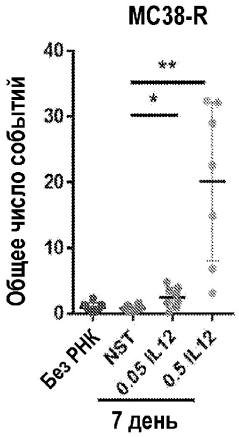
ФИГ.28A



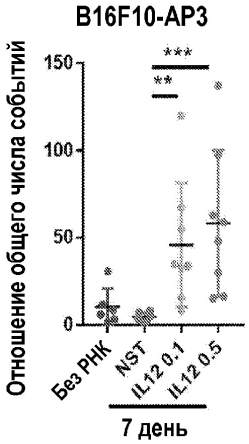
ФИГ.28B



ФИГ.29A



ФИГ.29B



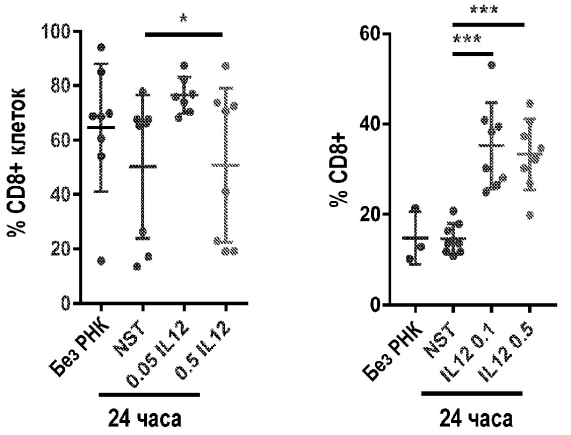
ФИГ.30А

MC38-R

ФИГ.30В

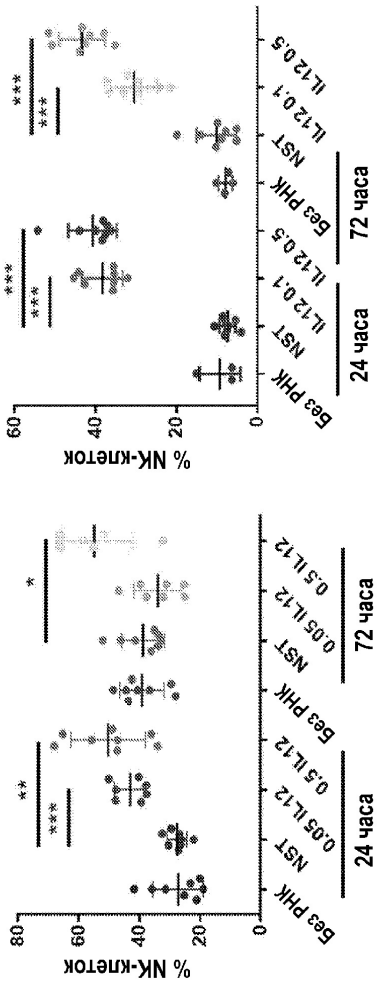
B16F10-AP3

Экспрессия маркера ранней активации CD69 на CD8+ Т-клетках



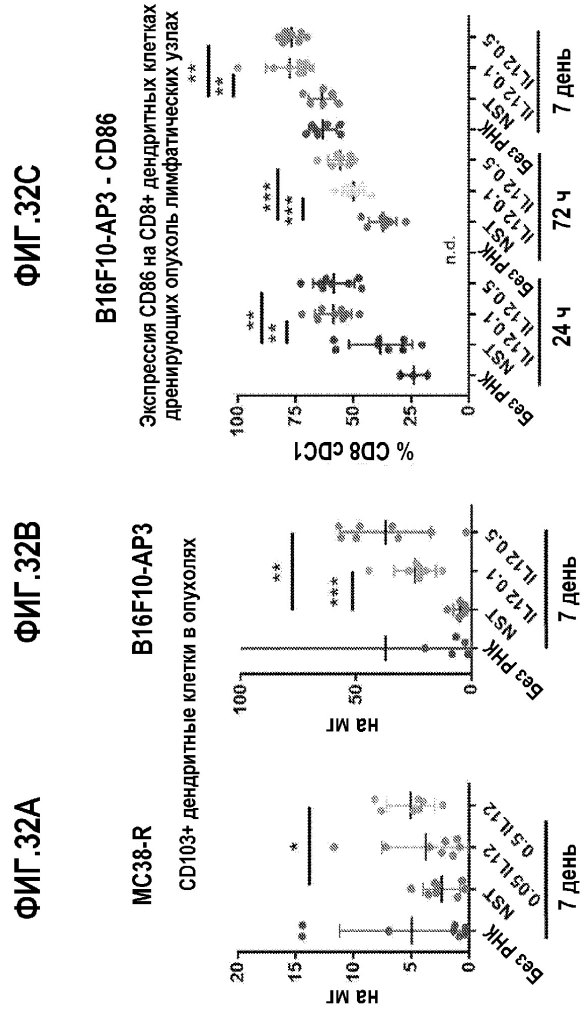
ФИГ.31A

MC38-R

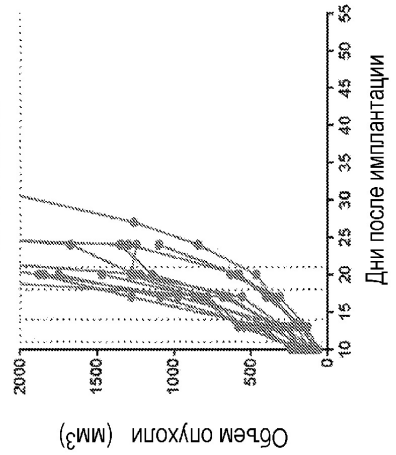


ФИГ.31B

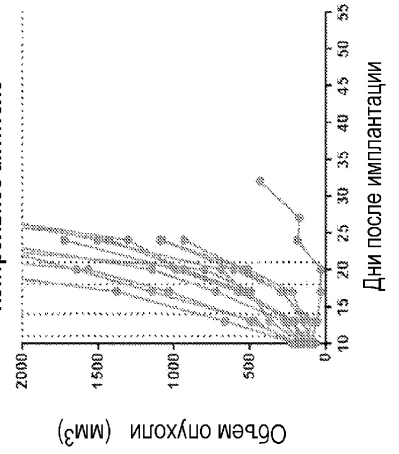
B16F10-AP3


ФИГ.32A
MC38-R
CD103+ дендритные клетки в опухолях
На мг
Без PHK
NST
0.05 IL12
0.5 IL12
7 день
ФИГ.32B
B16F10-AP3
На мг
Без PHK
NST
IL-12 0.1
IL-12 0.5
7 день
ФИГ.32C
B16F10-AP3 - CD86
Экспрессия CD86 на CD8+ дендритных клетках дренирующих опухоль лимфатических узлах
% CD8 cDC1
n.d.
24 ч
72 ч
7 день

ФИГ.33В

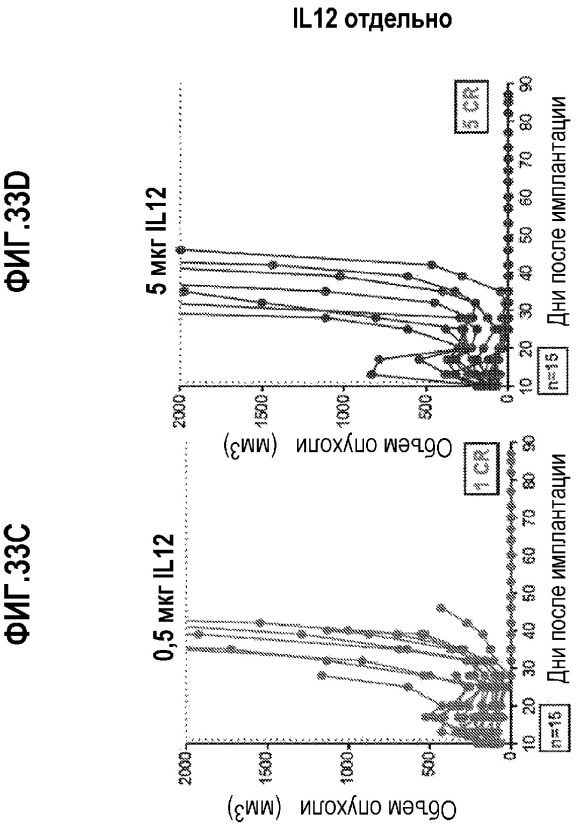


ФИГ.33А



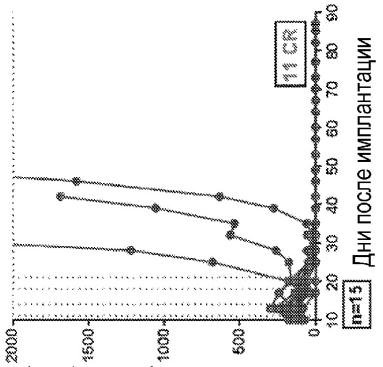
ФИГ.33C

ФИГ.33D

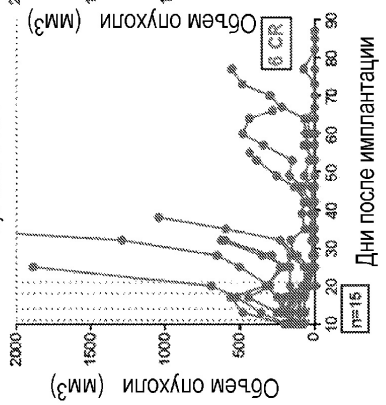


IL12 + αPDL1

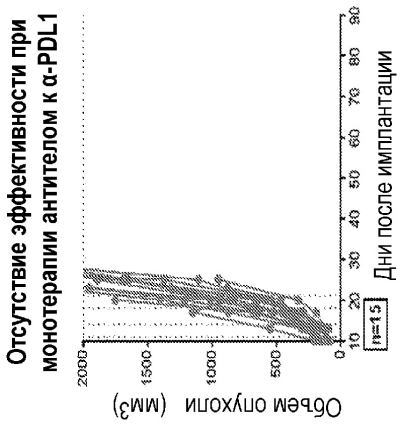
ФИГ.33F



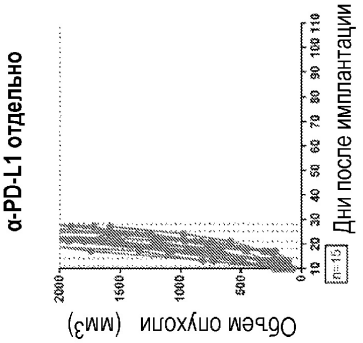
ФИГ.33E



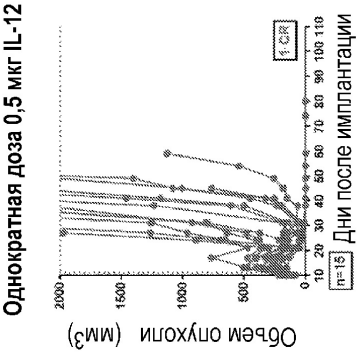
ФИГ.33G


Отсутствие эффективности при монотерапии антителом к α-PDL1
Объем опухоли (мм3)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
n=15
Дни после имплантации

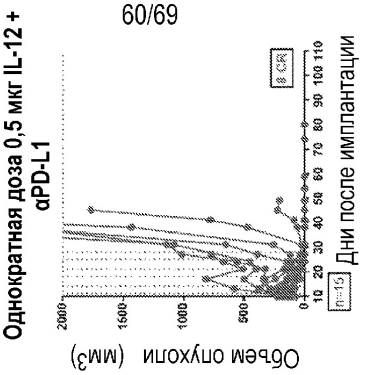
ФИГ.34A



ФИГ.34B

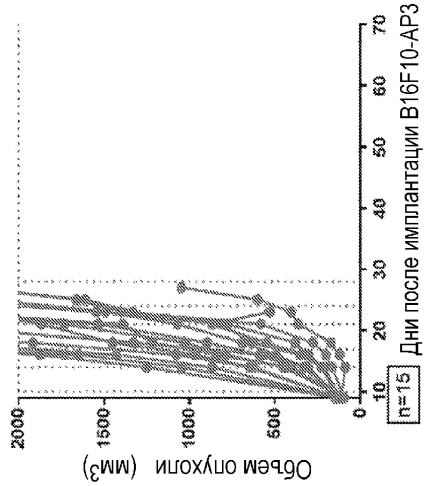


ФИГ.34C

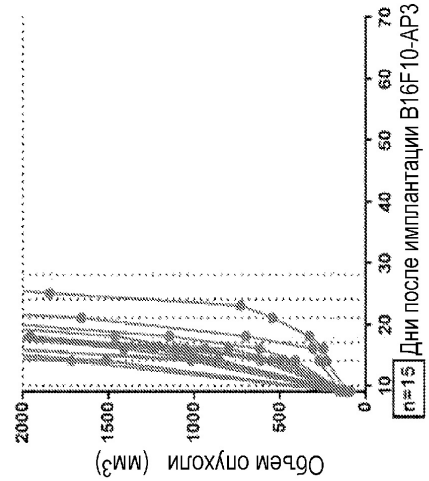


61

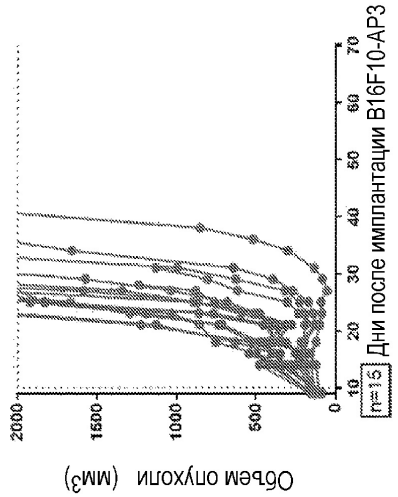
ФИГ.35B



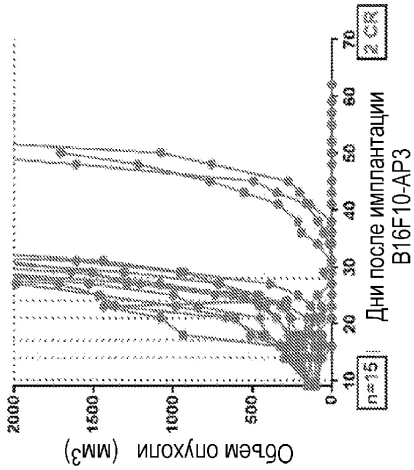
ФИГ.35A



ФИГ.35C



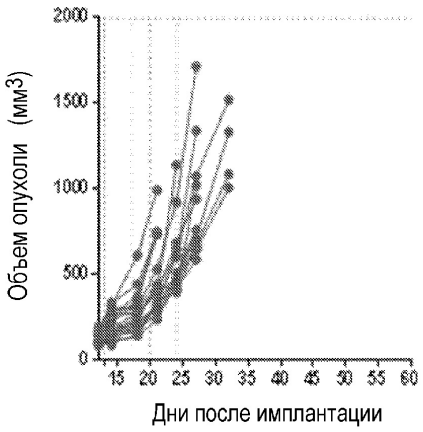
ФИГ.35D



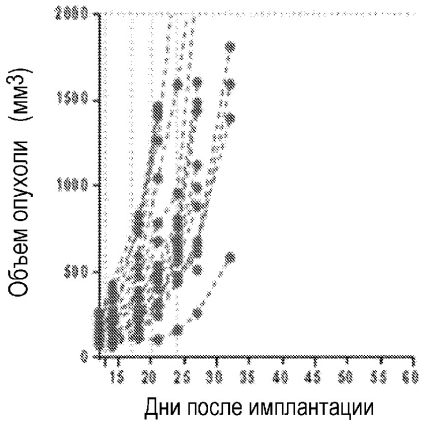
ФИГ.36A



ФИГ.36B

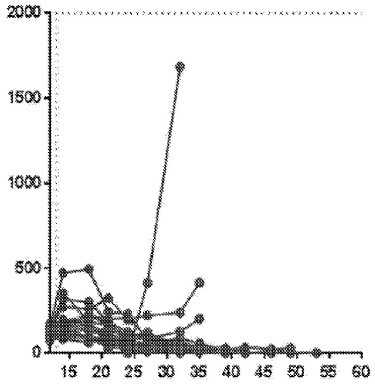


ФИГ.36C



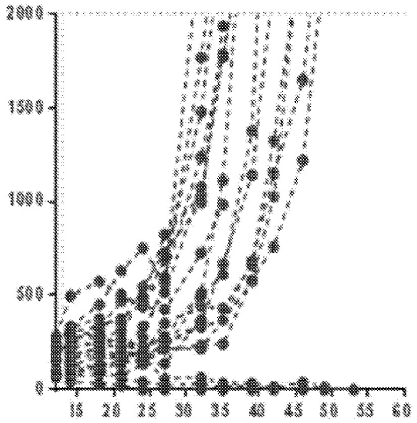
64

ФИГ.36D

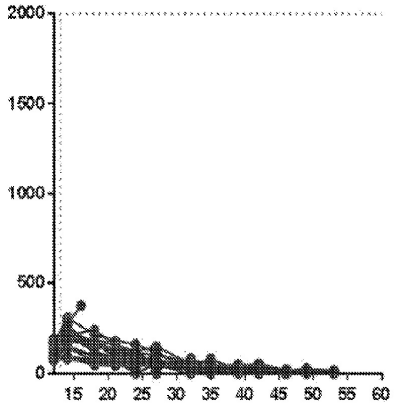


~3/20 CR

ФИГ.36E

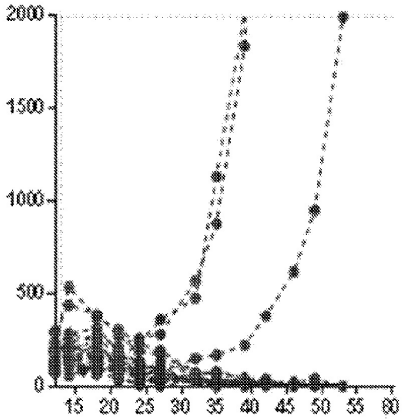


ФИГ.36F

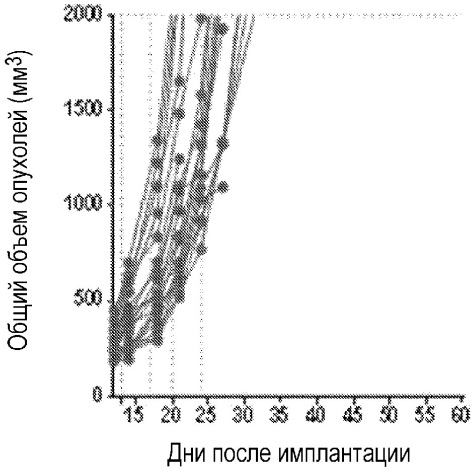


~16/20 CR

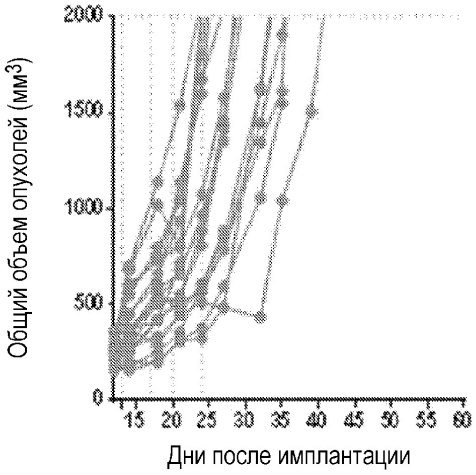
ФИГ.36G



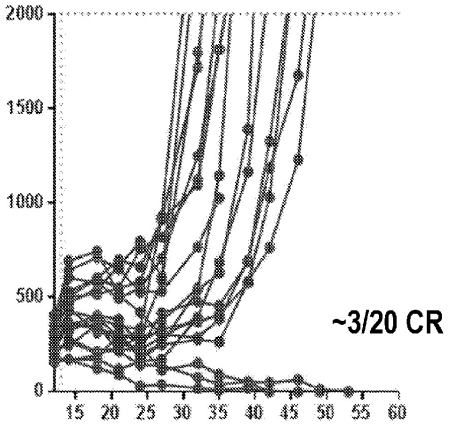
ФИГ.37A



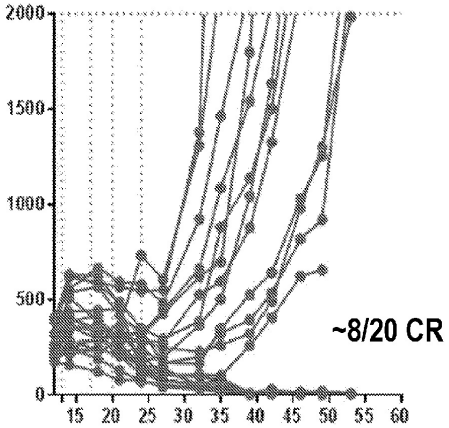
ФИГ.37B



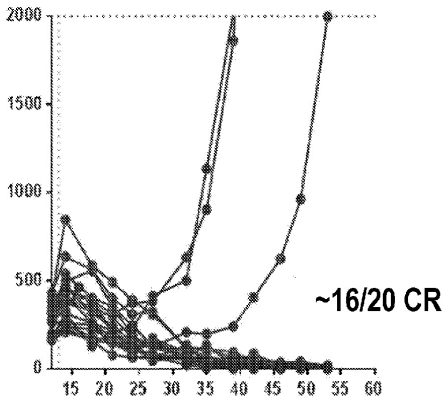
ФИГ.37C



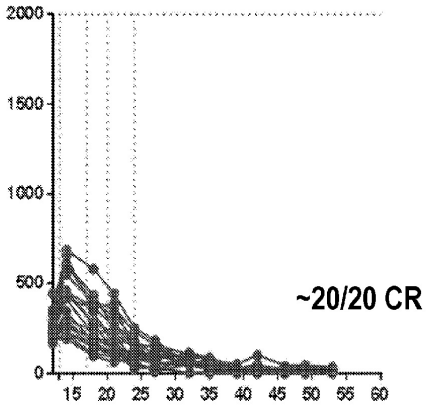
ФИГ.37D



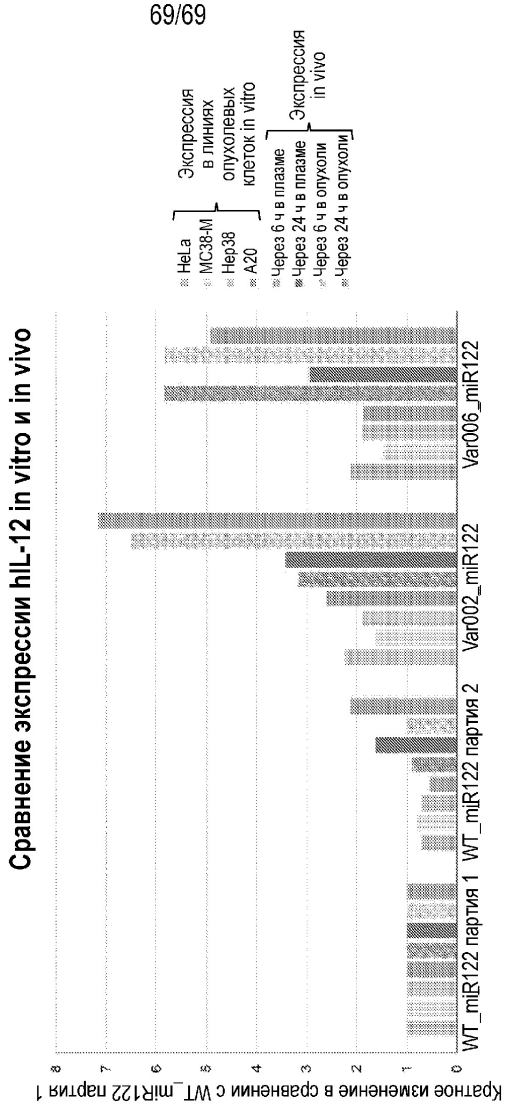
ФИГ.37E



ФИГ.37F



ФИГ.38


Сравнение экспрессии hIL-12 in vitro и in vivo
Кратное изменение в сравнении с WT_miR122 партия 1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
WT_miR122 партия 1
WT_miR122 партия 2
Var002_miR122
Var006_miR122
HeLa
MC38-M
Hep38
A20
Экспрессия в линиях опухолевых клеток in vitro
Через 6 ч в плазме
Через 24 ч в плазме
Через 6 ч в опухоли
Через 24 ч в опухоли
Экспрессия in vivo