



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/64 (2006.01)
C12N 15/66 (2006.01)
C12N 15/69 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C12N 15/63 (2023.05); C12N 5/10 (2023.05); C12N 15/64 (2023.05); C12N 15/66 (2023.05); C12N 15/69 (2023.05); A61K 31/713 (2023.05); A61K 31/436 (2023.05); A61K 48/00 (2023.05); A61P 37/06 (2023.05); C12N 2310/10 (2023.05); C12N 2310/531 (2023.05); C12N 2310/532 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2021122081, 24.01.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.01.2020

Дата регистрации:
30.10.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

24.01.2019 US 62/796,417;
24.01.2019 US 62/796,450;
01.02.2019 US 62/800,285;
01.02.2019 US 62/800,303;
06.03.2019 US 62/814,414;
06.03.2019 US 62/814,424;
05.06.2019 US 62/857,542

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2023 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 30.10.2024 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.08.2021

(86) Заявка РСТ:
US 2020/015026 (24.01.2020)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2020/154645 (30.07.2020)

Адрес для переписки:
107045, Москва, Даев переулок, д. 20, ООО
"Иванов, Макаров и Партнеры"

(72) Автор(ы):

КЕРР, Дуглас, Антони (US),
САМАЙОА, Филлип (US),
КОТИН, Роберт, М. (US),
СТАНТОН, Мэтью, Дж. (US),
АЛКАН, Озан (US),
ЧИОККО, Мэтью (US),
РАДЖЕНДРАН, Радж (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДЖЕНЕРЕЙШЕН БИО КО. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2009108235 A2, 03.09.2009. LINA
LI et al., Production and Characterization of
Novel Recombinant Adeno-Associated Virus
Replicative-Form Genomes: A Eukaryotic Source
of DNA for Gene Transfer, PLoS One., 2013, v.
8, No 8, e69879. WO 0209770 A1, 07.02.2002. WO
2019094548 A1, 16.05.2019. ВОЛКОВ М.Ю.,
Роль Toll-подобных рецепторов и их
эндогенных (см. прод.)

(54) ДНК С ЗАМКНУТЫМИ КОНЦАМИ (зкДНК) И ПРИМЕНЕНИЕ В СПОСОБАХ УМЕНЬШЕНИЯ
ИММУННОГО ОТВЕТА, СВЯЗАННОГО С ГЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ ИЛИ ТЕРАПИЕЙ НУКЛЕИНОВОЙ
КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области ингибирования иммунного ответа, включающему
биотехнологии, в частности к способу введение ингибитора иммунного ответа и

невирусного бескапсидного ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами, содержащего по меньшей мере один трансген, в клетку, в которой экспрессируется по меньшей мере один трансген. Также раскрыты композиция, фармацевтическая композиция, клетка для

экспрессии ингибитора иммунного ответа и набор для ингибирования иммунного ответа. Изобретение эффективно для ингибирования иммунного ответа, при котором по меньшей мере один трансген экспрессируется в клетке. 6 н. и 130 з.п. ф-лы, 18 ил., 12 табл., 35 пр.

(56) (продолжение):

лигандов в патогенезе ревматоидного артрита, Научно-практическая ревматология, 2016, т. 54(1), стр. 78-85.

RU 2 8 2 9 3 6 7 C 2

RU 2 8 2 9 3 6 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C12N 15/63 (2006.01)*C12N 5/10* (2006.01)*C12N 15/64* (2006.01)*C12N 15/66* (2006.01)*C12N 15/69* (2006.01)*A61K 31/713* (2006.01)*A61K 31/436* (2006.01)*A61K 48/00* (2006.01)*A61P 37/06* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C12N 15/63 (2023.05); *C12N 5/10* (2023.05); *C12N 15/64* (2023.05); *C12N 15/66* (2023.05); *C12N 15/69* (2023.05); *A61K 31/713* (2023.05); *A61K 31/436* (2023.05); *A61K 48/00* (2023.05); *A61P 37/06* (2023.05); *C12N 2310/10* (2023.05); *C12N 2310/531* (2023.05); *C12N 2310/532* (2023.05)

(21)(22) Application: **2021122081, 24.01.2020**

(24) Effective date for property rights:
24.01.2020

Registration date:
30.10.2024

Priority:

(30) Convention priority:

24.01.2019 US 62/796,417;**24.01.2019 US 62/796,450;****01.02.2019 US 62/800,285;****01.02.2019 US 62/800,303;****06.03.2019 US 62/814,414;****06.03.2019 US 62/814,424;****05.06.2019 US 62/857,542**(43) Application published: **27.02.2023 Bull. № 6**(45) Date of publication: **30.10.2024 Bull. № 31**(85) Commencement of national phase: **24.08.2021**

(86) PCT application:

US 2020/015026 (24.01.2020)

(87) PCT publication:

WO 2020/154645 (30.07.2020)

Mail address:

**107045, Moskva, Daev pereulok, d. 20, OOO
"Ivanov, Makarov i Partnery"**

(72) Inventor(s):

KERR, Douglas, Antoni (US),**SAMAJOA, Phillip (US),****KOTIN, Robert, M. (US),****STANTON, Metyu, Dzh. (US),****ALKAN, Ozan (US),****CHIOKKO, Metyu (US),****RADZHENDRAN, Radzh (US)**

(73) Proprietor(s):

DZHENEREJSHEN BIO KO. (US)

(54) CLOSED-CIRCULAR DNA (CCDNA) AND USE IN METHODS FOR REDUCING IMMUNE RESPONSE ASSOCIATED WITH GENE THERAPY OR NUCLEIC ACID THERAPY

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to biotechnology, in particular to a method of inhibiting an immune response, comprising administering an immune response

inhibitor and a non-viral capsid DNA vector with covalently closed ends, containing at least one transgene, into a cell in which at least one transgene is expressed. Also disclosed are a composition, a

pharmaceutical composition, a cell for expressing an immune response inhibitor and a kit for inhibiting the immune response.

EFFECT: invention is effective for inhibiting the

immune response, wherein at least one transgene is expressed in a cell.

136 cl, 18 dwg, 12 tbl, 35 ex

R U 2 8 2 9 3 6 7 C 2

R U 2 8 2 9 3 6 7 C 2

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке США № 62/796417, поданной 24 января 2019 г., предварительной заявке США № 62/800303, поданной 1 февраля 2019 г., предварительной заявке США № 62/796450, поданной 24 января 2019 г., предварительной заявке США № 62/800285, поданной 1 февраля 2019 г., предварительной заявке США № 62/814414, поданной 6 марта 2019 г., предварительной заявке США № 62/814424, поданной 6 марта 2019 г., и предварительной заявке США № 62/857542, поданной 5 июня 2019 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка включает перечень последовательностей, поданный в электронном виде в формате ASCII и включенный тем самым в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Указанная копия в формате ASCII, созданная 24 января 2020 г., названа 131698-03320-Sequence_Listing-FINAL.txt и имеет размер 117124 байтов.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Варианты реализации настоящего изобретения относятся к области генной терапии, включая доставку экзогенных последовательностей ДНК в целевую клетку, ткань, орган или организм, а также к модификациям и способам для ингибирования иммунных ответов (например, врожденных иммунных ответов) на указанные последовательности.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Целью генной терапии является улучшение клинических исходов у пациентов, страдающих либо генетическими мутациями, либо приобретенными заболеваниями, вызванными абберацией в профиле экспрессии генов. Генная терапия включает лечение или предотвращение медицинских состояний, вызванных дефектными генами или аномальной регуляцией или экспрессией, например, недостаточной экспрессией или избыточной экспрессией, которые могут привести к нарушению, заболеванию, злокачественному новообразованию и т.д. Например, заболевание или нарушение, вызванное дефектным геном, можно лечить, предотвращать или облегчать путем доставки пациенту корректирующего генетического материала, или можно лечить, предотвращать или облегчать путем изменения или подавления у пациента дефектного гена, например, с помощью корректирующего генетического материала, приводящего к терапевтической экспрессии генетического материала в организме пациента.

[0005] Основой генной терапии является обеспечение транскрипционной кассеты с активным генным продуктом (иногда называемым трансгеном), например, который может приводить к положительному эффекту усиления функции, отрицательному эффекту потери функции или другому исходу. Такие исходы могут быть отнесены к экспрессии активирующего антитела или слитого белка либо ингибирующего (нейтрализующего) антитела или слитого белка. Генную терапию также можно применять для лечения заболевания или злокачественного новообразования, вызванного другими факторами. Моногенные нарушения у человека может лечить путем доставки нормального гена в целевые клетки и его экспрессии в них. Доставку и экспрессию корректирующего гена в клетках-мишенях пациента можно осуществлять с применением многочисленных способов, включая применение модифицированных вирусов и вирусных векторов для доставки генов. Среди многочисленных доступных векторов вирусного происхождения (например, рекомбинантный ретровирус, рекомбинантный лентивирус, рекомбинантный аденовирус и т.п.) рекомбинантный аденоассоциированный вирус

(рААВ) приобретает все большую популярность в генной терапии в качестве многоцелевого вектора.

[0006] Аденоассоциированные вирусы (ААВ) принадлежат к семейству Parvoviridae и, более конкретно, составляют род депендопарвовирусов. Векторы, происходящие из ААВ (т.е. рекомбинантные ААВ (рААВ) или ААВ-векторы), являются привлекательными для доставки генетического материала, поскольку (i) они способны инфицировать (транслировать) широкий спектр неделящихся и делящихся типов клеток, включая миоциты и нейроны; (ii) они лишены вирусных структурных генов, что уменьшает ответы клеток хозяина на вирусную инфекцию, например, опосредуемые интерфероном ответы; (iii) вирусы дикого типа считаются непатологичными у человека; (iv) в отличие от ААВ дикого типа, которые способны интегрироваться в геном клетки хозяина, дефектные по репликации ААВ-векторы лишены гена *rep* и обычно персистируют в виде episome, что ограничивает риск инсерционного мутагенеза или генотоксичности; и (v) по сравнению с другими векторными системами ААВ-векторы обычно считаются относительно слабыми иммуногенами и, следовательно, не запускают значительного иммунного ответа (см. ii), обеспечивая тем самым устойчивость векторной ДНК и, потенциально, долгосрочную экспрессию терапевтических трансгенов.

[0007] Однако применение частиц ААВ в качестве вектора для доставки генов имеет несколько серьезных недостатков. Одним из основных недостатков, ассоциированных с рААВ, является ограниченная емкость вирусной упаковки, составляющая примерно 4,5 т.п.о. гетерологичной ДНК (Dong et al., 1996; Athanasiopoulos et al., 2004; Lai et al., 2010), вследствие этого применение ААВ-векторов ограничено их способностью кодировать белки размером менее 150000 Да. Вторым недостатком является то, что в результате распространенности инфекции ААВ дикого типа среди населения кандидаты на генную терапию с применением рААВ должны проходить скрининг на наличие нейтрализующих антител, устраняющих вектор из организма пациента. Третий недостаток связан с иммуногенностью капсида, которая препятствует повторному введению пациентам, которые не были отстранены от начального лечения. Иммунная система пациента может отвечать на вектор, который фактически выступает в роли «бустерной» прививки, стимулирующей выработку иммунной системой высоких титров антител к ААВ, которые исключают возможность лечения в будущем. В некоторых недавних сообщениях выражены опасения, касающиеся иммуногенности в ситуациях, подразумевающих применение высоких доз. Другой весомый недостаток заключается в относительно медленном начале ААВ-опосредуемой экспрессии генов, учитывая, что одноцепочечная ДНК ААВ должна быть преобразована в двухцепочечную ДНК до экспрессии гетерологичного гена.

[0008] Кроме того, обычные вирионы ААВ с капсидами получают путем введения плазмиды или плазмид, содержащих геном, гены *rep* и гены *cap* ААВ (Grimm et al., 1998). Однако было обнаружено, что такие вирусные векторы на основе заключенного в капсид ААВ неэффективно транслируют определенные типы клеток и тканей, и что капсиды также индуцируют иммунный ответ. Соответственно, применение векторов на основе аденоассоциированного вируса (ААВ) для генной терапии ограничено из-за однократного введения пациентам (вследствие иммунного ответа пациента), ограниченного диапазона трансгенного генетического материала, подходящего для доставки в ААВ-векторах ввиду минимальной емкости вирусной упаковки (около 4,5 т.п.о.), и медленной ААВ-опосредуемой экспрессии генов.

[0009] Более того, иммунные системы млекопитающих включают ряд механизмов

детектирования и устранения вторгающихся патогенов и разных видов aberrантной клеточной активности и процессов, которые могут быть вызваны при введении субъекту вирусного вектора или нуклеиновой кислоты. Например, рецепторы распознавания структур (PRR) представляют собой класс молекул, которые эволюционно развились как сенсоры для детектирования консервативных молекул, ассоциированных с патогенами, таких как чужеродные нуклеиновые кислоты, например, вирусная ДНК и вирусная РНК, и запуска врожденного иммунного ответа. Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой группу PRR, которые детектируют нуклеиновые кислоты, заключенные в эндосому, и включают TLR9 (детектирует дцДНК, преимущественно неметилированные повторы CpG), TLR3 (детектирует дцРНК) и TLR7 (детектирует оцРНК). Вторая система PRR расположена в цитозоле и служит для детектирования чужеродной нуклеиновой кислоты, в частности, двухцепочечной РНК, внутри инфицированных клеток.¹ Эти PRR, называемые «RIG-I-подобными рецепторами» или RLR, включают RIG-I и MDA5. Упомянутые PRR представляют собой геликазы, которые детектируют структурные особенности РНК, такие как 5'-трифосфаты и дифосфаты, промежуточные продукты репликации РНК и/или продукты транскрипции, и инициируют активацию ответа интерферона типа I.^{1,2} Третий класс PRR запускается цитозольной ДНК, при этом основным внутриклеточным сенсором ДНК является cGAS (цикло-ГМФ-АМФ-синтаза), которая связывается с ДНК и активирует связанный с эндоплазматическим ретикулумом (ЭР) стимулятор генов интерферона (STING), что приводит к активации ответа интерферона типа I и, в некоторых случаях, активации^{1,4,5} других предложенных сенсоров цитозольной ДНК, включая отсутствующий при меланоме белок (AIM2), индуцируемый IFN-γ белок 16 (IFI16), индуцируемый интерфероном белок X (IFIX), LRRFIP1, DHX9, DHX36, DDX41, Ku70, ДНК-РКс, комплекс MRN (включая MRE11, Rad50 и Nbs1)^{2,7} и РНК-полимеразу III¹⁰. AIM2, IFI16 и IFIX представляют собой белки, содержащие пириновый домен и домен HIN200 (PYHIN).^{2,6} Кроме того, было показано, что неспаренные нуклеотиды ДНК, фланкирующие короткие участки ДНК со спаренными основаниями, как в структурах «стебель-петля» одноцепочечной ДНК (оцДНК), происходящей из вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), активировали ДНК-сенсор cGAS, индуцирующий интерферон I типа, зависимым от последовательности образом.^{8,9} Структуры ДНК, содержащие неспаренные гуанозины, фланкирующие короткую (от 12 до 20 п.о.) дцДНК (Y-форма ДНК), обладали сильным стимулирующим действием и специфично усиливали ферментативную активность cGAS.^{8,9}

[0010] Совсем недавно были идентифицированы другие внутриклеточные микробные сенсоры, включая NOD-подобные рецепторы (NLR). Некоторые из NLR также воспринимают немикробные сигналы опасности и образуют большие цитоплазматические белковые комплексы, называемые инфламмасомами, которые являются основным регулятором врожденного иммунитета и воспаления (Martinon et al., Annu. Rev. Immunol. 2009 27: 229-65).

[0011] Инфламмасома состоит из рецепторов семейства NLR или AIM2 и прокаспазы-1. Ассоциированный с апоптозом пятнышкоподобный белок, содержащий домен привлечения каспазы (ASC), представляет собой адаптерный белок и связывает члена семейства NLR с прокаспазой-1. Члены семейства NLR собирают комплекс инфламмасы с ASC, который, в свою очередь, привлекает и активирует каспазу-1. Несколько членов семейства белков NLR участвуют в образовании различных

инфламмасом, включая содержащий пириновый домен член 3 семейства NLR (NLRP3; также известный как циропирин или NALP3), содержащий домен CARD член 4 семейства NLR (NLRC4; также известный как IPAF) и NLRP1. Различные инфламмасы активируются разными стимулами. Например, NLRP1 активируется летальным токсином, продуцируемым *Bacillus anthracis*, в то время как NLRC4 отвечает на цитозольный флагеллин в клетках, инфицированных *Salmonella*, *Legionella* и *Pseudomonas* spp. Инфламмаса NLRP3 активируется большим количеством различных стимулов, включая микробные продукты и эндогенные сигналы, такие как кристалл урата, оксид кремния, амилоидные фибриллы и АТФ.

[0012] Сенсорный компонент NOD-подобного рецептора (NLR) (например, криопирин (NLRP3 или NALP3)) распознает сигналы опасности, такие как молекулы молекулярной структуры, ассоциированной с повреждением (DAMP), высвобождаемые во время повреждения ткани или стресса (например, внеклеточный АТФ, кристалл урата, β -амилоид, фрагменты клеток) и молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами (PAMP). Инфламмаса собирается в ответ на такую инфекцию патогеном или сигналы «опасности», это требует взаимодействия пириновых доменов криопиринина и адаптерного компонента ASC, что приводит к привлечению и активации каспазы-1 (из прокаспазы-1), а затем к созреванию и высвобождению нескольких провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-18 и IL-33.

[0013] Помимо NLR, инфламмасы могут активироваться членами семейства AIM2. AIM2 характеризуется наличием пиринового домена и ДНК-связывающего домена HIN и активирует каспазу-1 путем детектирования цитозольной ДНК (Fernandes-Alnemri T, et al. 2009. Nature 458:509-513). Сборка инфламмасы требует предшествующего праймирующего сигнала за счет TLR, который необходим для положительной регуляции экспрессии инфламматических рецепторов и субстрата про-IL-1 β , прежде чем второй сигнал сможет инициировать образование инфламматического комплекса (Bauernfeind FG, et al., 2009, J. Immunol. 183:787-791).

[0014] Несмотря на концептуальную элегантность, перспектива применения молекул нуклеиновых кислот для генной терапии с целью лечения заболеваний человека остается неопределенной. Основная причина этой неопределенности заключается в очевидных нежелательных явлениях, связанных с врожденным иммунным ответом хозяина на терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот и, таким образом, путь, с помощью которого эти материалы модулируют экспрессию их предусмотренных мишеней применительно к иммунному ответу. Существующий на сегодняшний день уровень техники, относящийся к созданию, функционированию, поведению и оптимизации молекул нуклеиновых кислот, которые могут быть использованы для клинических приложений, в основном сосредоточен на: (1) антисмысловых олигонуклеотидах и дуплексных РНК, которые непосредственно регулируют трансляцию и экспрессию гена; (2) РНК, подавляющих транскрипцию гена, которые приводят к долгосрочным эпигенетическим модификациям; (3) антисмысловых олигонуклеотидах, которые взаимодействуют со структурами сплайсинга генов и изменяют их; (4) создании синтетических или вирусных векторов, имитирующих физиологические функциональные возможности природного генома ААВ или лентивирусного генома; и (5) доставке терапевтических олигонуклеотидов *in vivo*. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в разработке терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот, которые очевидны в недавних клинических достижениях, область генной терапии все еще сильно ограничена непредусмотренными нежелательными явлениями у реципиентов, запускаемыми самими терапевтическими нуклеиновыми кислотами.

[0015] Соответственно, в данной области существует потребность в новой технологии, которая ингибирует (например, уменьшает, облегчает, смягчает, предотвращает) иммунный ответ на введение субъекту векторов или нуклеиновой кислоты, что обеспечивает экспрессию терапевтического белка в клетке, ткани или в организме субъекта для лечения широкого спектра заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] Согласно настоящему раскрытию предложены способы и фармацевтические композиции для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа у субъекта, страдающего генетическим нарушением и получающего генную терапию или терапию нуклеиновой кислотой («терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот» или «терапевтическую нуклеиновую кислоту» (ТНК)). В настоящем документе предложены невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-векторы (ceDNA vectors)) и ингибиторы для ингибирования иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа). В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтические композиции и составы могут включать один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), таких как рапамицин и аналоги рапамицина, антагонисты TLR (например, антагонисты TLR9), антагонисты cGAS и антагонисты инфламماسомы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламماسомы NLRP3 или ингибитора пути инфламماسомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации).

[0017] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены композиции и способы для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) с применением невирусных бескапсидных ДНК-векторов с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-векторов) для экспрессии ингибитора врожденного иммунного ответа с бескапсидного (например, невирусного) ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами (называемого в настоящем документе «ДНК-вектором с замкнутыми концами» или «зкДНК-вектором»), причем указанный зкДНК-вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты или ее варианты, оптимизированные по кодонам, ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа).

[0018] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены композиции и способы для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) с применением невирусных бескапсидных ДНК-векторов с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-векторов) для экспрессии рапамицина и аналогов рапамицина с бескапсидного (например, невирусного) ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами (называемого в настоящем документе «ДНК-вектором с замкнутыми концами» или «зкДНК-вектором»), причем указанный зкДНК-вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты или ее варианты, оптимизированные по кодонам, рапамицина и аналогов рапамицина. Соответственно, эти зкДНК-векторы можно применять для получения рапамицина и аналогов рапамицина для ингибирования иммунной системы (например, врожденной иммунной системы).

[0019] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены композиции и способы для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) с применением невирусных бескапсидных ДНК-векторов с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-векторов) для экспрессии антагониста TLR с бескапсидного (например, невирусного) ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами (называемого в настоящем документе «ДНК-

вектором с замкнутыми концами» или «зкДНК-вектором»), причем указанный зкДНК-вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты или ее варианты, оптимизированные по кодонам, антагониста TLR. Соответственно, эти зкДНК-векторы можно применять для получения антагониста TLR для ингибирования иммунной системы (например, врожденной иммунной системы).

[0020] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены композиции и способы для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) с применением невирусных бескапсидных ДНК-векторов с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-векторов) для экспрессии антагониста cGAS с бескапсидного (например, невирусного) ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами (называемого в настоящем документе «ДНК-вектором с замкнутыми концами» или «зкДНК-вектором»), причем указанный зкДНК-вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты или ее варианты, оптимизированные по кодонам, антагониста cGAS. Соответственно, эти зкДНК-векторы можно применять для получения антагониста cGAS для ингибирования иммунной системы (например, врожденной иммунной системы).

[0021] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены композиции и способы для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) с применением невирусных бескапсидных ДНК-векторов с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-векторов) для экспрессии ингибитора пути инфламماسомы NLRP3 или ингибитора пути инфламماسомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации с бескапсидного (например, невирусного) ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами (называемого в настоящем документе «ДНК-вектором с замкнутыми концами» или «зкДНК-вектором»), причем указанный зкДНК-вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты или ее варианты, оптимизированные по кодонам, ингибитора пути инфламماسомы NLRP3 или ингибитора пути инфламماسомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации. Соответственно, эти зкДНК-векторы можно применять для получения ингибитора пути инфламماسомы NLRP3 или ингибитора пути инфламماسомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации, для ингибирования иммунной системы (например, врожденной иммунной системы).

[0022] В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтические композиции и составы могут включать один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, в сочетании с различными типами терапевтических нуклеиновых кислот (ТНК) и носителей (например, липидная наночастица). В соответствии с некоторыми вариантами реализации композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество или носитель. В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтическая композиция содержит липидную наночастицу (ЛНЧ). Согласно одному варианту реализации ЛНЧ содержит катионный липид. В соответствии с некоторыми вариантами реализации ЛНЧ содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ). В соответствии с некоторыми вариантами реализации ЛНЧ содержит холестерин.

[0023] Способы, описанные в настоящем документе, обычно включают применение одного или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) (например, рапамицина и его аналогов, антагонистов TLR, антагонистов cGAS) для предотвращения, уменьшения, ослабления или даже устранения иммунных ответов, ассоциированных с введением трансгена (например, терапевтической нуклеиновой

кислоты (ТНК)). В настоящем документе описаны способы, включающие введение указанных ингибиторов.

[0024] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой молекулу РНК или ее производное. Согласно одному варианту реализации молекула РНК представляет собой антисмысловой олигонуклеотид. Согласно одному варианту реализации антисмысловой олигонуклеотид представляет собой антисмысловую РНК. Согласно одному варианту реализации РНК представляет собой РНК-интерференцию (РНКи).

[0025] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой молекулу мРНК.

[0026] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой молекулу ДНК или ее производное.

[0027] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловой олигонуклеотид ДНК. Согласно одному варианту реализации антисмысловой олигонуклеотид ДНК представляет собой нуклеиновую кислоту на основе морфолина. Согласно одному варианту реализации нуклеиновая кислота на основе морфолина представляет собой фосфодиамидат-морфолиновый олигомер (РМО).

[0028] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой ДНК с замкнутыми концами (зкДНК). Согласно одному варианту реализации зкДНК содержит экспрессионную кассету, содержащую последовательность промотора и трансген. Согласно одному варианту реализации зкДНК содержит экспрессионную кассету, содержащую последовательность полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации зкДНК содержит по меньшей мере один инвертированный концевой повтор (ITR), фланкирующий либо 5'-, либо 3'-конец экспрессионной кассеты. Согласно одному варианту реализации экспрессионная кассета фланкирована двумя ITR, причем указанные два ITR содержат один 5'-ITR и один 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации экспрессионная кассета соединена с ITR на 3'-конце (3'-ITR). Согласно одному варианту реализации экспрессионная кассета соединена с ITR на 5'-конце (5'-ITR). Согласно одному варианту реализации зкДНК дополнительно содержит спейсерную последовательность между 5'-ITR и экспрессионной кассетой.

[0029] Согласно одному варианту реализации зкДНК дополнительно содержит спейсерную последовательность между 3'-ITR и экспрессионной кассетой. Согласно одному варианту реализации спейсерная последовательность представляет собой по меньшей мере 5 пар оснований в длину. Согласно одному варианту реализации спейсерная последовательность представляет собой от 5 до 200 пар оснований в длину. Согласно одному варианту реализации спейсерная последовательность представляет собой от 5 до 500 пар оснований в длину.

[0030] Согласно одному варианту реализации ITR представляет собой ITR, происходящий из серотипа ААВ. Согласно одному варианту реализации ААВ выбран из группы, состоящей из ААВ1, ААВ2, ААВ3, ААВ4, ААВ5, ААВ6, ААВ7, ААВ8, ААВ9, ААВ10, ААВ11 и ААВ12. Согласно одному варианту реализации ITR происходит из ITR гусиного вируса. Согласно одному варианту реализации ITR происходит из ITR вируса В19. Согласно одному варианту реализации ITR представляет собой ITR дикого типа из парвовируса. Согласно одному варианту реализации ITR представляет собой мутантный ITR. Согласно одному варианту реализации зкДНК содержит два мутантных ITR как на 5'-конце, так и на 3'-конце экспрессионной кассеты.

[0031] Согласно одному варианту реализации зкДНК имеет одноцепочечный разрыв или пропуск.

[0032] Согласно одному варианту реализации зкДНК получают синтетически в бесклеточной среде.

5 [0033] Согласно одному варианту реализации зкДНК получают в клетке. Согласно одному варианту реализации зкДНК получают в клетках насекомых. Согласно одному варианту реализации клетка насекомого представляет собой Sf9. Согласно одному варианту реализации зкДНК получают в клетке млекопитающего. Согласно одному варианту реализации клетка млекопитающего представляет собой линию клеток

10 человека.

[0034] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой ДНК с замкнутыми концами, содержащую по меньшей мере одну последовательность-мишень протеломеразы на ее 5'- и 3'-концах экспрессионной

15 [0035] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой гантелеобразную линейную дуплексную ДНК с замкнутыми концами, содержащую две шпилечные структуры ITR на 5'- и 3'-концах экспрессионной кассеты.

[0036] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота

20 представляет собой миникольцо на основе ДНК или MIDGE.

[0037] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой линейный ДНК-вектор с ковалентно замкнутыми концами. Согласно одному варианту реализации линейный ДНК-вектор с ковалентно замкнутыми концами

25 [0038] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой doggybone ДНК (dbDNATM).

[0039] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой миниген.

30 [0040] Согласно одному варианту реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой плазмиду.

[0041] Соответственно, согласно некоторым аспектам настоящего изобретения предложены способы ингибирования или подавления иммунных ответов при экспрессии трансгена в клетке, включающие: совместное введение в клетку (1) композиции, содержащей невирусный бескапсидный ДНК-вектор с ковалентно замкнутыми концами

35 (зкДНК-вектор), и (2) ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе. ЗкДНК-вектор содержит гетерологичную последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую трансген, функционально расположенную между двумя разными последовательностями инвертированных

40 концевых повторов (ITR) AAV, причем один из указанных ITR содержит функциональный сайт концевого разрешения AAV и сайт связывания Rep, один из указанных ITR содержит делецию, вставку или замену относительно другого ITR так, что зкДНК-вектор, при расщеплении рестрикционным ферментом, имеющим один сайт распознавания на зкДНК-векторе, имеет характерные полосы линейной и непрерывной

45 ДНК, по сравнению с линейными и прерывистыми контрольными ДНК, при анализе на денатурирующем геле. Как показано в настоящем документе, согласно некоторым вариантам реализации, ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) совместно вводят с применением синтетического наноносителя, описанного в WO 2016/073799, содержание которого полностью включено в настоящий

документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор также присутствует в наноносителе. В соответствии с некоторыми вариантами реализации один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) выбраны из рапамицина и аналогов рапамицина, антагонистов TLR (например, антагонистов TLR9), антагонистов cGAS и антагонистов инфламмасомы (например, любого одного или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации). В соответствии с некоторыми вариантами реализации олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, присутствует по меньшей мере на одном из ITR. В соответствии с некоторыми вариантами реализации ингибитор cGAS кодируется зкДНК и функционально связан с промотором, таким как индуцируемый промотор. Согласно другим вариантам реализации ингибитор cGAS не кодируется зкДНК.

[0042] Кроме того, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена композиция, содержащая (i) невирусный бескапсидный ДНК-вектор с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-вектор), причем указанный зкДНК-вектор содержит гетерологичную последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую трансген, функционально расположенную между двумя разными последовательностями инвертированных концевых повторов (ITR) AAB, причем один из указанных ITR содержит функциональный сайт концевого разрешения AAB и сайт связывания Rep, один из указанных ITR содержит делецию, вставку или замену относительно другого ITR, при этом указанный зкДНК-вектор, при расщеплении рестрикционным ферментом, имеющим один сайт распознавания на зкДНК-векторе, имеет характерные полосы линейной и непрерывной ДНК, по сравнению с линейными и прерывистыми контрольными ДНК, при анализе на неденатурирующем геле, и (ii) ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа). Как показано в настоящем документе, согласно некоторым вариантам реализации, компоненты композиции изготовлены в отдельных синтетических наноносителях. Согласно одному варианту реализации компоненты композиции изготовлены в одном и том же синтетическом наноносителе. В соответствии с некоторыми вариантами реализации один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) выбраны из рапамицина и аналогов рапамицина, антагонистов TLR (например, антагонистов TLR9), антагонистов cGAS и антагонистов инфламмасомы (например, любого одного или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации).

[0043] Невирусные бескапсидные ДНК-векторы, описанные в настоящем документе, могут быть получены в восприимчивых клетках-хозяевах с экспрессионной конструкции (например, плазмиды, бакмиды, бакуловируса или интегрированной линии клеток), например, см. Примеры, раскрытые в международной заявке на патент PCT/US18/49996, поданной 7 сентября 2018 г., или с использованием синтетического способа получения, например, см. Примеры, раскрытые в международной заявке на патент PCT/US19/14122, поданной 6 декабря 2018 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-векторы, которые можно применять в способах и композициях, раскрытых в настоящем документе, содержат гетерологичную нуклеиновую кислоту, например, трансген, расположенную между двумя последовательностями инвертированных концевых повторов (ITR). Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере один из ITR модифицирован путем делеции, вставки и/или замены по сравнению с последовательностью ITR дикого типа (например, ITR AAB); и по меньшей мере один

из ITR содержит функциональный сайт концевое разрешение (TRS) и сайт связывания Rep.

[0044] В соответствии с другим аспектом настоящего раскрытия предложен способ лечения генетического нарушения у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0045] ФИГ. 1 представляет собой схему, иллюстрирующую один вариант реализации подготовительного способа получения бакуло-инфицированных клеток насекомых (ВПС), которые можно применять для получения зкДНК-вектора в способе, описанном на схеме на ФИГ. 2. i) Две популяции наивных клеток насекомых трансфицируют либо плазмидой, кодирующей белок Rep, либо плазмидой, продуцирующей ДНК-вектор; ii) вирусный супернатант собирают и используют для инфицирования двух новых наивных популяций клеток насекомых с получением ВПС-1 конструкции ДНК-вектора и ВПС-2 (REP). ВПС относится к клеткам насекомых, инфицированным бакуловирусом. Необязательно этап ii) можно повторять один или более раз для получения рекомбинантного бакуловируса в больших количествах.

[0046] ФИГ. 2 представляет собой схему, иллюстрирующую один вариант реализации для получения зкДНК-вектора, описанного в настоящем документе.

[0047] ФИГ. 3 представляет собой схему, иллюстрирующую один вариант реализации для характеристики ДНК-вектора (последующий способ), описанного в настоящем документе.

[0048] ФИГ. 4А-ФИГ. 4D представляют собой схематические диаграммы, иллюстрирующие примерные плазмиды и компоненты плазмиды, которые можно применять для получения зкДНК-вектора, раскрытого в настоящем документе. ФИГ. 4А показывает примерную плазмиду Rep, и ФИГ. 4В показывает примерную плазмиду ТТХ-вектора, которая содержит матрицу зкДНК-вектора. ФИГ. 4С и ФИГ. 4D представляют собой схемы примерных функциональных компонентов матрицы ДНК-вектора, которые можно применять для получения зкДНК-векторов, предложенных в настоящем документе. Трансен, который также упоминается как представляющая интерес нуклеиновая кислота (например, репортерная нуклеиновая кислота, такая как люцифераза, или, например, терапевтическая нуклеиновая кислота), расположен между двумя разными ITR. Модифицированный ITR может быть расположен в матрице либо с левой стороны (ФИГ. 4С), либо с правой стороны (ФИГ. 4D). Кроме того, представляющая интерес нуклеиновая кислота может быть функционально связана с промотором, энхансером и элементами терминации. Согласно альтернативным вариантам реализации ITR слева (5'-ITR) или справа (3'-ITR) может быть любого типа. В иллюстративных целях ITR в конструкциях зкДНК на ФИГ. 4С и ФИГ. 4D и в Примерах в настоящем документе показывают модифицированный ITR (Δ ITR) и ITR дикого типа (WT-ITR) и представляют собой пример пары асимметричных ITR. Однако в настоящем документе предусмотрены зкДНК-векторы, которые содержат гетерологичную последовательность нуклеиновой кислоты (трансен), расположенную между любыми двумя последовательностями инвертированных концевых повторов (ITR), причем указанные последовательности ITR могут представлять собой пару асимметричных ITR или пару симметричных или по существу симметричных ITR, в соответствии с определением этих терминов в настоящем документе. ЗкДНК-вектор, содержащий NLP, раскрытый в настоящем документе, может содержать последовательности ITR, которые выбраны из любого из: (i) по меньшей мере одного

WT-ITR и по меньшей мере одного модифицированного инвертированного концевой повтора (mod-ITR) ААВ (например, асимметричные модифицированные ITR); (ii) двух модифицированных ITR, причем указанная пара mod-ITR имеет различную трехмерную пространственную организацию друг относительно друга (например, асимметричные модифицированные ITR), или (iii) пары симметричных или по существу симметричных WT-WT-ITR, в которой каждый WT-ITR имеет одинаковую трехмерную пространственную организацию, или (iv) пары симметричных или по существу симметричных модифицированных ITR, в которой каждый mod-ITR имеет одинаковую трехмерную пространственную организацию, при этом указанные способы согласно настоящему раскрытию могут дополнительно включать систему доставки, такую как, но не ограничиваясь этим, система доставки на основе липосомных наночастиц.

[0049] ФИГ. 5А и ФИГ. 5В представляют собой чертежи, которые иллюстрируют один вариант реализации для идентификации наличия ДНК-векторов, описанных в настоящем документе. ФИГ. 5А иллюстрирует ДНК, имеющую прерывистую структуру (незамкнутая ДНК, например, контрольная ДНК-кассета, выделенная из матрицы ТТХ-вектора, имеющая открытые концы), и примерные характерные полосы, полученные при разрезании рестрикционной эндонуклеазой, имеющей один сайт распознавания на прерывистой ДНК, например, обнаружение двух фрагментов ДНК разного ожидаемого размера (например, 1 тыс.п.о. и 2 тыс.п.о.) в денатурирующих условиях. ФИГ. 5В иллюстрирует ДНК, имеющую линейную и непрерывную структуру с замкнутыми концами, и примерные характерные полосы, полученные при разрезании рестрикционной эндонуклеазой, имеющей один сайт распознавания на линейной дуплексной непрерывной ДНК, например, обнаружение двух фрагментов ДНК разных размеров (например, 2 тыс.п.о. и 4 тыс.п.о.) в денатурирующих условиях, что в 2 раза больше, чем можно было бы ожидать, если бы ДНК была прерывистой. Несмотря на то, что ДНК денатурирована, комплементарные цепи связаны ковалентно, и полученные денатурированные продукты представляют собой одноцепочечную ДНК, длина которой в два раза превышает длину соответствующих прерывистых продуктов.

[0050] ФИГ. 6 представляет собой примерный неденатурирующий гель, показывающий наличие высокостабильных ДНК-векторов и характерных полос, подтверждающих наличие высокостабильной ДНК с замкнутыми концами (зкДНК-вектора).

[0051] ФИГ. 7 представляет собой гель и стандартную кривую для количественного определения для оценки материала ДНК, полученного с помощью способов, раскрытых в настоящем документе.

[0052] ФИГ. 8 представляет собой анализ методом Вестерн-блоттинга белка FIX, экспрессированного из клеток НЕК293, содержащих различные конструкции, и визуализированного с использованием антитела к фактору IX.

[0053] ФИГ. 9 представляет графическое изображение результатов Примера 24. Образцы, введенные гидродинамически, показывают значительное увеличение полного потока (например, экспрессии люциферазы) по сравнению с образцами, введенными негидродинамически, в течение трехдневного периода исследования.

[0054] ФИГ. 10А и 10В представляют данные экспериментов с культивированными клетками ТНР-1, описанных в Примерах, в которых оценивали ответ интерферона в клетках, обработанных зкДНК-вектором и иммунными ингибиторами. ФИГ. 10А показывает активацию пути интерферона в ответ на зкДНК в клетках ТНР-1 с интактными путями cGAS/STING и TLR9, но отсутствие активации в этих же клетках, в которых нарушен любой путь. Следует отметить, что включение либо ингибитора

A151, либо BX795 аналогичным образом уменьшает активацию пути интерферона. ФИГ. 10В представляет собой сходный эксперимент, показывающий дозозависимое ингибирование индукции интерферона с помощью A151 и AS1411. В каждой группе столбиков доза 2,5 мкМ находится слева, доза 1,25 мкМ находится в середине и доза 0,625 мкМ находится справа.

[0055] ФИГ. 11А и 11В представляет графики данных, полученных в Примере 26. ФИГ. 11А показывает уменьшение индукции NF-κB при введении зкДНК, когда присутствующие в зкДНК CpG метилированы перед введением в клетки. ФИГ. 11В также показывает, что включение иммунного ингибитора A151 уменьшало зкДНК-стимулированную индукцию NF-κB в той же степени, что и метилирование CpG в этом анализе.

[0056] ФИГ. 12А-ФИГ. 12С представляет результаты экспериментов, описанных в Примере 26. ФИГ. 12А и ФИГ. 12В представляют собой графики данных каждого из анализов индукции цитокинов, выполненных на образцах крови, взятых у мышей, обработанных зкДНК-вектором, или мышей, обработанных контрольными ЛНЧ-поли(С), при этом конкретный исследуемый цитокин отражен в верхней части каждого графика. ФИГ. 12С представляет данные анализа экспрессии люциферазы, контролируемой зкДНК, у обработанных мышей, при этом показан полный поток в каждой группе мышей на протяжении исследования. Высокие уровни неметилованного CpG коррелировали с более низким полным потоком, наблюдаемым у мышей.

[0057] ФИГ. 13 представляет данные по полному потоку, полученные в экспериментах, описанных в Примере 27, на мышах на 8-й день неонатального развития. В ходе исследования зкДНК с высоким содержанием CpG вызывала снижение потока в ходе анализа, в то время как зкДНК с уменьшенным содержанием или без неметилованного CpG поддерживала экспрессию люциферазы. Однократное повторное введение дозы умеренно увеличивало наблюдаемые уровни экспрессии в образцах с минимальным содержанием CpG или с отсутствующим CpG, но это устойчивое увеличение после повторного введения дозы не наблюдалось в образцах из группы с высоким содержанием CpG.

[0058] ФИГ. 14А-ФИГ. 14С предоставляет результаты экспериментов, описанных в Примере 28. ФИГ. 14А и ФИГ. 14В представляют собой графики данных каждого из анализов индукции цитокинов, выполненных на образцах крови, взятых у обработанных зкДНК-вектором мышей из генетической линии с мутантным STING, или образцах после обработки контрольным поли(С), при этом конкретный исследуемый цитокин отражен в верхней части каждого графика. За исключением IL-18, в случае зкДНК с низким содержанием CpG и без метилированного CpG наблюдали значительно меньшую индукцию цитокинов. ФИГ. 14С представляет данные анализа экспрессии люциферазы, контролируемой зкДНК, у обработанных мышей, мутантных по STING, при этом показан полный поток в каждой группе мышей на протяжении исследования.

Полученные результаты вновь показали корреляцию между высокими уровнями неметилованного CpG в зкДНК и наблюдаемым более низким полным потоком.

[0059] ФИГ. 15А и ФИГ. 15В показывают экспрессию трансгенов Padua FIX и FIX с высокостабильных ДНК-векторов, раскрытых в настоящем документе. Количественный анализ уровней белка FIX, экспрессированного с плазмид или векторов, также оценивали с использованием набора для ИФА VisuLize Factor IX (Affinity Biologicals, #FIX-AG), следуя протоколам, предоставленным поставщиком.

[0060] ФИГ. 16А и 16В показывают результаты исследования устойчивости зкДНК и повторного введения дозы у мышей Rag2, описанного в Примере 10. ФИГ. 16А

показывает график зависимости полного потока от времени, наблюдаемой у получавших ЛНЧ-зкДНК-Luc мышей c57bl/6 дикого типа или мышей Rag2. ФИГ. 16В представляет график, показывающий влияние повторной дозы на уровни экспрессии трансгена люциферазы у мышей Rag2, при этом после введения повторной дозы наблюдали

5 повышенную стабильную экспрессию (стрелка указывает время введения повторной дозы).

[0061] ФИГ. 17 представляет данные исследования экспрессии люциферазы с зкДНК у обработанных мышей, описанного в Примере 29, показывающие полный поток в каждой группе мышей на протяжении исследования. Высокие уровни неметирированного

10 СрG коррелировали с более низким полным потоком, наблюдаемым у мышей с течением времени, в то время как использование специфического для печени промотора коррелировало с продолжительной стабильной экспрессией трансгена с зкДНК-вектора на протяжении по меньшей мере 77 дней.

[0062] ФИГ. 18А-18Н показывают уровни цитокинов после введения зкДНК-вектора

15 с фармакологическим истощением макрофагов с помощью ингибитора NLRP3 (MCC950) или ингибитора каспазы 1 (VX765). ФИГ. 18А показывает уровни IFN- α , ФИГ. 18В показывает уровни IFN- γ , показывающие значительное снижение IFN- γ при применении ингибитора NLRP3 MCC950 (см. стрелку), ФИГ. 18С показывает уровни IL- β , ФИГ. 18D показывает уровни IL-18, показывающие значительное снижение IFN- γ при

20 применении ингибитора NLRP3 MCC950 (см. стрелку), ФИГ. 18Е показывает уровни IL-6, ФИГ. 18F показывает уровни IP-10, ФИГ. 18G показывает уровни MCP-1, ФИГ. 18Н показывает уровни TNF α .

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0063] Векторы для переноса нуклеиновых кислот и терапевтические агенты на основе

25 нуклеиновых кислот являются перспективными терапевтическими средствами для ряда приложений, таких как экспрессия гена и его модуляция. Вирусные векторы для переноса могут содержать трансгены, кодирующие белки или нуклеиновые кислоты. Примеры таких векторов включают ААВ-векторы, микроРНК (миРНК), короткую интерферирующую РНК (киРНК), а также антисмысловые олигонуклеотиды, которые

30 связывают сайты мутаций в информационной РНК (такие как малая ядерная РНК (мяРНК)). К сожалению, перспективы этих терапевтических средств еще не реализованы, в значительной степени из-за клеточных и гуморальных иммунных ответов, направленных против вирусного вектора для переноса. Эти иммунные ответы включают

ответы антител, В-клеток и Т-клеток и часто специфичны в отношении вирусных

35 антигенов вирусного вектора для переноса, таких как вирусные белки капсида или оболочки или их пептиды.

[0064] В настоящее время многие потенциальные пациенты обладают некоторым уровнем уже имеющегося иммунитета против вирусов, на которых основаны вирусные векторы для переноса. Фактически, антитела против вирусных нуклеиновых кислот

40 (как ДНК, так и РНК) или белков широко распространены в человеческой популяции. Кроме того, даже если уровень уже имеющегося иммунитета низок, например, из-за низкой иммуногенности вирусного вектора для переноса, такие низкие уровни все же могут препятствовать успешной трансдукции (например, Jeune, et al., Human Gene Therapy Methods, 24:59-67 (2013)). Таким образом, даже низкие уровни уже имеющегося

45 иммунитета могут препятствовать применению конкретного вирусного вектора для переноса у пациента и могут потребовать от клинициста выбора вирусного вектора для переноса на основе вируса другого серотипа, который может быть не таким эффективным, или даже вообще отказаться в пользу другого типа терапии, если терапия

другим вирусным вектором для переноса недоступна.

[0065] Кроме того, вирусные векторы, такие как векторы на основе аденоассоциированного вируса, могут быть высокоиммуногенными и могут вызывать гуморальный и опосредуемый клетками иммунитет, который может снизить эффективность, в частности, в отношении повторного введения. Фактически, клеточные и гуморальные иммунные ответы против вирусного вектора для переноса могут развиваться после однократного введения вирусного вектора для переноса. После введения вирусного вектора для переноса титры нейтрализующих антител могут повышаться и оставаться высокими в течение нескольких лет и могут уменьшить эффективность повторного введения вирусного вектора для переноса. Действительно, повторное введение вирусного вектора для переноса обычно приводит к усиленным нежелательным иммунным ответам. Кроме того, могут появляться CD8⁺ Т-клетки, специфичные в отношении вирусного вектора для переноса, и устранять трансдуцированные клетки, экспрессирующие целевой трансгенный продукт, например, при повторном воздействии вирусной нуклеиновой кислоты или капсидного белка, подобных вирусным антигенам. Например, было показано, что нуклеиновые кислоты или антигены капсида ААВ могут запускать иммуноопосредуемое разрушение гепатоцитов, трансдуцированных вирусным ААВ-вектором для переноса. Полагают, что для многих терапевтических приложений необходимо несколько раундов введения вирусных векторов для переноса, чтобы получить преимущества в долгосрочной перспективе. Однако возможность осуществления этого будет сильно ограничена, в частности, если необходимо повторное введение, без способов и композиций, предложенных в настоящем документе.

[0066] Предложены способы и композиции, которые обеспечивают решения вышеупомянутых препятствий для эффективного применения различных терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот, включая вирусные или невирусные (синтетические) векторы для переноса, и другие терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот для лечения. Настоящее раскрытие относится к доставке экзогенных последовательностей ДНК в целевую клетку, ткань, орган или организм, а также к модификациям и способам для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) на них. Такие модификации и способы для ингибирования (т.е. уменьшения или подавления) иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) можно применять, например, для увеличения продолжительности экспрессии трансгена.

[0067] Неожиданно было обнаружено, что иммунный ответ (например, врожденный иммунный ответ) на ДНК-вектор для переноса может быть ослаблен с помощью способов и соответствующих композиций, предложенных в настоящем документе. Следовательно, способы и композиции потенциально могут повышать эффективность лечения с применением вирусных векторов для переноса и других молекул терапевтических нуклеиновых кислот и обеспечивать терапевтические преимущества в долгосрочной перспективе, даже при повторном введении вирусного вектора для переноса или других терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот.

I. Определения

[0068] Если в настоящем документе не указано иное, научные и технические термины, используемые применительно к настоящей заявке, должны иметь стандартные значения, известные специалистами в области техники, к которой относится данное изобретение. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными методиками, протоколами и реагентами, и т.д., описанными в настоящем документе, и, таким образом, может изменяться. Терминология, используемая в настоящем

документе, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который определен исключительно формулой изобретения. Определения распространенных терминов в иммунологии и молекулярной биологии можно найти в следующих источниках: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 19 изд., опубликовано Merck Sharp & Dohme Corp., 2011 (ISBN 978-0-911910-19-3); Robert S. Porter et al. (под ред.), Fields Virology, 6 изд., опубликовано Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA (2013), Knipe, D.M. and Howley, P.M. (ред.), The Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine, опубликовано Blackwell Science Ltd., 1999-2012 (ISBN 9783527600908); и Robert A. Meyers (ред.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, опубликовано VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8); Immunology, Werner Luttmann, опубликовано Elsevier, 2006; Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, Allan Mowat, Casey Weaver (под ред.), Taylor & Francis Limited, 2014 (ISBN 0815345305, 9780815345305); Lewin's Genes XI, опубликовано Jones & Bartlett Publishers, 2014 (ISBN-1449659055); Michael Richard Green and Joseph Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4изд., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012) (ISBN 1936113414); Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (2012) (ISBN 044460149X); Laboratory Methods in Enzymology: DNA, Jon Lorsch (ред.) Elsevier, 2013 (ISBN 0124199542); Current Protocols in Molecular Biology (CPMB), Frederick M. Ausubel (ред.), John Wiley and Sons, 2014 (ISBN047150338X, 9780471503385), Current Protocols in Protein Science (CPPS), John E. Coligan (ред.), John Wiley and Sons, Inc., 2005; и Current Protocols in Immunology (CPI) (John E. Coligan, Ada M. Kruisbeek, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strobe (под ред.), John Wiley and Sons, Inc., 2003 (ISBN 0471142735, 9780471142737), содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0069] В настоящем документе термины «введение», «введенный» и их варианты относятся к введению субъекту композиции или агента (например, терапевтической нуклеиновой кислоты или иммуносупрессора, описанных в настоящем документе) и включают одновременное и последовательное введение одной или более композиций или агентов. «Введение» может относиться, например, к терапевтическим, фармакокинетическим, диагностическим, исследовательским способам, к плацебо и к экспериментальным способам. «Введение» также включает способы лечения *in vitro* и *ex vivo*. Введение композиции или агента субъекту осуществляют любым подходящим путем, включая перорально, через легкие, интраназально, парентерально (внутривенно, внутримышечно, внутривенно или подкожно), ректально, введение в лимфатическую систему, внутрь опухоли или местно. Введение субъекту композиции или агента осуществляют с помощью электропорации. Введение включает самостоятельное введение и введение другим лицом. Введение может быть осуществлено любым подходящим путем. Подходящий путь введения позволяет композиции или агенту выполнять их предусмотренную функцию. Например, если подходящим путем является внутривенный, композицию вводят путем введения указанной композиции или агента в вену субъекта.

[0070] В настоящем документе выражения «терапевтическое средство на основе нуклеиновых кислот», «терапевтическая нуклеиновая кислота» и «ТНК» используются взаимозаменяемо и относятся к любому варианту терапевтического средства с использованием нуклеиновых кислот в качестве активного компонента терапевтического агента для лечения заболевания или нарушения. В настоящем документе эти выражения относятся к терапевтическим средствам на основе РНК и терапевтическим средствам

на основе ДНК. Неограничивающие примеры терапевтических средств на основе РНК включают мРНК, антисмысловую РНК и олигонуклеотиды, рибозимы, аптамеры, интерферирующие РНК (РНКи), дцРНК-субстрат Dicer, короткую шпилечную РНК (кшРНК), асимметричную интерферирующую РНК (аиРНК), микроРНК (миРНК).

5 Неограничивающие примеры терапевтических средств на основе ДНК включают миникольцо ДНК, миниген, вирусную ДНК (например, геном лентивируса или AAV) или невирусные синтетические ДНК-векторы, линейную дуплексную ДНК с замкнутыми концами (зкДНК/CELiD), плазмиды, бакмиды, ДНК-векторы doggybone (dbDNATM), минималистичный вектор для иммунологически определенной экспрессии гена (MIDGE),
10 невирусный ДНК-вектор с минимальной цепью (линейный ковалентно замкнутый ДНК-вектор) или гантелеобразный минимальный ДНК-вектор («гантелеобразную ДНК»).

[0071] В настоящем документе «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» активного агента или терапевтического агента, такого как
15 иммуносупрессор и/или терапевтическая нуклеиновая кислота, представляет собой количество, достаточное для получения целевого эффекта, например, нормализации или уменьшения иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) и экспрессии или ингибирования экспрессии целевой последовательности по сравнению с уровнем экспрессии, детектированным в отсутствие терапевтической нуклеиновой
20 кислоты и/или иммуносупрессора. Подходящие анализы для измерения экспрессии целевого гена или целевой последовательности включают, например, исследование уровней белка или РНК с применением методик, известных специалистам в данной области техники, таких как дот-блоттинг, Нозерн-блоттинг, гибридизация in situ, ИФА, иммунопреципитация, функциональный ферментный анализ, а также фенотипические
25 анализы, известные специалистам в данной области техники. Однако уровни дозировки основаны на различных факторах, включая тип повреждения, возраст, массу, пол, медицинское состояние пациента, тяжесть состояния, путь введения и конкретный применяемый активный агент. Соответственно, схема дозирования может значительно изменяться, однако может быть определена врачом обычным путем с применением
30 стандартных способов. Кроме того, термины «терапевтическое количество», «терапевтически эффективные количества» и «фармацевтически эффективные количества» включают профилактические или превентивные количества композиций согласно описанному изобретению. В профилактических или превентивных приложениях описанного изобретения фармацевтические композиции или лекарственные средства
35 вводят пациенту, подверженному или по иным причинам имеющему риск развития заболевания, нарушения или состояния, в количестве, достаточном для того чтобы устранить или уменьшить риск, уменьшить степень тяжести или отсрочить начало указанного заболевания, нарушения или состояния, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы указанного заболевания, нарушения
40 или состояния, его осложнения, и промежуточные патологические фенотипы, возникающие в ходе развития указанного заболевания, нарушения или состояния. Обычно предпочтительным является применение максимальной дозы, т.е. самой высокой безопасной дозы в соответствии с некоторым медицинским заключением. Термины «доза» и «дозировка» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

45 [0072] В настоящем документе термин «терапевтический эффект» относится к последствиям лечения, результаты которого оценивают как целевые и благоприятные. Терапевтический эффект может включать, прямо или опосредованно, остановку, уменьшение или устранение проявления заболевания. Терапевтический эффект также

может включать, прямо или опосредованно, остановку, уменьшение или устранение прогрессирования проявления заболевания.

[0073] Для любого терапевтического агента, описанного в настоящем документе, терапевтически эффективное количество может быть изначально определено на основании предварительных исследований *in vitro* и/или в моделях на животных. Терапевтически эффективная доза также может быть определена на основании данных у человека. Применяемая доза может быть скорректирована на основании относительных биодоступности и эффективности вводимого соединения. Коррекция дозы для достижения максимальной эффективности на основе описанных выше способов и других хорошо известных способов находится в пределах возможностей обычного специалиста в данной области техники. Общие принципы определения терапевтической эффективности, с которыми можно ознакомиться в главе 1 руководства Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10 изд., McGraw-Hill (New York) (2001), включенного в настоящий документ посредством ссылки, обобщены ниже.

[0074] Фармакокинетические принципы обеспечивают основу для модификации схемы дозирования для получения целевой степени терапевтической эффективности с минимумом неприемлемых нежелательных явлений. Дополнительные рекомендации по модификации дозировки могут быть получены в ситуациях, когда концентрация лекарственного средства в плазме может быть измерена и соотнесена с терапевтическим окном.

[0075] В настоящем документе термины «гетерологичная нуклеотидная последовательность» и «трансген» используются взаимозаменяемо и относятся к представляющей интерес нуклеиновой кислоте (отличной от нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид капсида), которая встроена в зкДНК-вектор и может быть доставлена и экспрессирована зкДНК-вектором, раскрытым в настоящем документе.

[0076] В настоящем документе термины «экспрессионная кассета» и «транскрипционная кассета» используются взаимозаменяемо и относятся к линейному участку нуклеиновых кислот, который включает трансген, функционально связанный с одним или более промоторами или другими регуляторными последовательностями, достаточными для прямой транскрипции трансгена, но который не содержит кодирующих капсид последовательностей, других векторных последовательностей или областей инвертированных концевых повторов. Экспрессионная кассета может дополнительно содержать одну или более *цис*-действующих последовательностей (например, промоторов, энхансеров или репрессоров), один или более интронов и один или более посттранскрипционных регуляторных элементов.

[0077] Термины «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, будь то рибонуклеотиды или дезоксирибонуклеотиды. Таким образом, этот термин включает одно-, двух- или многоцепочечные ДНК или РНК, геномную ДНК, кДНК, гибриды ДНК-РНК или полимер, включающий пуриновые и пиримидиновые основания или другие природные, химически или биохимически модифицированные, неприродные или дериватизированные нуклеотидные основания. «Олигонуклеотид» обычно относится к полинуклеотидам, содержащим от примерно 5 до примерно 100 нуклеотидов одно- или двухцепочечной ДНК. Однако для целей настоящего раскрытия верхнего предела длины олигонуклеотида не существует. Олигонуклеотиды также известны как «олигомеры» или «олиго» (*oligos*) и могут быть выделены из генов или химически синтезированы с помощью способов, известных в данной области техники. Термины «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота» следует

понимать как включающие, применительно к описываемым вариантам реализации, одноцепочечные (такие как смысловые или бессмысловые) и двухцепочечные полинуклеотиды. ДНК может быть в форме, например, бессмысловых молекул, плазмидной ДНК, дуплексов ДНК-ДНК, предварительно конденсированной ДНК, 5 продуктов ПЦР, векторов (Р1, РАС, ВАС, УАС, искусственные хромосомы), экспрессионных кассет, химерных последовательностей, хромосомной ДНК или производных и комбинаций указанных групп. ДНК может быть в форме миникольца, плазмиды, бакмиды, минигена, ДНК с минимальной цепью (линейного ковалентно замкнутого ДНК-вектора), линейной дуплексной ДНК с замкнутыми концами (CELiD 10 или зкДНК), ДНК doggybone (dbDNATM), гантелеобразной ДНК, минималистичного вектора для иммунологически определенной экспрессии гена (MIDGE), вирусного вектора или невирусных векторов. РНК может быть в форме короткой интерферирующей РНК (киРНК), дцРНК-субстрата Dicer, короткой шпилечной РНК (кшРНК), асимметричной интерферирующей РНК (аиРНК), микроРНК (миРНК), 15 мРНК, рРНК, тРНК, вирусной РНК (вРНК) и их комбинаций. Нуклеиновые кислоты включают нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки или связи остова, которые являются синтетическими, природными и неприродными, и которые имеют связывающие свойства, аналогичные свойствам референсной нуклеиновой кислоты. Примеры таких аналогов и/или 20 модифицированных остатков включают, без ограничения, фосфотиоаты, фосфодиамидат-морфолиновый олигомер (морфолино), фосфоамидаты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2'-О-метилрибонуклеотиды, замкнутую нуклеиновую кислоту (LNATM) и пептидные нуклеиновые кислоты (ПНК). За 25 исключением конкретно указанных ограничений термин включает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги природных нуклеотидов, которые имеют связывающие свойства, аналогичные свойствам референсной нуклеиновой кислоты. Если не указано иное, также предусмотрено, что конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также включает ее консервативно модифицированные варианты (например, 30 вырожденные замены кодонов), аллели, ортологи, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и комплементарные последовательности, а также последовательность, указанную явным образом.

[0078] «Нуклеотиды» содержат сахар дезоксирибозу (ДНК) или рибозу (РНК), основание и фосфатную группу. Нуклеотиды соединены между собой посредством 35 фосфатных групп.

[0079] «Основания» включают пурины и пиримидины, которые, в частности, включают природные соединения аденин, тимин, гуанин, цитозин, урацил, инозин и природные аналоги, а также синтетические производные пуринов и пиримидинов, которые включают, но не ограничиваются перечисленными, модификации, которые 40 вводят новые реакционноспособные группы, такие как, но не ограничиваясь перечисленными, амины, спирты, тиолы, карбоксилаты и алкилгалогениды.

[0080] В настоящем документе термин «интерферирующая РНК» или «РНКи», или «последовательность интерферирующей РНК» включает одноцепочечную РНК (например, зрелую миРНК, олигонуклеотиды оцРНКи, олигонуклеотиды оцДНКи), 45 двухцепочечную РНК (т.е. дуплексную РНК, такую как киРНК, дцРНК-субстрат Dicer, кшРНК, аиРНК или пре-миРНК), гибрид ДНК-РНК (см., например, публикацию РСТ № WO 2004/078941) или гибрид ДНК-ДНК (см., например, публикацию РСТ № WO 2004/104199), который способен уменьшать или ингибировать экспрессию целевого гена или последовательности (например, опосредуя разрушение или ингибируя

трансляцию мРНК, которые комплементарны последовательности интерферирующей РНК), когда интерферирующая РНК находится в той же клетке, что и целевой ген или последовательность. Таким образом, интерферирующая РНК относится к одноцепочечной РНК, которая комплементарна последовательности мРНК-мишени, или к двухцепочечной РНК, образованной двумя комплементарными цепями или одной самокомплементарной цепью. Интерферирующая РНК может иметь существенную или полную идентичность с целевым геном или последовательностью или может содержать область несовпадения (т.е. мотив несовпадения). Последовательность интерферирующей РНК может соответствовать полноразмерному целевому гену или его подпоследовательности. Предпочтительно молекулы интерферирующих РНК синтезируют химическим путем. Раскрытия каждого из упомянутых выше патентных документов полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[0081] Интерферирующая РНК включает «короткую интерферирующую РНК» или «киРНК», например, интерферирующую РНК из примерно 15-60, 15-50 или 15-40 (дуплекс) нуклеотидов в длину, более типично примерно 15-30, 15-25 или 19-25 (дуплекс) нуклеотидов в длину и предпочтительно составляет примерно 20-24, 21-22 или 21-23 (дуплекс) нуклеотида в длину (например, каждая комплементарная последовательность двухцепочечной киРНК составляет 15-60, 15-50, 15-40, 15-30, 15-25 или 19-25 нуклеотидов в длину, предпочтительно примерно 20-24, 21-22 или 21-23 нуклеотида в длину, и двухцепочечная киРНК составляет примерно 15-60, 15-50, 15-40, 15-30, 15-25 или 19-25 пар оснований в длину, предпочтительно примерно 18-22, 19-20 или 19-21 пару оснований в длину). Дуплексы киРНК могут содержать 3'-липкие концы, имеющие от примерно 1 до примерно 4 нуклеотидов или от примерно 2 до примерно 3 нуклеотидов, и 5'-фосфатные концы. Примеры киРНК включают, без ограничения, двухцепочечную полинуклеотидную молекулу, собранную из двух одноцепочечных молекул, причем одна цепь является смысловой цепью, а другая представляет собой комплементарную антисмысловую цепь; двухцепочечную полинуклеотидную молекулу, собранную из одноцепочечной молекулы, в которой смысловая и антисмысловая области соединены линкером на основе нуклеиновой кислоты или на основе, отличной от нуклеиновой кислоты; двухцепочечную полинуклеотидную молекулу со шпильчатой вторичной структурой, имеющей самокомплементарные смысловые и антисмысловые области; и кольцевую одноцепочечную полинуклеотидную молекулу с двумя или более петлевыми структурами и стеблем, имеющим самокомплементарные смысловые и антисмысловые области, причем кольцевой полинуклеотид может подвергаться процессингу *in vivo* или *in vitro* с получением активной двухцепочечной молекулы киРНК. В настоящем документе термин «киРНК» включает дуплексы РНК-РНК, а также гибриды ДНК-РНК (см., например, публикацию РСТ № WO 2004/078941).

[0082] В настоящем документе термин «конструкция нуклеиновой кислоты» относится к молекуле нуклеиновой кислоты, будь то одноцепочечная или двухцепочечная, которая выделена из природного гена или которая модифицирована так, чтобы она содержала сегменты нуклеиновых кислот, с помощью способа, который в прочих случаях не существовал бы в природе, или является синтетической. Термин «конструкция нуклеиновой кислоты» является синонимом термина «экспрессионная кассета», когда конструкция нуклеиновой кислоты содержит контрольные последовательности, необходимые для экспрессии кодирующей последовательности согласно настоящему раскрытию. «Экспрессионная кассета» включает кодирующую последовательность ДНК, функционально связанную с промотором.

[0083] Под «гибридируемая» или «комплементарная», или «по существу комплементарная» подразумевается, что нуклеиновая кислота (например, РНК) включает последовательность нуклеотидов, которая позволяет ей нековалентно связываться, т.е. формировать пары оснований по Уотсону-Крику и/или пары оснований G/U, «ренатурировать» или «гибридизироваться» с другой нуклеиновой кислотой специфичным для последовательности, антипараллельным образом (т.е. нуклеиновая кислота специфично связывается с комплементарной нуклеиновой кислотой) в соответствующих условиях температуры и ионной силы раствора *in vitro* и/или *in vivo*. Как известно в данной области техники, стандартное спаривание оснований по Уотсону-Крику включает: спаривание аденина (А) с тимидином (Т), спаривание аденина (А) с урацилом (U) и спаривание гуанина (G) с цитозином (C). Кроме того, в данной области техники также известно, что при гибридизации двух молекул РНК (например, дцРНК) гуаниновое (G) основание спаривается с урацилом (U). Например, спаривание оснований G/U частично отвечает за вырожденность (т.е. избыточность) генетического кода в случае спаривания оснований анти-кодонов тРНК с кодонами в мРНК. Применительно к настоящему изобретению гуанин (G) связывающего белок сегмента (дуплекса дцРНК) нацеливающей на ДНК молекулы РНК согласно настоящему изобретению считается комплементарным урацилу (U), и наоборот. Таким образом, когда пара оснований G/U может быть получена в определенном нуклеотидном положении связывающего белок сегмента (дуплекса дцРНК) нацеливающей на ДНК молекулы РНК согласно настоящему изобретению, это положение не рассматривается как некомплементарное, а вместо этого считается комплементарным.

[0084] Термины «пептид», «полипептид» и «белок» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к полимерной форме аминокислот любой длины, которая может включать кодируемые и не кодируемые аминокислоты, химически или биохимически модифицированные или дериватизированные аминокислоты, и к полипептидам, имеющим модифицированные пептидные остовы.

[0085] Последовательность ДНК, которая «кодирует» конкретный антагонист инфламмасомы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации), представляет собой последовательность нуклеиновой кислоты ДНК, которая транскрибируется в конкретную РНК и/или белок. Полинуклеотид ДНК может кодировать РНК (мРНК), которая транслируется в белок, или полинуклеотид ДНК может кодировать РНК, которая не транслируется в белок (например, тРНК, рРНК или нацеливающую на ДНК РНК; также называемые «некодирующими» РНК или «нкРНК»).

[0086] В настоящем документе термин «слитый белок», в используемом в настоящем документе значении, относится к полипептиду, который содержит белковые домены по меньшей мере из двух разных белков. Например, слитый белок может содержать (i) один антагонист инфламмасомы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации) или его фрагмент, и (ii) по меньшей мере один белок, не относящийся к представляющему интерес гену (GOI), или, альтернативно, белок другого антагониста инфламмасомы. Слитые белки, предусмотренные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются перечисленными, антитело или Fc, или антигенсвязывающий фрагмент антитела, слитый с антагонистом инфламмасомы (например, любым одним или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или

любой их комбинации), например, с внеклеточным доменом рецептора, лигандом, ферментом или пептидом. Антагонист инфламмасомы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации) или его фрагмент, который является частью слитого белка, может представлять собой моноспецифичное антитело или биспецифичное или мультиспецифичное антитело.

[0087] В настоящем документе термин «ген безопасной гавани генома» или «ген безопасной гавани» относится к гену или локусам, в которые последовательность нуклеиновой кислоты может быть вставлена так, чтобы последовательность могла интегрироваться и функционировать предсказуемым образом (например, экспрессировать белок, представляющий интерес) без существенных отрицательных последствий для активности эндогенного гена или стимуляции рака. Согласно некоторым вариантам реализации ген безопасной гавани также представляет собой локусы или ген, в которых вставленная последовательность нуклеиновой кислоты может быть экспрессирована эффективнее и на более высоких уровнях, чем в сайте, не являющемся «безопасной гаванью».

[0088] В настоящем документе термин «доставка гена» означает способ, с помощью которого чужеродную ДНК переносят в клетки-хозяева для приложений генной терапии.

[0089] В настоящем документе термин «концевой повтор» или «TR» включает любой вирусный концевой повтор или любую синтетическую последовательность, которая содержит по меньшей мере одну минимальную требуемую точку начала репликации и область, содержащую палиндромную шпильчатую структуру. Связывающая Реп последовательность («RBS») (также называемая RBE (связывающий Реп элемент)) и сайт концевого разрешения («TRS») вместе составляют «минимальную требуемую точку начала репликации» и, соответственно, TR содержит по меньшей мере одну RBS и по меньшей мере один TRS. Каждый из TR, обратно комплементарных друг относительно друга в пределах определенного участка полинуклеотидной последовательности, как правило, называют «инвертированным концевым повтором» или «ITR». Применительно к вирусу ITR опосредуют репликацию, упаковку вируса, интеграцию и освобождение провируса. Как было неожиданно обнаружено, согласно настоящему изобретению TR, не являющиеся обратно комплементарными по всей их длине, все еще могут выполнять обычные функции ITR, и, таким образом, в настоящем документе термин ITR относится к TR в геноме зкДНК или зкДНК-векторе, который способен опосредовать репликацию зкДНК-вектора. Обычный специалист в данной области техники поймет, что в зкДНК-векторах сложной конфигурации может присутствовать более двух пар ITR или асимметричных ITR. ITR может представлять собой ITR ААВ или ITR, не принадлежащий ААВ, или может происходить из ITR ААВ или ITR, не принадлежащего ААВ. Например, ITR может происходить из вируса семейства Parvoviridae, которое включает парвовирусы и депендовирусы (например, парвовирус собак, парвовирус крупного рогатого скота, парвовирус мышей, парвовирус свиней, парвовирус человека B-19), или шпилька SV40, которая служит точкой начала репликации SV40, может применяться в качестве ITR, который может быть дополнительно модифицирован путем усечения, замены, делеции, вставки и/или добавления. Вирусы семейства Parvoviridae состоят из двух подсемейств: Parvovirinae, инфицирующих позвоночных животных, и Densovirinae, инфицирующих беспозвоночных животных. Депендопарвовирусы включают вирусное семейство аденоассоциированных вирусов (ААВ), которые способны к репликации у позвоночных животных-хозяев, включая, но не ограничиваясь перечисленными, человека, виды приматов, бычьих, собачьих, лошадиных и овечьих. Для удобства в настоящем

документе ITR, расположенный в 5'-направлении (выше) относительно экспрессионной кассеты в зкДНК-векторе, называется «5'-ITR» или «левым ITR», а ITR, расположенный в 3'-направлении (ниже) относительно экспрессионной кассеты в зкДНК-векторе, называется «3'-ITR» или «правым ITR».

5 [0090] «ITR дикого типа» или «WT-ITR» относится к последовательности природной последовательности ITR в ААВ или другом депендовирусе, которая сохраняет, например, активность связывания Rep и никирующую способность Rep. Нуклеотидная последовательность WT-ITR из любого серотипа ААВ может незначительно отличаться от канонической природной последовательности из-за вырожденности генетического

10 кода или дрейфа, и, таким образом, последовательности WT-ITR, предусмотренные для применения в настоящем документе, включают последовательности WT-ITR, образующиеся в результате природных изменений, происходящих в процессе продуцирования (например, ошибки репликации).

[0091] В настоящем документе термин «по существу симметричные WT-ITR» или

15 «пара по существу симметричных WT-ITR» относится к паре WT-ITR в одном геноме зкДНК или зкДНК-векторе, которые оба представляют собой ITR дикого типа, которые имеют обратно комплементарные последовательности по всей их длине. Например, ITR может считаться последовательностью дикого типа, даже если он содержит один или более нуклеотидов, отличающихся от нуклеотидов в канонической природной

20 последовательности, при условии, что указанные изменения не влияют на свойства и общую трехмерную структуру последовательности. Согласно некоторым аспектам отличающиеся нуклеотиды представляют собой консервативные изменения последовательности. В качестве одного неограничивающего примера, последовательность, имеющая по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

25 идентичность последовательности с канонической последовательностью (измеренную, например, с использованием BLAST при настройках по умолчанию), также имеет симметричную трехмерную пространственную организацию с другой последовательностью WT-ITR так, что их трехмерные структуры имеют одинаковую форму в геометрическом пространстве. По существу симметричный WT-ITR имеет

30 такие же петли А, С-С' и В-В' в трехмерном пространстве. То, что по существу симметричный WT-ITR представляет собой WT может быть функционально подтверждено путем определения наличия в нем функционального сайта связывания Rep (RBE или RBE') и сайта концевой разрешения (TRS), который спаривается с соответствующим белком Rep. Могут быть протестированы другие функции, включая

35 экспрессию трансгена в пермиссивных условиях, но не обязательно.

[0092] В настоящем документе выражения «модифицированный ITR» или «mod-ITR», или «мутантный ITR» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к ITR, который имеет мутацию по меньшей мере в одном или более нуклеотидах по сравнению с WT-ITR из того же серотипа. Указанная мутация может

40 приводить к изменению одной или более из областей А, С, С', В, В' в ITR и может приводить к изменению трехмерной пространственной организации (т.е. его трехмерной структуры в геометрическом пространстве) по сравнению с трехмерной пространственной организацией WT-ITR из того же серотипа.

[0093] В настоящем документе термин «асимметричные ITR», также называемые

45 «парой асимметричных ITR», относится к паре ITR в одном геноме зкДНК или зкДНК-векторе, которые не являются обратно комплементарными по их полной длине. В качестве одного неограничивающего примера, асимметричный ITR в паре не имеет симметричной трехмерной пространственной организации с его когнатными ITR так,

что их трехмерные структуры имеют разные формы в геометрическом пространстве. Иными словами, асимметричные ITR в паре имеют разную общую геометрическую структуру, т.е. они имеют разную организацию своих петель А, С-С'- и В-В' в трехмерном пространстве (например, один ITR может иметь короткое плечо С-С' и/или короткое плечо В-В' по сравнению с когнатным ITR). Различие по последовательности между двумя ITR может быть связано с добавлением, делецией, усечением или точечной мутацией одного или более нуклеотидов. Согласно одному варианту реализации один ITR из пары асимметричных ITR может представлять собой последовательность ITR ААВ дикого типа, а другой ITR представляет собой модифицированный ITR, как определено в настоящем документе (например, последовательность ITR, не относящуюся к дикому типу, или синтетическую последовательность). Согласно другому варианту реализации ни один ITR из пары асимметричных ITR не является последовательностью ААВ дикого типа, и указанные два ITR представляют собой модифицированные ITR, которые имеют разные формы в геометрическом пространстве (т.е. разную общую геометрическую структуру). Согласно некоторым вариантам реализации один mod-ITR из пары асимметричных ITR может иметь короткое С-С'-плечо, а другой ITR может иметь другую модификацию (например, одно плечо или короткое плечо В-В' и т.д.) так, что они имеют различную трехмерную пространственную организацию по сравнению с когнатным асимметричным mod-ITR.

[0094] В настоящем документе термин «симметричные ITR» относится к паре ITR в одном геноме зкДНК или зкДНК-векторе, которые мутированы или модифицированы относительно последовательностей депендовиральных ITR дикого типа и обратно комплементарны по всей их длине. Ни один из ITR не является последовательностью ITR ААВ2 дикого типа (т.е. они представляют собой модифицированные ITR, также называемые мутантными ITR) и может отличаться по последовательности от ITR дикого типа вследствие добавления, делеции, замены, усечения или точечной мутации нуклеотида. Для удобства в настоящем документе ITR, расположенный в 5'-направлении (выше) относительно экспрессионной кассеты в зкДНК-векторе, называется «5'-ITR» или «левым ITR», а ITR, расположенный в 3'-направлении (ниже) относительно экспрессионной кассеты в зкДНК-векторе, называется «3'-ITR» или «правым ITR».

[0095] В настоящем документе термин «по существу симметричные модифицированные ITR» или «пара по существу симметричных mod-ITR» относится к паре модифицированных ITR в одном геноме зкДНК или зкДНК-векторе, которые оба имеют обратно комплементарные последовательности по всей их длине. Например, модифицированный ITR может считаться по существу симметричным, даже если он имеет некоторые нуклеотидные последовательности, отличающиеся от обратно комплементарной последовательности, при условии, что указанные изменения не влияют на свойства и общую форму. В качестве одного неограничивающего примера приведена последовательность, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности с канонической последовательностью (измеренную с помощью BLAST при настройках по умолчанию), а также имеет симметричную трехмерную пространственную организацию со своим когнатным модифицированным ITR так, что их трехмерные структуры имеют одинаковую форму в геометрическом пространстве. Иными словами, пара по существу симметричных модифицированных ITR имеет одинаково организованные в трехмерном пространстве петли А, С-С' и В-В'. Согласно некоторым вариантам реализации ITR из пары mod-ITR могут иметь разные обратно комплементарные нуклеотидные последовательности, но все же имеют одинаковую симметричную трехмерную

пространственную организацию, т.е. оба ITR имеют мутации, которые приводят к одинаковой общей трехмерной форме. Например, один ITR (например, 5'-ITR) в паре mod-ITR может происходить из одного серотипа, а другой ITR (например, 3'-ITR) может происходить из другого серотипа, однако оба могут иметь одинаковую

5 соответствующую мутацию (например, если 5'-ITR имеет делецию в области С, то когнатный модифицированный 3'-ITR из другого серотипа имеет делецию в соответствующем положении в области С') так, что пара модифицированных ITR имеет одинаковую симметричную трехмерную пространственную организацию. В таких вариантах реализации каждый ITR в паре модифицированных ITR может происходить

10 из разных серотипов (например, AAB1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12), таких как комбинация AAB2 и AAB6, при этом модификация в одном ITR отображается в соответствующем положении в когнатном ITR из другого серотипа. Согласно одному варианту реализации пара по существу симметричных модифицированных ITR относится к паре модифицированных ITR (mod-ITR) при условии, что различие в нуклеотидных

15 последовательностях между указанными ITR не влияет на свойства или общую форму, и они имеют по существу одинаковую форму в трехмерном пространстве. В качестве неограничивающего примера приведен mod-ITR, который имеет по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности с каноническим mod-ITR, определенную стандартными средствами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как BLAST (Basic Local Alignment Search Tool (средство поиска

20 основного локального выравнивания)) или BLASTN при настройках по умолчанию, а также имеет симметричную трехмерную пространственную организацию так, что их трехмерные структуры имеют одинаковую форму в геометрическом пространстве. Пара по существу симметричных mod-ITR имеет одинаковые петли А, С-С' и В-В' в

25 трехмерном пространстве, например, если модифицированный ITR в паре по существу симметричных mod-ITR имеет делецию плеча С-С', то когнатный mod-ITR имеет соответствующую делецию петли С-С', а также имеет аналогичную трехмерную структуру остальных петель А и В-В', принимающую такую же форму в геометрическом пространстве, что и у когнатного mod-ITR. Термин «фланкирование» относится к

30 относительному положению одной последовательности нуклеиновой кислоты по отношению к другой последовательности нуклеиновой кислоты. Обычно в последовательности ABC А и С фланкируют В. То же самое верно для расположения AxVxC. Соответственно, фланкирующая последовательность предшествует фланкируемой последовательности или следует за ней, но не обязательно должна быть

35 смежной с фланкируемой последовательностью или непосредственно прилегать к ней. Согласно одному варианту реализации термин «фланкирование» относится к концевым повторам на каждом конце линейного дуплексного зкДНК-вектора. В настоящем документе термины «лечить», «лечащий» и/или «лечение» включают подавление, по существу ингибирование, замедление или обращение прогрессирования состояния, по

40 существу облегчение клинических симптомов состояния или по существу предотвращение появления клинических симптомов состояния, получение благоприятных или целевых клинических результатов. Лечение также относится к достижению одного или более из: (a) уменьшения степени тяжести нарушения; (b) ограничения развития симптомов, характерных для нарушения (ий), которое лечат; (c) ограничения ухудшения симптомов, характерных для нарушения (ий), которое лечат; (d) ограничения рецидивирования нарушения (ий) у пациентов, ранее имевших указанное нарушение (ия); и (e) ограничения рецидивирования симптомов у пациентов, ранее не имевших симптомов указанного нарушения (ий). Благоприятные или целевые

клинические результаты, такие как фармакологические и/или физиологические эффекты, включают, но не ограничиваются перечисленными, предотвращение возникновения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к указанному заболеванию, нарушению или состоянию, но еще не испытывает симптомов или у него еще не проявляются симптомы указанного заболевания (профилактическое лечение), облегчение симптомов указанного заболевания, нарушения или состояния, уменьшение интенсивности указанного заболевания, нарушения или состояния, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) указанного заболевания, нарушения или состояния, предотвращение распространения указанного заболевания, нарушения или состояния, задержку или замедление прогрессирования указанного заболевания, нарушения или состояния, облегчение или временное облегчение указанного заболевания, нарушения или состояния, и комбинации перечисленных, а также увеличение продолжительности выживания по сравнению с ожидаемым выживанием без лечения.

[0096] В настоящем документе термин «увеличение», «усиление», «повышение» (и подобные термины) обычно относится к акту увеличения, прямо или опосредовано, концентрации, уровня, функции, активности или поведения относительно природного, ожидаемого или среднего, или относительно контрольного состояния.

[0097] В настоящем документе термин «подавлять», «снижать», «препятствовать», «ингибировать» и/или «уменьшать» (и другие подобные термины) обычно относится к акту уменьшения, прямо или опосредовано, концентрации, уровня, функции, активности, поведения относительно природного, ожидаемого, среднего, или относительно контрольного состояния. Под «снижение», «снижающий», «уменьшение» или «уменьшающий», применительно к иммунному ответу (например, иммунному ответу (например, врожденному иммунному ответу)), с помощью иммуносупрессора подразумевается детектируемое снижение иммунного ответа на данный иммуносупрессор. Величина снижения иммунного ответа с помощью иммуносупрессора может быть определена относительно уровня иммунного ответа в присутствии иммуносупрессора. Детектируемое снижение может составлять примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% или еще ниже, чем иммунный ответ, детектируемый в присутствии иммуносупрессора.

[0098] В настоящем документе термин «липид» относится к группе органических соединений, которые включают, но не ограничиваются перечисленными, сложные эфиры алифатических кислот и характеризуются тем, что они нерастворимы в воде, но растворимы во многих органических растворителях. Обычно они подразделяются по меньшей мере на три класса: (1) «простые липиды», которые включают жиры и масла, а также воски; (2) «сложные липиды», которые включают фосфолипиды и гликолипиды; и (3) «производные липидов», такие как стероиды.

[0099] В настоящем документе термин «липидная частица» включает липидный состав, который можно применять для доставки терапевтического агента, такого как терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот и/или иммуносупрессор, к целевому участку, представляющему интерес (например, клетке, ткани, органу и т.п.). Согласно предпочтительным вариантам реализации липидная частица согласно настоящему изобретению представляет собой липидную частицу, содержащую нуклеиновую кислоту, которая, как правило, образована из катионного липида, некатионного липида и необязательно конъюгированного липида, который предотвращает агрегацию частицы. Согласно другим предпочтительным вариантам

реализации терапевтический агент, такой как терапевтическая нуклеиновая кислота, может быть инкапсулирован в липидной части частицы, что защищает его от ферментативного разрушения. Согласно другим предпочтительным вариантам реализации иммуносупрессор необязательно может быть включен в липидные частицы, содержащие нуклеиновую кислоту.

[00100] В настоящем документе термин «инкапсулированный в липид» может относиться к липидной частице, которая обеспечивает активный агент или терапевтический агент, такой как нуклеиновая кислота (например, зкДНК), с полной инкапсуляцией, частичной инкапсуляцией или и тем, и другим. Согласно предпочтительному варианту реализации нуклеиновая кислота полностью инкапсулирована в липидной частице (например, с образованием липидной частицы, содержащей нуклеиновую кислоту).

[00101] В настоящем документе термин «липидный конъюгат» относится к конъюгированному липиду, который ингибирует агрегацию липидных частиц. Такие липидные конъюгаты включают, но не ограничиваются перечисленными, конъюгаты ПЭГ-липид, такие как, например, ПЭГ, связанный с диалкилоксипропилами (например, конъюгаты ПЭГ-ДАА), ПЭГ, связанный с диацилглицеринами (например, конъюгаты ПЭГ-ДАГ), ПЭГ, связанный с холестерином, ПЭГ, связанный с фосфатидилэтаноламинами, и ПЭГ, конъюгированный с церамидами (см., например, патент США № 5885613), катионные липиды-ПЭГ, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид (например, конъюгаты POZ-ДАА; см., например, предварительную заявку США № 61/294828, поданную 13 января 2010 г., и предварительную заявку США № 61/295140, поданную 14 января 2010 г.), полиамидные олигомеры (например, конъюгаты АТТА-липид) и их смеси. Дополнительные примеры конъюгатов POZ-липид описаны в публикации РСТ № WO 2010/006282. ПЭГ или POZ могут быть конъюгированы непосредственно с липидом или могут быть соединены с липидом за счет линкерной группы. Может быть использована любая линкерная группа, подходящая для связывания ПЭГ или POZ с липидом, включая, например, линкерные группы, не содержащие сложного эфира, и линкерные группы, содержащие сложный эфир. Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации применяют линкерные группы, не содержащие сложного эфира, такие как амиды или карбаматы. Раскрытия каждого из упомянутых выше патентных документов полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[00102] Типичные примеры фосфолипидов включают, но не ограничиваются перечисленными, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, фосфатидную кислоту, пальмитоилолеоилфосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, лизофосфатидилэтаноламин, дипальмитоилфосфатидилхолин, диолеоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин и дилинолеоилфосфатидилхолин. Другие соединения, в которых отсутствует фосфор, такие как семейства сфинголипидов и гликофинголипидов, диацилглицерины и β -ацилоксикислоты, также включены в группу, обозначенную как амфипатические липиды. Кроме того, амфипатические липиды, описанные выше, можно смешивать с другими липидами, включая триглицериды и стерины.

[00103] В настоящем документе термин «нейтральный липид» относится к любой из ряда липидных молекул, которые существуют либо в незаряженной, либо в нейтральной цвиттерионной форме при выбранном pH. При физиологическом значении pH такие липиды включают, например, диацилфосфатидилхолин, диацилфосфатидилэтаноламин, церамид, сфингомиелин, цефалин, холестерин, цереброзиды и диацилглицерины.

[00104] В настоящем документе термин «некатионный липид» относится к любому амфипатическому липиду, а также к любому другому нейтральному липиду или анионному липиду.

5 [00105] В настоящем документе термин «анионный липид» относится к любому липиду, который отрицательно заряжен при физиологическом значении pH. Эти липиды включают, но не ограничиваются перечисленными, фосфатидилглицерины, кардиолипины, диацилфосфатидилсерины, диацилфосфатидные кислоты, N-додеканоилфосфатидилэтаноламины, N-сукцинилфосфатидилэтаноламины, N-глутарилфосфатидилэтаноламины, лизилфосфатидилглицерины,
10 пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин (POPG) и другие анионные модифицирующие группы, присоединенные к нейтральным липидам.

[00106] В настоящем документе термин «гидрофобный липид» относится к соединениям, имеющим неполярные группы, которые включают, но не ограничиваются перечисленными, насыщенные и ненасыщенные алифатические углеводородные группы
15 с длинной цепью и такие группы, необязательно замещенные одной или более ароматическими, циклоалифатическими или гетероциклическими группами. Подходящие примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диацилглицерин, диалкилглицерин, N-N-диалкиламино, 1,2-диацилокси-3-аминопропан и 1,2-диалкил-3-аминопропан.

20 [00107] В настоящем документе термин «водный раствор» относится к композиции, содержащей в полном объеме, или частично, воду.

[00108] В настоящем документе термин «органический раствор липида» относится к композиции, содержащей в полном объеме, или частично, органический растворитель, содержащий липид.

25 [00109] В настоящем документе термин «системная доставка» относится к доставке липидных частиц, которая приводит к широкому биораспределению активного агента, такого как интерферирующая РНК (например, киРНК), в организме. Некоторые методики введения могут привести к системной доставке определенных агентов, но не других. Системная доставка означает, что полезное, предпочтительно терапевтическое,
30 количество агента воздействует на большинство частей тела. Для получения широкого биораспределения обычно требуется такое время жизни в крови, при котором агент не подвергается быстрому разложению или выведению (например, органами первого прохождения (печень, легкие и т.д.) или путем быстрого неспецифического связывания клетками) до достижения очага заболевания, удаленного от места введения. Системную
35 доставку липидных частиц можно осуществлять любыми способами, известными в данной области техники, включая, например, внутривенный, подкожный и внутрибрюшинный. Согласно предпочтительному варианту реализации системную доставку липидных частиц осуществляют путем внутривенной доставки.

[00110] В настоящем документе термин «локальная доставка» относится к доставке
40 активного агента, такого как интерферирующая РНК (например, киРНК), непосредственно в целевой сайт внутри организма. Например, агент может быть локально доставлен путем прямой инъекции в очаг заболевания, такой как опухоль или другой целевой очаг, такой как очаг воспаления или целевой орган, такой как печень, сердце, поджелудочная железа, почка и т.п.

45 [00111] В настоящем документе термин «концевой повтор» или «TR» включает любой вирусный концевой повтор или любую синтетическую последовательность, которая содержит по меньшей мере одну минимальную требуемую точку начала репликации и область, содержащую палиндромную шпилечную структуру. Связывающая Rep

последовательность («RBS») (также называемая RBE (связывающий Rep элемент)) и сайт концевой разрешения («TRS») вместе составляют «минимальную требуемую точку начала репликации», и, соответственно, TR содержит по меньшей мере одну RBS и по меньшей мере один TRS. Каждый из TR, которые обратно комплементарны друг относительно друга в пределах определенного участка полинуклеотидной последовательности, как правило, называют «инвертированным концевым повтором» или «ITR». Применительно к вирусу ITR опосредуют репликацию, упаковку вируса, интеграцию и освобождение провируса. Как было неожиданно обнаружено, согласно настоящему изобретению TR, которые не являются обратно комплементарными по всей их длине, все еще могут выполнять обычные функции ITR, и, таким образом, в настоящем документе термин ITR относится к TR в геноме зкДНК или зкДНК-векторе, который способен опосредовать репликацию зкДНК-вектора. Обычный специалист в данной области техники поймет, что в зкДНК-векторах сложной конфигурации может присутствовать более двух пар ITR или асимметричных ITR. ITR может представлять собой ITR AAB или ITR, не принадлежащий AAB, или может происходить из ITR AAB или из ITR, не принадлежащего AAB. Например, ITR может происходить из семейства Parvoviridae, которое включает парвовирусы и депендовirusы (например, парвовирус собак, парвовирус крупного рогатого скота, парвовирус мышей, парвовирус свиней, парвовирус человека B-19), или шпилька SV40, которая служит в качестве точки начала репликации SV40, может быть использована как ITR, который дополнительно может быть модифицирован путем усечения, замены, делеции, инсерции и/или добавления. Семейство вирусов Parvoviridae состоит из двух подсемейств: Parvovirinae, инфицирующих позвоночных животных, и Densovirinae, инфицирующих беспозвоночных животных. Депендопарвовирусы включают вирусное семейство аденоассоциированных вирусов (AAB), которые способны к репликации у позвоночных животных-хозяев, включая, но не ограничиваясь перечисленными, человека, виды приматов, бычьих, собачьих, лошадиных и овечьих. Для удобства в настоящем документе ITR, расположенный в 5' направлении (выше) относительно экспрессионной кассеты в зкДНК-векторе, называется «5'-ITR» или «левым ITR», а ITR, расположенный в 3' направлении (ниже) относительно экспрессионной кассеты в зкДНК-векторе, называется «3'-ITR» или «правым ITR».

[00112] «ITR дикого типа» или «WT-ITR» относится к последовательности природной последовательности ITR AAB или другого депендовirusа, которая сохраняет, например, активность связывания Rep и никирующую способность Rep. Нуклеотидная последовательность WT-ITR из любого серотипа AAB может незначительно отличаться от канонической природной последовательности из-за вырожденности генетического кода или дрейфа, и, соответственно, последовательности WT-ITR, предусмотренные для применения в настоящем документе, включают последовательности WT-ITR, образованные в результате природных изменений, происходящих в ходе процесса продуцирования (например, ошибки репликации).

[00113] В настоящем документе термин «по существу симметричные WT-ITR» или «пара по существу симметричных WT-ITR» относится к паре WT-ITR в одном зкДНК-геноме или зкДНК-векторе, в которой оба ITR представляют собой ITR дикого типа, которые имеют обратно комплементарную последовательность по всей их длине. Например, ITR может считаться последовательностью дикого типа, даже если он имеет один или более нуклеотидов, отличающихся от канонической природной последовательности, при условии, что указанные изменения не влияют на свойства и общую трехмерную структуру последовательности. Согласно некоторым аспектам отличающиеся нуклеотиды представляют собой консервативные изменения

последовательности. В качестве одного неограничивающего примера представлена последовательность, которая имеет по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности с канонической последовательностью (измеренную, например, с помощью BLAST при настройках по умолчанию), а также имеет симметричную трехмерную пространственную организацию относительно другой последовательности WT-ITR так, что их трехмерные структуры имеют одинаковую форму в геометрическом пространстве. По существу симметричный WT-ITR имеет такие же петли A, C-C' и B-B' в трехмерном пространстве. То, что по существу симметричный WT-ITR представляет собой WT может быть функционально подтверждено путем определения наличия в нем функционального сайта связывания Rep (RBE или RBE') и сайта концевой разрешения (TRS), который спаривается с соответствующим белком Rep. Могут быть протестированы другие функции, включая экспрессию трангена в пермиссивных условиях, но необязательно.

[00114] В настоящем документе выражения «модифицированный ITR» или «mod-ITR», или «мутантный ITR» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к ITR, который имеет мутацию по меньшей мере в одном или более нуклеотидах по сравнению с WT-ITR из того же серотипа. Мутация может приводить к изменению одной или более из областей A, C, C', B, B' в ITR и может приводить к изменению трехмерной пространственной организации (т.е. его трехмерной структуры в геометрическом пространстве) по сравнению с трехмерной пространственной организацией WT-ITR из того же серотипа.

[00115] В настоящем документе термин «асимметричные ITR», также называемые «парами асимметричных ITR», относится к паре ITR в одном геноме зкДНК или зкДНК-векторе, которые не являются обратно комплементарными по всей их длине. В качестве одного неограничивающего примера, асимметричный ITR в паре не имеет симметричной трехмерной пространственной организации со своим когнатным ITR так, что их трехмерные структуры имеют разные формы в геометрическом пространстве. Другими словами, асимметричные ITR в паре имеют разные общие геометрические структуры, т.е. они имеют разную организацию их петель A, C-C' и B-B' в трехмерном пространстве (например, один ITR может иметь короткое плечо C-C' и/или короткое плечо B-B' по сравнению с когнатным ITR). Различие по последовательности между двумя ITR может быть обусловлено добавлением, делецией, усечением или точечной мутацией одного или более нуклеотидов. Согласно одному варианту реализации один ITR из пары асимметричных ITR может представлять собой последовательность ITR AAB дикого типа, а другой ITR может представлять собой модифицированный ITR, как определено в настоящем документе (например, последовательность ITR, не относящуюся к дикому типу, или синтетическую последовательность ITR). Согласно другому варианту реализации ни один ITR из пары асимметричных ITR не является последовательностью AAB дикого типа, и указанные два ITR представляют собой модифицированные ITR, которые имеют разные формы в геометрическом пространстве (т.е. разную общую геометрическую структуру). Согласно некоторым вариантам реализации один mod-ITR из пары асимметричных ITR может иметь короткое плечо C-C', а другой ITR может иметь другую модификацию (например, одно плечо или короткое плечо B-B' и т.д.) так, что они имеют различную трехмерную пространственную организацию по сравнению с когнатным асимметричным mod-ITR.

[00116] В настоящем документе термин «симметричные ITR» относится к паре ITR в одном зкДНК-геноме или зкДНК-векторе, которые представляют собой депендовиральные последовательности ITR дикого типа или мутированные

последовательности (например, модифицированные относительно дикого типа) и
 обратно комплементарны по всей их длине. В одном неограничивающем примере оба
 ITR представляют собой последовательности ITR дикого типа из AAB2. В другом
 примере ни один из ITR не является последовательностью ITR AAB2 дикого типа (т.е.
 5 они представляют собой модифицированный ITR, также называемый мутантным ITR)
 и может отличаться по последовательности от ITR дикого типа вследствие добавления,
 делеции, замены, усечения или точечной мутации нуклеотида. Для удобства в настоящем
 документе ITR, расположенный в 5'-направлении (выше) относительно экспрессионной
 кассеты в зкДНК-векторе, называется «5'-ITR» или «левым ITR», а ITR, расположенный
 10 в 3'-направлении (ниже) относительно экспрессионной кассеты в зкДНК-векторе,
 называется «3'-ITR» или «правым ITR».

[00117] В настоящем документе термин «по существу симметричные
 модифицированные ITR» или «пара по существу симметричных mod-ITR» относится к
 паре модифицированных ITR в одном геноме зкДНК или зкДНК-векторе, которые оба
 15 имеют обратно комплементарные последовательности по всей их длине. Например,
 модифицированный ITR может считаться по существу симметричным, даже если он
 имеет некоторые нуклеотидные последовательности, отличающиеся от обратно
 комплементарной последовательности, при условии, что изменения не влияют на
 свойства и общую форму. В качестве одного неограничивающего примера представлена
 20 последовательность, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%
 или 99% идентичность последовательности с канонической последовательностью
 (измеренную с помощью BLAST при настройках по умолчанию), а также имеет
 симметричную трехмерную пространственную организацию со своим когнатным
 модифицированным ITR так, что их трехмерные структуры имеют одинаковую форму
 25 в геометрическом пространстве. Иными словами, пара по существу симметричных
 модифицированных ITR имеет петли А, С-С' и В-В', одинаково организованные в
 трехмерном пространстве. Согласно некоторым вариантам реализации ITR из пары
 mod-ITR могут иметь разные обратно комплементарные нуклеотидные
 последовательности, но все же имеют одинаковую симметричную трехмерную
 30 пространственную организацию, т.е. оба ITR имеют мутации, которые приводят к
 одинаковой общей трехмерной форме. Например, один ITR (например, 5'-ITR) в паре
 mod-ITR может происходить из одного серотипа, а другой ITR (например, 3'-ITR) может
 происходить из другого серотипа, однако оба они могут иметь одинаковую
 соответствующую мутацию (например, если 5'-ITR имеет делецию в области С, когнатный
 35 модифицированный 3'-ITR из другого серотипа имеет делецию в соответствующем
 положении в области С') так, что пара модифицированных ITR имеет одинаковую
 симметричную трехмерную пространственную организацию. Согласно таким вариантам
 реализации каждый ITR в паре модифицированных ITR может происходить из разных
 серотипов (например, AAB1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12), таких как комбинация AAB2
 40 и AAB6, при этом модификация в одном ITR отображается в соответствующем
 положении в когнатном ITR из другого серотипа. Согласно одному варианту реализации
 пара по существу симметричных модифицированных ITR относится к паре
 модифицированных ITR (mod-ITR) при условии, что различие в нуклеотидных
 последовательностях между ITR не влияет на свойства или общую форму, и они имеют
 45 по существу одинаковую форму в трехмерном пространстве. В качестве
 неограничивающего примера представлен mod-ITR, который имеет по меньшей мере
 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности с каноническим mod-
 ITR, как определено с помощью стандартных способов, хорошо известных в данной

области техники, таких как BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) или BLASTN при настройках по умолчанию, а также имеет симметричную трехмерную пространственную организацию так, что их трехмерная структура имеет одинаковую форму в геометрическом пространстве. Пара по существу симметричных mod-ITR имеет

5 одинаковые петли А, С-С' и В-В' в трехмерном пространстве, например, если модифицированный ITR в паре по существу симметричных mod-ITR имеет делецию в плече С-С', то когнатный mod-ITR имеет соответствующую делецию в петле С-С', а также имеет сходную трехмерную структуру остальных петель А и В-В', принимающую такую же форму в геометрическом пространстве, что и у его когнатного mod-ITR.

10 [00118] Термин «фланкирование» относится к относительному положению одной последовательности нуклеиновой кислоты по отношению к другой последовательности нуклеиновой кислоты. Обычно в последовательности ABC А и С фланкируют В. То же самое верно для расположения АхВхС. Таким образом, фланкирующая последовательность предшествует фланкируемой последовательности или следует

15 за ней, но не обязательно должна быть смежной с фланкируемой последовательностью или непосредственно прилегающей к ней. Согласно одному варианту реализации термин «фланкирование» относится к концевым повторам на каждом конце линейного дуплексного зкДНК-вектора.

[00119] В настоящем документе термин «зкДНК-геном» относится к экспрессионной

20 кассете, которая дополнительно включает по меньшей мере одну область инвертированного концевого повтора. ЗкДНК-геном может дополнительно содержать одну или более спейсерных областей. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-геном включен в виде межмолекулярного дуплексного полинуклеотида ДНК в плазмиду или вирусный геном.

25 [00120] В настоящем документе термин «спейсерная область зкДНК» относится к промежуточной последовательности, которая разделяет функциональные элементы в зкДНК-векторе или зкДНК-геноме. Согласно некоторым вариантам реализации спейсерные области зкДНК удерживают два функциональных элемента на целевом расстоянии для оптимальной функциональности. Согласно некоторым вариантам

30 реализации спейсерные области зкДНК обеспечивают или увеличивают генетическую стабильность зкДНК-генома, например, в плазмиде или бакуловирусе. Согласно некоторым вариантам реализации спейсерные области зкДНК облегчают подготовленные генетические манипуляции с зкДНК-геномом, обеспечивая удобное расположение для сайтов клонирования и т.п. Например, согласно определенным

35 аспектам, олигонуклеотидный «полилинкер», содержащий несколько сайтов рестрикционных эндонуклеаз, или последовательность не из открытой рамки считывания, сконструированная так, чтобы в ней отсутствовали известные сайты связывания белка (например, транскрипционного фактора), могут быть размещены в зкДНК-геноме для разделения цис-действующих факторов, например, с помощью 6-

40 членной, 12-членной, 18-членной, 24-членной, 48-членной, 86-членной, 176-членной вставки и т.п. между сайтом концевого разрешения и расположенным в 5'-направлении транскрипционным регуляторным элементом. Аналогичным образом, спейсер может быть встроен между последовательностью сигнала полиаденилирования и 3'-сайтом концевого разрешения.

45 [00121] В настоящем документе термин «зкДНК-плазида» относится к плазмиде, которая содержит зкДНК-геном в виде межмолекулярного дуплекса.

[00122] В настоящем документе термин «зкДНК-бакмида» относится к геному инфекционного бакуловируса, содержащему зкДНК-геном в виде межмолекулярного

дуплекса, который способен размножаться в *E. coli* в виде плазмиды и, соответственно, может выполнять роль челночного вектора для бакуловируса.

[00123] В настоящем документе термин «зкДНК-бакуловирус» относится к бакуловирусу, который содержит зкДНК-геном в виде межмолекулярного дуплекса в геноме бакуловируса.

[00124] В настоящем документе термины «инфицированная зкДНК-бакуловирусом клетка насекомого» и «зкДНК-ВПС» используются взаимозаменяемо и относятся к клетке-хозяину беспозвоночного животного (включая, но не ограничиваясь этим, клетку насекомого (например, клетку Sf9)), инфицированной зкДНК-бакуловирусом.

[00125] В настоящем документе термин «ДНК-вектор с замкнутыми концами» относится к бескапсидному ДНК-вектору по меньшей мере с одним ковалентно замкнутым концом, причем по меньшей мере часть вектора имеет структуру внутримолекулярного дуплекса.

[00126] В настоящем документе термин «зкДНК» относится к бескапсидной линейной двухцепочечной (дц) дуплексной ДНК с замкнутыми концами для невирусного переноса генов, синтетической или другой. Подробное описание зкДНК приведено в международной заявке РСТ/US2017/020828, поданной 3 марта 2017 г., содержание которой полностью явным образом включено в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые способы получения зкДНК, содержащей различные последовательности и конфигурации инвертированных концевых повторов (ITR), с использованием клеточных способов описаны в Примере 1 международной заявки РСТ/US18/49996, поданной 7 сентября 2018 г., и РСТ/US2018/064242, поданной 6 декабря 2018 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые способы получения синтетических зкДНК-векторов, содержащих различные последовательности и конфигурации ITR, описаны, например, в международной заявке РСТ/US2019/14122, поданной 18 января 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00127] В настоящем документе термины «зкДНК-вектор» и «зкДНК» используются взаимозаменяемо и относятся к ДНК-вектору с замкнутыми концами, содержащему по меньшей мере один концевой палиндром. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК содержит два ковалентно замкнутых конца.

[00128] В настоящем документе термин «нзДНК» или «никированная зкДНК» относится к ДНК с замкнутыми концами, имеющей одноцепочечный разрыв или пропуск размером 1-100 пар оснований в области «стебля» или спейсерной области, расположенной в 5'-направлении относительно открытой рамки считывания (например, промотора и транскрипта, подлежащего экспрессии).

[00129] В настоящем документе термины «пропуск» и «одноцепочечный разрыв» используются взаимозаменяемо и относятся к прерванной части синтетического ДНК-вектора согласно настоящему изобретению, создавая участок части одноцепочечной ДНК в двухцепочечной в других местах зкДНК. Пропуск может иметь от одной 1 пары оснований до 100 пар оснований в длину в одной цепи дуплексной ДНК. Типичные пропуски, разработанные и созданные с применением способов, описанных в настоящем документе, и синтетические векторы, полученные с применением указанных способов, могут иметь, например, 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 или 60 пар оснований в длину. Примерные пропуски в настоящем раскрытии могут иметь от 1 пары оснований до 10 пар оснований в длину, от 1 до 20 пар оснований в длину, от 1 до 30 пар оснований в длину.

[00130] В настоящем документе термины «сайт связывания Rep», «элемент связывания Rep», «RBE» и «RBS» используются взаимозаменяемо и относятся к сайту связывания белка Rep (например, Rep 78 AAB или Rep 68 AAB), который после связывания белком Rep позволяет белку Rep выполнять его сайт-специфичную эндонуклеазную активность в отношении последовательности, включающей RBS. Последовательность RBS и ее обратный комплемент вместе образуют один RBS. Последовательности RBS известны в данной области техники и включают, например, 5'-GCGCGCTCGCTCGCTC-3' (SEQ ID NO: 39), представляющую собой последовательность RBS, идентифицированную в AAB2. В вариантах реализации настоящего изобретения можно применять любую известную последовательность RBS, включая другие известные последовательности RBS AAB и другие известные природные или синтетические последовательности RBS. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что нуклеазный домен белка Rep связывается с дуплексной нуклеотидной последовательностью GCTC и, соответственно, происходит прямое связывание и стабильная сборка двух известных белков Rep AAB на дуплексном олигонуклеотиде, 5'-(GCGC)(GCTC)(GCTC)(GCTC)-3' (SEQ ID NO: 39). Кроме того, растворимые агрегированные конформеры (т.е. неопределенное число взаимосвязанных белков Rep) диссоциируют и связываются с олигонуклеотидами, которые содержат сайты связывания Rep. Каждый белок Rep взаимодействует как с азотистыми основаниями, так и с фосфодиэфирным остовом на каждой цепи.

Взаимодействия с азотистыми основаниями обеспечивают специфичность в отношении последовательности, в то время как взаимодействия с фосфодиэфирным остовом неспецифичны или менее специфичны в отношении последовательностей и стабилизируют комплекс белка с ДНК.

[00131] В настоящем документе термины «сайт концевое разрешение» и «TRS» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к области, в которой Rep образует тирозин-фосфодиэфирную связь с 5'-тимидином с образованием 3'-ОН, который служит субстратом для удлинения ДНК с помощью клеточной ДНК-полимеразы, например, ДНК-полимеразы дельта или ДНК-полимеразы эпсилон. В качестве альтернативы, комплекс Rep-тимидин может принимать участие в скоординированной реакции лигирования. Согласно некоторым вариантам реализации TRS включает, как минимум, неспаренный тимидин. Согласно некоторым вариантам реализации никирующую эффективность TRS по меньшей мере отчасти можно контролировать за счет расстояния между ним и RBS в пределах одной молекулы. Если акцепторный субстрат представляет собой комплементарный ITR, тогда полученный продукт представляет собой внутримолекулярный дуплекс. Последовательности TRS известны в данной области техники и включают, например, 5'-GGTTGA-3' (SEQ ID NO: 804), представляющую собой гексануклеотидную последовательность, идентифицированную в AAB2. В вариантах реализации настоящего изобретения можно применять любую известную последовательность TRS, включая другие известные последовательности TRS AAB и другие известные природные или синтетические последовательности TRS, такие как AGTT (SEQ ID NO: 085), GGTTGG (SEQ ID NO: 806), AGTTGG (SEQ ID NO: 807), AGTTGA (SEQ ID NO: 808), и другие мотивы, такие как RRTTRR (SEQ ID NO: 809).

[00132] В настоящем документе термины «смысловой» и «антисмысловой» относятся к ориентации структурного элемента на полинуклеотиде. Смысловой и антисмысловой варианты элемента обратно комплементарны друг другу.

[00133] В настоящем документе термин «синтетический AAB-вектор» и «получение AAB-вектора синтетическим путем» относится к AAB-вектору и синтетическим способам

его получения в полностью бесклеточной среде.

[00134] В настоящем документе «репортеры» относятся к белкам, которые можно применять для обеспечения детектируемых показателей. Репортеры обычно генерируют измеряемый сигнал, такой как флуоресценция, цвет или люминесценция.

5 Последовательности, кодирующие репортерные белки, кодируют белки, присутствие которых в клетке или в организме легко наблюдать. Например, флуоресцентные белки заставляют клетку флуоресцировать при возбуждении светом с конкретной длиной волны, люциферазы заставляют клетку катализировать реакцию, которая генерирует свет, а ферменты, такие как β -галактозидаза, преобразуют субстрат в окрашенный
10 продукт. Примерные репортерные полипептиды, которые можно применять для экспериментальных или диагностических целей, включают, но не ограничиваются перечисленными, β -лактамазу, β -галактозидазу (LacZ), щелочную фосфатазу (AP), тимидинкиназу (ТК), зеленый флуоресцентный белок (GFP) и другие флуоресцентные белки, хлорамфениколацетилтрансферазу (CAT), люциферазу и другие, хорошо известные
15 в данной области техники.

[00135] В настоящем документе термин «эффекторный белок» относится к полипептиду, который обеспечивает детектируемый показатель, либо, например, как репортерный полипептид, либо, более предпочтительно, как полипептид, уничтожающий клетку, например, токсин, или агент, придающий клетке чувствительность к
20 уничтожению выбранным агентом или при его отсутствии. Эффекторные белки включают любой белок или пептид, который непосредственно нацелен на ДНК и/или РНК клетки-хозяина или повреждает их. Например, эффекторные белки могут включать, но не ограничиваются перечисленными, рестрикционную эндонуклеазу, которая нацелена на последовательность ДНК клетки-хозяина (будь то геномный или
25 внехромосомный элемент), протеазу, которая расщепляет полипептид-мишень, необходимый для выживания клетки, ингибитор ДНК-гиразы и токсин рибонуклеазного типа. Согласно некоторым вариантам реализации экспрессия эффекторного белка, контролируемая синтетическим биологическим контуром, описанным в настоящем документе, может принимать участие в качестве фактора в другом синтетическом
30 биологическом контуре, что расширяет диапазон и сложность чувствительности системы биологического контура.

[00136] Транскрипционные регуляторы относятся к транскрипционным активаторам и репрессорам, которые либо активируют, либо репрессируют транскрипцию представляющего интерес гена, такого как антагонист инфламмасомы (например,
35 ингибитор одного или более из пути инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2 или ингибитора каспазы 1). Промоторы представляют собой области нуклеиновой кислоты, которые иницируют транскрипцию конкретного гена. Транскрипционные активаторы, как правило, связываются поблизости от транскрипционных промоторов и привлекают РНК-полимеразу для непосредственной инициации транскрипции. Репрессоры
40 связываются с транскрипционными промоторами и стерически затрудняют инициацию транскрипции РНК-полимеразой. Другие транскрипционные регуляторы могут служить либо активаторами, либо репрессорами в зависимости от места их связывания и условий в клетке и в окружающей среде. Неограничивающие примеры классов транскрипционных регуляторов включают, но не ограничиваются перечисленными, белки гомеодомена,
45 белки с цинковыми пальцами, белки с мотивом «крылатая спираль» (белки Forkhead) и белки с лейциновой молнией.

[00137] В настоящем документе «репрессорный белок» или «индукторный белок» представляет собой белок, который связывается с элементом регуляторной

последовательности и репрессирует или активирует, соответственно, транскрипцию последовательностей, функционально связанных с указанным элементом регуляторной последовательности. Предпочтительные репрессорные и индукторные белки, описанные в настоящем документе, чувствительны к присутствию или отсутствию по меньшей мере одного вводимого агента или фактора внешней среды. Предпочтительные белки, описанные в настоящем документе, являются модульными по форме и содержат, например, отделяемые ДНК-связывающие и связывающие вводимые агенты, или реагирующие на них, элементы или домены.

[00138] В настоящем документе термин «носитель» включает любые и все возможные растворители, дисперсионные среды, основы, покрытия, разбавители, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты, буферы, растворы-носители, суспензии, коллоиды и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. В композиции также могут быть включены вспомогательные активные ингредиенты. Выражение «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным частицам и композициям, которые не приводят к токсической, аллергической или схожей нежелательной реакции при введении хозяину.

[00139] В настоящем документе термин «домен, реагирующий на вводимый агент» представляет собой домен транскрипционного фактора, который связывает или иначе отвечает на условие или вводимый агент таким способом, который придает восприимчивость присоединенного к нему ДНК-связывающего слитого домена к наличию указанного условия или вводимого агента. Согласно одному варианту реализации наличие указанного условия или вводимого агента приводит к конформационному изменению в отвечающем на вводимый агент домене, или в белке, с которым он слит, которое модифицирует модулирующую транскрипцию активность транскрипционного фактора.

[00140] Термин «*in vivo*» относится к анализам или способам, которые реализуют у организма или внутри организма, такого как многоклеточное животное. Согласно некоторым аспектам, описанным в настоящем документе, считается, что способ или применение реализуют «*in vivo*», если используется одноклеточный организм, такой как бактерия. Термин «*ex vivo*» относится к способам и вариантам применения, которые выполняют с использованием живой клетки с интактной мембраной, находящейся вне организма многоклеточного животного или растения, например, эксплантатов, культивируемых клеток, включая первичные клетки и линии клеток, трансформированных линий клеток, а также экстрагированных тканей или клеток, включая клетки крови, помимо прочего. Термин «*in vitro*» относится к анализам и способам, которые не требуют наличия клетки с интактной мембраной, например, клеточных экстрактов, и могут относиться к введению программируемого синтетического биологического контура в бесклеточной системе, такой как среда, не содержащая клеток или клеточных систем, таких как клеточные экстракты.

[00141] В настоящем документе термин «промотор» относится к любой последовательности нуклеиновой кислоты, которая регулирует экспрессию другой последовательности нуклеиновой кислоты за счет управления транскрипцией указанной последовательности нуклеиновой кислоты, которая может представлять собой гетерологичный целевой ген, кодирующий белок или РНК. Промоторы могут быть конститутивными, индуцируемыми, репрессируемыми, тканеспецифическими или могут представлять собой любую комбинацию перечисленных. Промотор представляет собой контрольную область последовательности нуклеиновой кислоты, в которой

осуществляется контроль инициации и скорости транскрипции остальной части последовательности нуклеиновой кислоты. Промотор также может содержать генетические элементы, с которыми могут связываться регуляторные белки и молекулы, такие как РНК-полимераза и другие транскрипционные факторы. Согласно некоторым вариантам реализации аспектов, описанных в настоящем документе, промотор может управлять экспрессией транскрипционного фактора, который регулирует экспрессию самого промотора. В последовательности промотора может быть расположен сайт инициации транскрипции, а также связывающие белки домены, отвечающие за связывание РНК-полимеразы. Эукариотические промоторы часто, однако не всегда, будут содержать «ТАТА»-боксы и «САТ»-боксы. Различные промоторы, включая индуцируемые промоторы, можно применять для управления экспрессией трансгенов в зкДНК-векторах, раскрытых в настоящем документе. Последовательность промотора может быть ограничена на ее 3'-конце сайтом инициации транскрипции и простирается в восходящем направлении (в 5'-направлении), чтобы включить минимальное количество оснований или элементов, необходимых для инициации транскрипции на уровнях, детектируемых выше фона.

[00142] В настоящем документе термин «энхансер» относится к цис-действующей регуляторной последовательности (например, 50-1500 пар оснований), которая связывает один или более белков (например, белки-активаторы или транскрипционный фактор) для повышения транскрипционной активации последовательности нуклеиновой кислоты. Энхансеры могут быть расположены на расстоянии до 1000000 пар оснований выше сайта начала гена или ниже сайта начала гена, который они регулируют. Энхансер может быть расположен в пределах интронной области или в экзонной области неродственного гена.

[00143] Можно сказать, что промотор управляет экспрессией или управляет транскрипцией последовательности нуклеиновой кислоты, которую он регулирует. Выражения «функционально связанный», «функционально расположенный», «с функциональной связью», «под контролем» и «под транскрипционным контролем» указывают, что промотор находится в корректном функциональном положении и/или ориентации относительно последовательности нуклеиновой кислоты, которую он регулирует, для контроля инициации транскрипции и/или экспрессии указанной последовательности. В настоящем документе «инвертированный промотор» относится к промотору, в котором последовательность нуклеиновой кислоты располагается в обратной ориентации так, что цепь, которая была смысловой, становится некодирующей цепью, и наоборот. Последовательности инвертированных промоторов можно применять в различных вариантах реализации для регуляции состояния переключателя. Кроме того, согласно различным вариантам реализации, промотор можно применять в сочетании с энхансером.

[00144] Промотор может представлять собой промотор, который в естественных условиях ассоциирован с геном или последовательностью, а также может быть получен путем выделения некодирующих 5'-последовательностей, расположенных в 5'-направлении относительно кодирующего сегмента и/или экзона определенного гена или последовательности. Такой промотор может называться «эндогенным». Аналогичным образом, согласно некоторым вариантам реализации, энхансер может быть представлен энхансером, который в естественных условиях ассоциирован с последовательностью нуклеиновой кислоты и расположен либо в 3', либо в 5'-направлении относительно указанной последовательности.

[00145] Согласно некоторым вариантам реализации кодирующий сегмент нуклеиновой

кислоты расположен под контролем «рекомбинантного промотора» или «гетерологичного промотора», оба указанных термина относятся к промотору, который обычно не ассоциирован с кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, с которой промотор функционально связан в ее естественной среде. Рекомбинантный или гетерологичный энхансер относится к энхансеру, обычно не ассоциированному с конкретной последовательностью нуклеиновой кислоты в ее естественной среде. Такие промоторы или энхансеры могут включать промоторы или энхансеры других генов; промоторы или энхансеры, выделенные из любой другой прокариотической, вирусной или эукариотической клетки; и синтетические промоторы или энхансеры, которые не являются «природными», т.е. содержат различные элементы разных транскрипционных регуляторных областей и/или изменяющие экспрессию мутации, введенные с применением способов генетического конструирования, известных в данной области техники. Наряду с получением последовательностей нуклеиновых кислот промоторов и энхансеров синтетическим путем, последовательности промоторов могут быть получены с использованием рекомбинантного клонирования и/или технологии амплификации нуклеиновых кислот, включая ПЦР, применительно к синтетическим биологическим контурам и модулям, раскрытым в настоящем документе (см., например, патент США № 4683202, патент США № 5928906, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки). Кроме того, также предусмотрена возможность применения контрольных последовательностей, которые управляют транскрипцией и/или экспрессией последовательностей в неядерных органеллах, таких как митохондрии, хлоропласты и т.п.

[00146] Как описано в настоящем документе, «индуцируемый промотор» представляет собой промотор, который характеризуется инициацией или усилением транскрипционной активности в присутствии, под влиянием или при контакте с индуктором или индуцирующим агентом. «Индуктор» или «индуцирующий агент», как определено в настоящем документе, может быть эндогенным или обычно является экзогенным соединением или белком, которые вводят таким образом, чтобы обеспечить их активность по индукции транскрипционной активности индуцируемого промотора. Согласно некоторым вариантам реализации индуктор или индуцирующий агент, т.е. химическое вещество, соединение или белок, сам может быть получен в результате транскрипции или экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты (т.е. индуктор может представлять собой индукторный белок, экспрессируемый другим компонентом или модулем), который сам может находиться под контролем индуцируемого промотора. Согласно некоторым вариантам реализации индуцируемый промотор индуцируется в отсутствие определенных агентов, таких как репрессор. Примеры индуцируемых промоторов включают, но не ограничиваются перечисленными, чувствительные к тетрациклину, металлотионину, экдизону промоторы, промоторы вирусов млекопитающих (например, поздний промотор аденовируса и промотор длинного концевой повтора вируса опухоли молочной железы мышей (MMTV-LTR)) и другие чувствительные к стероидам промоторы, чувствительные к рапамицину промоторы и т.п.

[00147] Термины «регуляторные последовательности ДНК», «контрольные элементы» и «регуляторные элементы», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к транскрипционным и трансляционным контрольным последовательностям, таким как промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования, терминаторы, сигналы разрушения белка и т.п., которые обеспечивают и/или регулируют транскрипцию некодирующей последовательности (например, нацеливающей на ДНК РНК) или

кодирующей последовательности (например, сайт-направленного модифицирующего полипептида или полипептида Cas9/Csn1) и/или регулируют трансляцию кодируемого полипептида.

[00148] Выражение «функционально связанный» относится к размещению в непосредственной близости, при котором описываемые так компоненты находятся во взаимосвязи, позволяющей им функционировать предусмотренным для них образом. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если указанный промотор влияет на ее транскрипцию или экспрессию. «Экспрессионная кассета» включает гетерологичную последовательность ДНК, которая функционально связана с промотором или другой регуляторной последовательностью, достаточными для управления транскрипцией транскена в зкДНК-векторе. Подходящие промоторы включают, например, тканеспецифические промоторы. Промоторы также могут происходить из ААВ.

[00149] В настоящем документе термин «субъект» относится к человеку или животному, которому предоставляют лечение, включая профилактическое лечение, с применением зкДНК-вектора в соответствии с настоящим изобретением. Обычно животное представляет собой позвоночное животное, такое как, но не ограничиваясь перечисленными, примат, грызун, домашнее животное или промысловое животное. Приматы включают, но не ограничиваются перечисленными, шимпанзе, яванских макаков, коат и макаков, например, макаков-резусов. Грызуны включают мышей, крыс, сурков, хорьков, кроликов и хомяков. Домашние и промысловые животные включают, но не ограничиваются перечисленными, коров, лошадей, свиней, оленей, бизона, буйвола, виды кошачьих, например, домашнюю кошку, виды собак, например, собаку, лису, волка, виды птиц, например, курицу, эму, страуса, и рыб, например, форель, сома и лосося. В определенных вариантах реализации аспектов, описанных в настоящем документе, субъект представляет собой млекопитающего, например, примата или человека. Субъект может быть мужского или женского пола. Кроме того, субъект может представлять собой младенца или ребенка. Согласно некоторым вариантам реализации субъект может представлять собой новорожденного или нерожденного субъекта, например, субъект находится *in utero*. Предпочтительно субъект представляет собой млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой человека, примата, отличного от человека, мышь, крысу, собаку, кошку, лошадь или корову, однако указанные примеры не являются ограничивающими. Млекопитающие, отличные от человека, могут быть предпочтительно использованы в качестве субъектов в моделях заболеваний и нарушений на животных. Кроме того, способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для одомашненных животных и/или животных-компаньонов. Человек-субъект может быть любого возраста, пола, расы или этнической группы, например, может быть европеоидом (белым), азиатом, африканцем, черным, афроамериканцем, афроевропейцем, испаноамериканцем, представителем ближневосточного этноса и т.д. Согласно некоторым вариантам реализации субъект может представлять собой пациента или другого субъекта в клинических условиях. Согласно некоторым вариантам реализации субъект уже проходит курс лечения. Согласно некоторым вариантам реализации субъект представляет собой эмбрион, плод, новорожденного, младенца, ребенка, подростка или взрослую особь. Согласно некоторым вариантам реализации субъект представляет собой плод человека, новорожденного человека, младенца-человека, ребенка-человека, подростка-человека или взрослого человека. Согласно некоторым вариантам реализации субъект представляет собой эмбрион животного или эмбрион, не принадлежащий

человеку, или эмбрион примата, отличного от человека. Согласно некоторым вариантам реализации субъект представляет собой эмбрион человека.

[00150] В настоящем документе термин «клетка-хозяин» включает любой тип клеток, которые являются восприимчивыми к трансформации, трансфекции, трансдукции и т.п. с применением конструкции нуклеиновой кислоты или экспрессионного зкДНК-вектора согласно настоящему раскрытию. В качестве неограничивающих примеров, клетка-хозяин может представлять собой выделенную первичную клетку, плюрипотентные стволовые клетки, клетки CD34⁺, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки или любую из ряда иммортализованных линий клеток (например, клетки HepG2). В качестве альтернативы, клетка-хозяин может представлять собой клетку *in situ* или *in vivo* в ткани, органе или организме.

[00151] Термин «экзогенный» относится к веществу, присутствующему в клетке, отличной от его природного источника. В настоящем документе термин «экзогенный» может относиться к нуклеиновой кислоте (например, нуклеиновой кислоте, кодирующей полипептид) или к полипептиду, которые были введены с помощью способа, включающего действия человека, в биологическую систему, такую как клетка или организм, в которых они обычно не обнаруживаются, и введение нуклеиновой кислоты или полипептида в такую клетку или организм является желательным. В качестве альтернативы, «экзогенный» может относиться к нуклеиновой кислоте или полипептиду, которые были введены с помощью способа, включающего действия человека, в биологическую систему, такую как клетка или организм, в которой они обнаруживаются в относительно низких количествах, и увеличение количества нуклеиновой кислоты или полипептида в клетке или организме является желательным, например, для получения эктопической экспрессии или уровней. Напротив, термин «эндогенный» относится к веществу, которое является нативным для биологической системы или клетки.

[00152] Термин «идентичность последовательности» относится к сродству между двумя нуклеотидными последовательностями. Для целей настоящего раскрытия степень идентичности последовательностей между двумя дезоксирибонуклеотидными последовательностями определяется с использованием алгоритма Нидлмана-Вунша (Needleman and Wunsch, 1970, выше), реализованного в программе Needle пакета EMBOSS (EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, выше), предпочтительно версии 3.0.0 или более поздней. Используемые необязательные параметры представляют собой штраф за открытие пропуска 10, штраф за продление пропуска 0,5 и матрицу замены EDNAFULL (версия EMBOSS NCBI NUC4.4). Выходной показатель Needle, называемый «наибольшей длиной идентичного фрагмента» (полученный с применением опции «-nobrief»), используют в качестве процента идентичности и вычисляют следующим образом: (Идентичные дезоксирибонуклеотиды×100)/(Длина выравнивания - Общее число пропусков в выравнивании). Длина выравнивания составляет предпочтительно по меньшей мере 10 нуклеотидов, предпочтительно по меньшей мере 25 нуклеотидов, более предпочтительно по меньшей мере 50 нуклеотидов и наиболее предпочтительно по меньшей мере 100 нуклеотидов.

[00153] В настоящем документе термин «гомология» или «гомологичный» определяется как процент нуклеотидных остатков, которые идентичны нуклеотидным остаткам в соответствующей последовательности на хромосоме-мишени после выравнивания последовательностей и введения пробелов, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательностей. Выравнивание

для целей определения процента гомологии нуклеотидной последовательности может быть достигнуто различными путями, известными в данной области техники, например, с применением общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN, ClustalW2 или Megalign

(DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты (например, последовательность ДНК), например, гомологичное плечо, считается «гомологичной», когда последовательность 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 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 более идентична соответствующей нативной или неотредактированной последовательности нуклеиновой кислоты (например, геномной последовательности) клетки-хозяина.

[00154] В настоящем документе термин «гетерологичный» означает нуклеотидную или полипептидную последовательность, которая не обнаружена в нативной нуклеиновой кислоте или белке, соответственно. Гетерологичная последовательность нуклеиновой кислоты может быть связана с природной последовательностью нуклеиновой кислоты (или ее вариантом) (например, путем генетического конструирования) с получением химерной нуклеотидной последовательности, кодирующей химерный полипептид. Гетерологичная последовательность нуклеиновой кислоты может быть соединена с вариантом полипептида (например, путем генетического конструирования) с получением нуклеотидной последовательности, кодирующей слитый вариант полипептида.

[00155] «Вектор» или «экспрессионный вектор» представляет собой репликон, такой как плазида, бакмида, фаг, вирус, вирион или космида, к которому может быть присоединен другой сегмент ДНК, т.е. «вставка», чтобы вызвать репликацию присоединенного сегмента в клетке. Вектор может представлять собой конструкцию нуклеиновой кислоты, разработанную для доставки в клетку-хозяина или для переноса между разными клетками-хозяевами. В настоящем документе вектор может быть вирусным или невирусным по происхождению и/или в конечной форме, однако для цели настоящего раскрытия «вектор» обычно относится к зкДНК-вектору в соответствии с использованием этого термин в настоящем документе. Термин «вектор» включает любой генетический элемент, который способен к репликации, когда он ассоциирован с надлежащими контрольными элементами, и который может переносить генные последовательности в клетки. Согласно некоторым вариантам реализации вектор может представлять собой экспрессионный вектор или рекомбинантный вектор.

[00156] В настоящем документе термин «экспрессионный вектор» относится к вектору, который управляет экспрессией РНК или полипептида с последовательностей, связанных с транскрипционными регуляторными последовательностями на векторе. Экспрессируемые последовательности часто, но не обязательно, будут гетерологичными по отношению к клетке. Экспрессионный вектор может содержать дополнительные элементы, например, экспрессионный вектор может иметь две системы репликации, что позволяет поддерживать его в двух организмах, например, в клетках человека для экспрессии и в прокариотическом хозяине для клонирования и амплификации. Термин «экспрессия» относится к клеточным процессам, участвующим в продуцировании РНК

и белков и, в соответствующих случаях, в секретировании белков, включая, где это применимо, но не ограничиваясь этим, например, транскрипцию, процессинг транскрипта, трансляцию и укладку, модификацию и процессинг белка. «Продукты экспрессии» включают РНК, транскрибированную с гена, и полипептиды, полученные путем трансляции мРНК, транскрибированной с гена. Термин «ген» означает последовательность нуклеиновой кислоты, которая транскрибируется (ДНК) в РНК *in vitro* или *in vivo*, когда она функционально связана с соответствующими регуляторными последовательностями. Ген может включать, но не обязательно, области, предшествующие кодирующей области и следующие за ней, например, 5'-нетранслируемые (5'-UTR) или «лидерные» последовательности и 3'-UTR или «трейлерные» последовательности, а также промежуточные последовательности (интроны) между отдельными кодирующими сегментами (экзонами).

[00157] Под «рекомбинантным вектором» подразумевается вектор, который включает гетерологичную последовательность нуклеиновой кислоты или «трансген», который способен к экспрессии *in vivo*. Следует понимать, что векторы, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации, можно комбинировать с другими подходящими композициями и видами терапии. Согласно некоторым вариантам реализации вектор является эписомальным. Применение подходящего эписомального вектора обеспечивает средство поддержания представляющего интерес нуклеотида у субъекта в многокопийной внехромосомной ДНК, что устраняет потенциальные эффекты интеграции в хромосому.

[00158] В настоящем документе выражение «генетическое заболевание» относится к заболеванию, частично или полностью, прямо или опосредованно, вызванному одной или более аномалиями в геноме, в частности, к состоянию, присутствующему с момента рождения. Аномалия может представлять собой мутацию, вставку или делецию. Аномалия может влиять на кодирующую последовательность гена или его регуляторную последовательность. Генетическое заболевание может представлять собой, но не ограничивается перечисленными, МДД (мышечную дистрофию Дюшенна), гемофилию, муковисцидоз, хорею Хантингтона, семейную гиперхолестеринемию (дефект рецептора ЛПНП), гепатобластому, болезнь Вильсона, врожденную печеночную порфирию, наследственные нарушения метаболизма печени, синдром Леша-Нихана, серповидноклеточную анемию, талассемию, пигментную ксеродерму, анемию Фанкони, пигментный ретинит, атаксию-телеангиэктазию, синдром Блума, ретинобластому и болезнь Тея-Сакса.

[00159] В настоящем документе термин «ингибирующий полинуклеотид» относится к молекуле ДНК или РНК, которая уменьшает или предотвращает экспрессию (транскрипцию или трансляцию) второго (целевого) полинуклеотида. Ингибирующие полинуклеотиды включают антисмысловые полинуклеотиды, рибозимы и внешние направляющие последовательности. Термин «ингибирующий полинуклеотид» дополнительно включает молекулы ДНК и РНК, например, РНКи, которые кодируют существующие ингибирующие молекулы, такие как молекулы ДНК, которые кодируют рибозимы.

[00160] В настоящем документе «подавление гена» или «подавленный ген» в отношении активности молекулы РНКи, например, киРНК или миРНК, относится к снижению в клетке уровня мРНК гена-мишени (например, мРНК NLRP3, AIM2 или каспазы-1) по меньшей мере примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 99%, примерно

на 100% от уровня мРНК, обнаруженного в клетке без присутствия миРНК или молекулы РНК-интерференции. Согласно одному предпочтительному варианту реализации уровни мРНК снижены по меньшей мере примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 99%, примерно на 100%.

5 [00161] В настоящем документе термин «РНКи» относится к любому типу интерферирующей РНК, включая, но не ограничиваясь перечисленными, киРНКи, кшРНКи, эндогенную микроРНК и искусственную микроРНК. Например, он включает последовательности, ранее идентифицированные как киРНК, независимо от механизма последующего процессинга РНК (т.е. несмотря на то, что киРНК, как полагают, имеют специфичный способ процессинга *in vivo*, приводящий к расщеплению мРНК, такие последовательности могут быть включены в векторы между фланкирующими последовательностями, описанными в настоящем документе). Термин «РНКи» может включать как молекулы РНКи, подавляющие ген, так и эффекторные молекулы РНКи, которые активируют экспрессию гена. Только в качестве примера, согласно некоторым 10 вариантам реализации агенты РНКи, которые служат для ингибирования или подавления гена, можно применять в способах, наборах и композициях, раскрытых в настоящем документе, например, для ингибирования иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа).

[00162] В настоящем документе термин «содержащий» или «содержит» используется 20 в отношении композиций, способов и их соответствующего компонента (компонентов), существенных для указанного способа или композиции, но допускающих включение не указанных элементов, будь то существенных или нет.

[00163] В настоящем документе термин «состоящий по существу из» относится к элементам, необходимым для конкретного варианта реализации. Термин допускает 25 наличие элементов, которые не влияют существенным образом на основную и новую или функциональную характеристику (характеристики) указанного варианта реализации. Использование слова «содержащий» указывает на включение, а не на ограничение.

[00164] Термин «состоящий из» относится к композициям, способам и их соответствующим компонентам, описанным в настоящем документе, которые не 30 включают никаких элементов, не перечисленных в указанном описании варианта реализации.

[00165] В настоящем документе термин «состоящий по существу из» относится к элементам, которые необходимы для конкретного варианта реализации. Термин допускает наличие дополнительных элементов, которые не оказывают существенного 35 влияния на основную и новую или функциональную характеристику (характеристики) указанного варианта реализации настоящего изобретения.

[00166] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения термины в единственном числе (соотв. «a», «an» и «the» в исходном тексте на английском языке) включают их эквиваленты во множественном числе, если иное явным образом не следует 40 из контекста. Соответственно, например, ссылка на «способ» включает один или более способов и/или этапов типа, описанного в настоящем документе, и/или таких, которые будут понятны специалистам в данной области техники после прочтения настоящего раскрытия, и т.п. Аналогичным образом, предусмотрено, что термин «или» включает «и», если из контекста явным образом не следует иное. Несмотря на то, что при 45 практической реализации или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. В настоящем документе «например» (сокращение «e.g.» в исходном тексте на английском языке,

произошедшее от латинского выражения «*exempli gratia*») указывает на неограничивающий пример. Соответственно, «например» синонимично термину «к примеру».

[00167] За исключением рабочих примеров или если указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов или условий реакции, используемые в настоящем документе, следует понимать как модифицированные термином «примерно» во всех случаях. Термин «примерно» при использовании применительно к процентам может означать $\pm 1\%$. Настоящее изобретение дополнительно более подробно объяснено в приведенных ниже примерах, однако объем настоящего изобретения ими не ограничен.

[00168] Группы альтернативных элементов или вариантов реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе, не должны рассматриваться как ограничения. На каждый член группы можно ссылаться и заявлять его индивидуально или в любой комбинации с другими членами группы или другими элементами, представленными в настоящем документе. Один или более членов группы могут быть включены или исключены из группы по соображениям удобства и/или патентоспособности. При любом таком включении или исключении в настоящем документе считается, что описание изобретения содержит группу, измененную таким образом, чтобы она удовлетворяла условию письменного описания всех групп Маркуша, используемых в прилагаемой формуле изобретения.

[00169] Согласно некоторым вариантам реализации любого из аспектов раскрытие, описанное в настоящем документе, не касается способа клонирования людей, способов модификации генетической идентичности зародышевой линии человека, вариантов применения эмбрионов человека в промышленных или коммерческих целях, или способов модификации генетической идентичности животных, которые могут причинить им страдания без какой-либо существенной медицинской пользы для человека или животного, а также животных, полученных с помощью таких способов.

[00170] Определения других терминов приведены в настоящем документе в описании различных аспектов настоящего изобретения.

II. Нуклеиновые кислоты

[00171] Нуклеиновые кислоты представляют собой большие, сильно заряженные молекулы, которые быстро разлагаются и выводятся из организма и обычно обладают плохими фармакологическими свойствами, так как они распознаются как чужеродное вещество для организма и становятся мишенью иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа). Следовательно, определенные нуклеиновые кислоты, такие как терапевтические нуклеиновые кислоты или нуклеиновые кислоты, используемые в исследовательских целях (например, антисмысловой олигонуклеотид или вирусные векторы), часто могут запускать иммунные ответы *in vivo*. Согласно настоящему раскрытию предложены фармацевтические композиции и способы, которые могут облегчать, уменьшать или устранять такие иммунные ответы и повышать эффективность нуклеиновых кислот за счет повышения уровней экспрессии посредством максимального увеличения устойчивости нуклеиновой кислоты при состоянии пониженной иммунологической реактивности у субъекта-реципиента. Это также может минимизировать любые потенциальные нежелательные явления, которые могут привести к повреждению органа или другой токсичности в ходе генной терапии. Многие из композиций и способов, предложенных в настоящем документе, относятся к введению специфичного ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) в сочетании с нуклеиновой кислотой (например, терапевтической нуклеиновой кислотой или нуклеиновой кислотой, используемой в исследовательских целях), что

уменьшает иммунный ответ (например, врожденный иммунный ответ), запущенный присутствием нуклеиновой кислоты.

[00172] Иммуногенные/иммуностимулирующие нуклеиновые кислоты могут включать как дезоксирибонуклеиновые кислоты, так и рибонуклеиновые кислоты. Для
 5 дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) было показано, что конкретная последовательность или мотив индуцирует иммунную стимуляцию у млекопитающих. Эти последовательности или мотивы включают, но не ограничиваются перечисленными, мотивы CpG, богатые пиримидином последовательности и палиндромные последовательности. Мотивы CpG в дезоксирибонуклеиновой кислоте часто
 10 распознаются эндосомальным Toll-подобным рецептором 9 (TLR-9), который, в свою очередь, запускает как путь стимуляции врожденного иммунитета, так и путь стимуляции приобретенного иммунитета. Определенные иммуностимулирующие последовательности рибонуклеиновой кислоты (РНК) связываются с Toll-подобным рецептором 6 и 7 (TLR-6 и TLR-7) и, как полагают, активируют провоспалительный ответ посредством иммунного
 15 ответа (например, врожденного иммунного ответа). Кроме того, двухцепочечная РНК часто может быть иммуностимулирующей из-за ее связывания с TLR-3. Таким образом, чужеродные молекулы нуклеиновых кислот, происходящие из патогенов или терапевтические по своему происхождению, могут быть высокоиммуногенными *in vivo*.

[00173] В настоящем документе предложена характеристика и разработка молекул
 20 нуклеиновых кислот для потенциального терапевтического применения в сочетании с антагонистами иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа). Согласно некоторым вариантам реализации в соответствующих случаях описана химическая модификация олигонуклеотидов с целью изменения и улучшения свойств *in vivo* (доставки, стабильности, времени жизни, укладки, специфичности в отношении мишени),
 25 а также их биологической функции и механизма, которые напрямую коррелируют с терапевтическим приложением.

[00174] Иллюстративные терапевтические нуклеиновые кислоты согласно настоящему изобретению, которые могут быть иммуностимулирующими и требуют применения иммуносупрессоров, раскрытых в настоящем документе, могут включать, но не
 30 ограничиваются перечисленными, минигены, плазмиды, миникольца, короткую интерферирующую РНК (киРНК), микроРНК (миРНК), антисмысловые олигонуклеотиды (ASO), рибозимы, двухцепочечную ДНК с замкнутыми концами (например, зкДНК, CELiD, линейную ковалентно замкнутую ДНК («с минимальной цепью»), doggybone (dbDNATM), протеломерную ДНК с замкнутыми концами или
 35 гантелеобразную линейную ДНК), дцРНК-субстрат Dicer, короткую шпилечную РНК (кшРНК), асимметричную интерферирующую РНК (аиРНК), микроРНК (миРНК), мРНК, тРНК, рРНК и вирусные ДНК-векторы, вирусный РНК-вектор; и любую их комбинацию.

[00175] киРНК или миРНК, которые могут отрицательно регулировать
 40 внутриклеточные уровни конкретных белков посредством процесса, называемого РНК-интерференцией (РНКи), также предусмотрены настоящим изобретением в качестве терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот. После введения киРНК или миРНК в цитоплазму клетки-хозяина указанные конструкции двухцепочечной РНК связываются с белком, называемым RISC. Комплекс RISC удаляет смысловую цепь
 45 киРНК или миРНК. Комплекс RISC, при объединении с комплементарной мРНК, расщепляет мРНК и высвобождает разрезанные цепи. РНКи осуществляется путем индукции специфичного разрушения мРНК, что приводит к отрицательной регуляции соответствующего белка.

[00176] Антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) и рибозимы, которые ингибируют трансляцию мРНК в белок, могут быть терапевтическими средствами на основе нуклеиновых кислот. В случае антисмысловых конструкций эти одноцепочечные дезоксинуклеиновые кислоты имеют последовательность, комплементарную последовательности мРНК целевого белка, и способны связываться с мРНК посредством спаривания оснований по Уотсону-Крику. Такое связывание предотвращает трансляцию целевой мРНК и/или запускает разрушение транскрипта мРНК РНКазой Н. В результате антисмысловой олигонуклеотид имеет повышенную специфичность действия (т.е. отрицательную регуляцию специфического белка, связанного с заболеванием).

[00177] Согласно любому из способов, предложенных в настоящем документе, терапевтическая нуклеиновая кислота может представлять собой терапевтическую РНК. Терапевтическая РНК может представлять собой ингибитор трансляции мРНК, агент РНК-интерференции (РНКи), каталитически активную молекулу РНК (рибозим), транспортную РНК (тРНК) или РНК, которая связывает транскрипт мРНК (ASO), белок или другой молекулярный лиганд (аптамер). Согласно любому из способов, предложенных в настоящем документе, агент РНКи может представлять собой двухцепочечную РНК, одноцепочечную РНК, микроРНК, короткую интерферирующую РНК, короткую шпилечную РНК или образующий триплекс олигонуклеотид.

[00178] В соответствии с некоторыми вариантами реализации терапевтическая нуклеиновая кислота представляет собой двухцепочечную ДНК с замкнутыми концами, например, зкДНК. В соответствии с некоторыми вариантами реализации экспрессия и/или продукция терапевтического белка в клетке происходит с невирусного ДНК-вектора, например, зкДНК-вектора. Отличительным преимуществом зкДНК-векторов для экспрессии терапевтического белка по сравнению с обычными ААВ-векторами и даже лентивирусными векторами является отсутствие ограничения по размеру для гетерологичных последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих целевой белок. Таким образом, даже большой терапевтический белок может быть экспрессирован с одного зкДНК-вектора. Таким образом, зкДНК-векторы можно применять для экспрессии терапевтического белка у субъекта, нуждающегося в этом.

[00179] В общем случае зкДНК-вектор для экспрессии терапевтического белка, раскрытый в настоящем документе, содержит, в направлении от 5' к 3': первый инвертированный концевой повтор (ITR) аденоассоциированного вируса (ААВ), нуклеотидную последовательность, представляющую интерес (например, экспрессионную кассету, описанную в настоящем документе), и второй ITR ААВ.

Последовательности ITR выбирают из любых из: (i) по меньшей мере одного WT-ITR и по меньшей мере одного модифицированного инвертированного концевого повтора ААВ (mod-ITR) (например, асимметричные модифицированные ITR); (ii) двух модифицированных ITR, причем пара mod-ITR имеет различную трехмерную пространственную организацию относительно друг друга (например, асимметричные модифицированные ITR), или (iii) пары симметричных или по существу симметричных WT-WT-ITR, в которой каждый из WT-ITR имеет одинаковую трехмерную пространственную организацию, или (iv) пары симметричных или по существу симметричных модифицированных ITR, в которой каждый из mod-ITR имеет одинаковую трехмерную пространственную организацию.

III. зкДНК-векторы

[00180] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-вектор), вводимые в сочетании с рапамицином или аналогами рапамицина. Согласно

некоторым вариантам реализации рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве в синтетическом наноносителе, как описано в WO 2016/073799. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор также присутствует в том же наноносителе.

5 [00181] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК), вводимые в сочетании с одним или более антагонистами TLR9. В настоящем документе также предложены конструкции зкДНК, содержащие последовательности, кодирующие, помимо прочего, один или более олигонуклеотидов, ингибирующих TLR9.

10 [00182] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК), вводимые в сочетании с одним или более антагонистами cGAS. В настоящем документе также предложены конструкции зкДНК, содержащие последовательности, кодирующие, помимо прочего, одну или более РНК или белков, ингибирующих cGAS.

15 [00183] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК), вводимые в сочетании с одним или более антагонистами инфламмасы (например, любым одним или более из: ингибитора пути инфламмасы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации). В
20 настоящем документе также предложены конструкции зкДНК, содержащие последовательности, кодирующие, помимо прочего, один или более антагонистов инфламмасы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламмасы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасы AIM2, или ингибитора каспазы 1 или любой их комбинации).

25 [00184] Как будет понятно, технологии зкДНК-векторов, описанные в настоящем документе, могут быть адаптированы к любому уровню сложности или могут применяться модульно, причем экспрессия различных компонентов ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), таких как те, которые описаны в настоящем документе, может контролироваться независимо. Например,
30 намеренно предусмотрено, что технологии зкДНК-векторов, разработанные в настоящем документе, могут быть простыми, как применение одного зкДНК-вектора для экспрессии одной гетерологичной генной последовательности (например, одного ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), таких как те, которые описаны в настоящем документе, например, в), или могут быть сложными,
35 как применение нескольких зкДНК-векторов, когда каждый вектор экспрессирует несколько ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), таких как те, которые описаны в настоящем документе, например, или последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), таких как те, которые
40 описаны в настоящем документе, и, например, ассоциированных кофакторов или вспомогательных белков, каждый из которых независимо контролируется разными промоторами.

[00185] Согласно одному варианту реализации один зкДНК-вектор можно применять для экспрессии одного компонента антагониста инфламмасы (например, любого
45 одного или более из: ингибитора пути инфламмасы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасы AIM2, или ингибитора каспазы 1 или любой их комбинации). В качестве альтернативы, один зкДНК-вектор можно применять для экспрессии нескольких компонентов (например, по меньшей мере 2), например, он может экспрессировать два

или более ингибиторов пути инфламماسомы NLRP3 и/или два или более ингибиторов пути инфламماسомы AIM2, и/или два или более ингибиторов каспазы 1 или любую их комбинацию под контролем одного промотора (например, сильного промотора), необязательно с использованием последовательности (ей) IRES, чтобы гарантировать

5 надлежащую экспрессию каждого из компонентов, например, кофакторов или вспомогательных белков.

[00186] В настоящем документе также предусмотрен, в другом варианте реализации, один зкДНК-вектор, содержащий по меньшей мере две вставки, причем экспрессия каждой вставки находится под контролем ее собственного промотора. Промоторы

10 могут включать несколько копий одного и того же промотора, несколько разных промоторов или любую их комбинацию. Специалист в данной области техники поймет, что желательной часто является экспрессия несколько антагонистов инфламماسомы на разных уровнях экспрессии, что позволяет контролировать стехиометрию отдельных экспрессируемых компонентов, чтобы гарантировать эффективную экспрессию и, в

15 случае белка, укладывание и комбинирование белка в клетке.

[00187] В соответствии с некоторыми вариантами реализации синтетическую зкДНК получают за счет вырезания из молекулы двухцепочечной ДНК. Синтетическое получение зкДНК-векторов описано в Примерах 2-6 международной заявки РСТ/US19/14122, поданной 18 января 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ

20 посредством ссылки. Один примерный способ получения зкДНК-вектора с использованием синтетического способа включает вырезание молекулы двухцепочечной ДНК. В общих чертах, зкДНК-вектор может быть получен с применением конструкции двухцепочечной ДНК, например, см. ФИГ. 7А-8Е из РСТ/US19/14122. Согласно некоторым вариантам реализации конструкция двухцепочечной ДНК представляет

25 собой зкДНК-плазмиду, например, см. ФИГ. 6 в международной заявке на патент РСТ/US2018/064242, поданной 6 декабря 2018 г.

[00188] Согласно некоторым вариантам реализации конструкция для получения зкДНК-вектора содержит регуляторный переключатель, описанный в настоящем документе.

[00189] Другой примерный способ получения зкДНК-вектора с использованием синтетического способа, который включает сборку различных олигонуклеотидов, представлен в Примере 3 из РСТ/US19/14122, в котором зкДНК-вектор получают путем

30 синтеза 5'-олигонуклеотида и 3'-олигонуклеотида ITR и лигирования указанных олигонуклеотидов ITR в двухцепочечный полинуклеотид, содержащий экспрессионную кассету. На ФИГ. 11В из РСТ/US19/14122 представлен примерный способ лигирования олигонуклеотида 5'-ITR и олигонуклеотида 3'-ITR в двухцепочечный полинуклеотид, содержащий экспрессионную кассету.

35

[00190] В примерном способе получения зкДНК-вектора с использованием синтетического способа, представленном в Примере 4 из РСТ/US19/14122, используют

40 одноцепочечную линейную ДНК, содержащую два смысловых ITR, которые фланкируют смысловую последовательность экспрессионной кассеты и ковалентно присоединены к двум антисмысловым ITR, которые фланкируют антисмысловую последовательность экспрессионной кассеты, а концы указанной одноцепочечной линейной ДНК затем лигируют с получением одноцепочечной молекулы с замкнутыми концами. Один

45 неограничивающий пример включает синтез и/или продуцирование молекулы одноцепочечной ДНК, ренатурацию частей указанной молекулы с получением одной линейной молекулы ДНК, которая имеет одну или более областей вторичной структуры со спаренными основаниями, с последующим лигированием свободных 5'- и 3'-концов

между собой с получением замкнутой одноцепочечной молекулы.

[00191] Специалист в данной области техники может предусмотреть дополнительные варианты технологий зкДНК-векторов или адаптировать их из методов получения белка с использованием стандартных векторов.

- 5 [00192] Невирусные бескапсидные ДНК-векторы могут быть получены в восприимчивых клетках-хозяевах с экспрессионной конструкции (например, плазмиды, бакмиды, бакуловируса или интегрированной линии клеток), например, см. Примеры, раскрытые в международной заявке на патент PCT/US18/49996, поданной 7 сентября 2018 г., или с использованием синтетического способа получения, например, см.
- 10 Примеры, раскрытые в международной заявке на патент PCT/US19/14122, поданной 6 декабря 2018 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-векторы, которые можно применять в способах и композициях, раскрытых в настоящем документе, содержат гетерологичную нуклеиновую кислоту, например, трансген,
- 15 расположенный между двумя последовательностями инвертированных концевых повторов (ITR). Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере один из ITR модифицирован путем делеции, вставки и/или замены по сравнению с последовательностью ITR дикого типа (например, ITR AAB); и по меньшей мере один из ITR содержит функциональный сайт концевого разрешения (TRS) и сайт связывания
- 20 Rep. Согласно одному варианту реализации по меньшей мере один из ITR имеет по меньшей мере одну делецию, вставку или замену полинуклеотида по отношению к соответствующему ITR AAB (например, SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 51 для AAB2 дикого типа), чтобы индуцировать репликацию ДНК-вектора в клетке-хозяине в присутствии белка Rep. Как обсуждалось выше, можно использовать любой ITR. В
- 25 иллюстративных целях ITR в конструкциях зкДНК в Таблице 1А представляют собой модифицированный ITR и WT-ITR. Однако в настоящем документе предусмотрены зкДНК-векторы, которые содержат гетерологичную последовательность нуклеиновой кислоты (трансген), расположенную между двумя последовательностями инвертированных концевых повторов (ITR), причем указанные последовательности
- 30 ITR могут представлять собой пару асимметричных ITR или пару симметричных или по существу симметричных ITR, в соответствии с определением этих терминов в настоящем документе. ЗкДНК-вектор, содержащий сигнал ядерной локализации (NLS), раскрытый в настоящем документе, может содержать последовательности ITR, которые выбраны из любых из: (i) по меньшей мере одного WT-ITR и по меньшей мере одного
- 35 модифицированного инвертированного концевого повтора (mod-ITR) AAB (например, асимметричные модифицированные ITR); (ii) двух модифицированных ITR, причем указанная пара mod-ITR имеет различную трехмерную пространственную организацию друг относительно друга (например, асимметричные модифицированные ITR), или (iii) пары симметричных или по существу симметричных WT-WT-ITR, в которой каждый
- 40 WT-ITR имеет одинаковую трехмерную пространственную организацию, или (iv) пары симметричных или по существу симметричных модифицированных ITR, в которой каждый mod-ITR имеет одинаковую трехмерную пространственную организацию, при этом указанные способы согласно настоящему раскрытию могут дополнительно включать систему доставки, такую как, но не ограничиваясь этим, система доставки
- 45 на основе липосомных наночастиц.

[00193] Согласно некоторым вариантам реализации способы и композиции, описанные в настоящем документе, относятся к применению ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытого в настоящем документе, для

совместного введения с любым зкДНК-вектором, включая, но не ограничиваясь перечисленными, зкДНК-вектор, содержащий асимметричные ITR, раскрытый в международной заявке на патент PCT/US18/49996, поданной 7 сентября 2018 г. (см., например, Примеры 1-4); зкДНК-вектор для редактирования генов, раскрытый в международной заявке на патент PCT/US18/64242, поданной 6 декабря 2018 г. (см., например, Примеры 1-7), или зкДНК-вектор для получения антител или слитых белков, раскрытый в международной заявке на патент PCT/US19/18016, поданной 14 февраля 2019 г. (например, см. Примеры 1-4), или зкДНК-вектор для контролируемой экспрессии трансгена, раскрытый в международной заявке на патент PCT/US19/18927, поданной в 22 февраля 2019 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации также предусмотрено, что способы и композиции, описанные в настоящем документе, с использованием ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытого в настоящем документе, можно применять с зкДНК-вектором, полученным синтетическим способом, например, зкДНК-вектором, полученным в бесклеточной системе или системе без использования насекомых для получения зкДНК, как раскрыто в международной заявке PCT/US19/14122, поданной 18 января 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00194] ЗкДНК-вектор предпочтительно является дуплексным или самокомплементарным, по меньшей мере на протяжении части молекулы, например, трансгена. ЗкДНК-вектор имеет ковалентно замкнутые концы и, соответственно, предпочтительно устойчив к расщеплению экзонуклеазами (например, Eho I или Eho III) более часа при 37°C. Присутствие белка Rep в клетках-хозяевах (например, клетках насекомых или клетках млекопитающих) способствует репликации полинуклеотидной матрицы зкДНК-вектора, которая имеет модифицированный ITR, индуцирующий продуцирование невирусного бескапсидного ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами. Молекула с ковалентно замкнутыми концами продолжает накапливаться в восприимчивых клетках за счет репликации и предпочтительно является достаточно стабильной с течением времени в присутствии белка Rep в стандартных условиях репликации, например, для накопления со значениями выхода по меньшей мере 1 пг/клетку, предпочтительно по меньшей мере 2 пг/клетку, предпочтительно по меньшей мере 3 пг/клетку, более предпочтительно по меньшей мере 4 пг/клетку, еще более предпочтительно по меньшей мере 5 пг/клетку.

[00195] В частности, в одном варианте реализации ДНК-векторы получают путем обеспечения клеток (например, клеток насекомых или клеток млекопитающих, например, клеток 293 и т.д.), несущих полинуклеотидную матрицу вектора (например, экспрессионную конструкцию), которая содержит два разных ITR (например, ITR AAB) и представляющую интерес нуклеотидную последовательность (гетерологичную нуклеиновую кислоту, экспрессионную кассету), расположенную между ITR, причем по меньшей мере один из указанных ITR представляет собой модифицированный ITR, содержащий вставку, замену или делецию относительно другого ITR. Полинуклеотидная матрица вектора, описанная в настоящем документе, содержит по меньшей мере один функциональный ITR, который содержит сайт связывания Rep (RBS; например, 5'-GCGCGCTCGCTCGCTC-3' для AAB2) и функциональный сайт концевой разрешения (TRS; например, 5'-AGTT). Клетки не экспрессируют вирусные капсидные белки и полинуклеотидная матрица вектора лишена последовательностей, кодирующих вирусный капсид.

[00196] В присутствии Rep полинуклеотидная матрица вектора, имеющая по меньшей

мере один модифицированный ITR, реплицируется с получением зкДНК-вектора. Получение зкДНК-вектора проходит в два этапа: во-первых, вырезание («извлечение») матрицы из остова вектора (например, плазмиды, бакмиды, генома и т.д.) с помощью белков Rep, и, во-вторых, Rep-опосредуемая репликация вырезанного векторного генома. Белки Rep и сайты связывания Rep различных серотипов ААВ хорошо известны специалистам в данной области техники. Специалист в данной области техники понимает необходимость выбора белка Rep из серотипа, который связывается с функциональным ITR и реплицирует его.

[00197] Клетки, несущие векторный полинуклеотид, либо уже содержат Rep (например, линия клеток с индуцируемым гер), либо их трансдуцируют вектором, который содержит Rep, а затем выращивают в условиях, обеспечивающих репликацию и высвобождение зкДНК-вектора. Затем ДНК зкДНК-вектора собирают и выделяют из клеток. Наличие ДНК бескапсидного невирусного зкДНК-вектора может быть подтверждено путем расщепления векторной ДНК, выделенной из клеток, рестрикционным ферментом, имеющим один сайт распознавания на ДНК-векторе, и анализа расщепленного ДНК-материала на неденатурирующем геле для подтверждения наличия характерных полос линейной и непрерывной ДНК, по сравнению с линейной и прерывистой ДНК. Например, на ФИГ. 6 представлен гель, подтверждающий продуцирование зкДНК-вектора с нескольких конструкций ТТХ-плазмиды с использованием одного варианта реализации для получения таких векторов, описанного в Примерах. ЗкДНК-вектор подтверждается характерным профилем полос в геле, как обсуждается в отношении Фигуры 4D. ФИГ. 5А и ФИГ. 5В представляют собой чертежи, иллюстрирующие один вариант реализации для идентификации наличия зкДНК-векторов с замкнутыми концами, продуцируемых с помощью способов согласно настоящему изобретению.

[00198] Матрица для экспрессии векторного полинуклеотида (например, ТТХ-плазида, бакмида и т.д.) и/или ii) полинуклеотид, который кодирует Rep, могут быть введены в клетки с использованием любых средств, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь перечисленными, трансфекцию (например, фосфат кальция, наночастицу или липосому) или введение с помощью вирусных векторов, например, HSV или бакуловируса. Например, матрица для экспрессии конструкции векторного полинуклеотида, используемая для получения зкДНК-векторов согласно настоящему изобретению, может представлять собой плазмиду (например, ТТХ-плазмиды, например, см. ФИГ. 4В), бакмиду (например, ТТХ-бакмиду) и/или бакуловирус (например, ТТХ-бакуловирус). Согласно одному варианту реализации ТТХ-плазида содержит сайт рестрикционного клонирования (например, SEQ ID NO: 7), функционально расположенный между ITR, в который может быть вставлена гетерологичная нуклеиновая кислота (например, экспрессионная кассета, содержащая репортерный ген или терапевтическую нуклеиновую кислоту).

[00199] Согласно одному предпочтительному варианту реализации клетки-хозяева, используемые для получения зкДНК-векторов, описанных в настоящем документе, представляют собой клетки насекомых. Согласно другому предпочтительному варианту реализации бакуловирус используется для доставки как полинуклеотида, который кодирует белок Rep, так и полинуклеотидной матрицы для экспрессии конструкции невирусного ДНК-вектора для зкДНК-вектора. Примеры таких способов получения и выделения зкДНК-векторов описаны на ФИГ. 1-33.

[00200] Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены линии клеток-хозяев, имеющих стабильно интегрированную в собственный геном матрицу для экспрессии полинуклеотида ДНК-вектора (матрицу зкДНК-вектора), описанную

в настоящем документе, для применения в получении невирусного ДНК-вектора. Способы получения таких линий клеток описаны в Lee, L. et al. (2013) Plos One 8(8): e69879, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предпочтительно белок Rep (например, как описано в Примере 1) добавляют к клеткам-хозяевам при множественности заражения (MOI) равной 3. Согласно одному варианту реализации линия клеток-хозяев представляет собой линию клеток беспозвоночного, предпочтительно клетки насекомых Sf9. Если линия клеток-хозяев представляет собой линию клеток млекопитающего, предпочтительно клетки 293, указанные линии клеток могут содержать стабильно интегрированную полинуклеотидную матрицу вектора, а второй вектор, такой как вирус герпеса, можно применять для введения в клетки белка Rep, что обеспечивает вырезание и амплификацию зкДНК-вектора в присутствии Rep.

[00201] Предпочтительно зкДНК содержит одну или более функциональных полинуклеотидных последовательностей ITR, которые включают сайт связывания Rep (RBS; 5'-GCGCGCTCGCTCGCTC-3' для AAB2, SEQ ID NO: 39) и сайт концевой разреза (TRS; 5'-AGTT).

[00202] Бескапсидные зкДНК-векторы могут быть получены с экспрессионных конструкций (например, ТТХ-плазмид, ТТХ-бакмид, ТТХ-бакуловируса), которые дополнительно включают определенную комбинацию цис-регуляторных элементов, таких как посттранскрипционный регуляторный элемент WHP (WPRE) и поли(А) бычьего гормона роста (BGH). Подходящие экспрессионные кассеты для применения в экспрессионных конструкциях не имеют налагаемых вирусным капсидом ограничений упаковки. Экспрессионные кассеты согласно настоящему раскрытию включают промотор, который может влиять на общие уровни экспрессии, а также на клеточную специфичность. В случае экспрессии трансгена они могут включать высокоактивный немедленный ранний промотор вирусного происхождения. Экспрессионные кассеты могут содержать тканеспецифический эукариотический промотор для ограничения экспрессии трансгена конкретными типами клеток и уменьшения токсических эффектов и иммунных ответов, обусловленных нерегулируемой эктопической экспрессией.

Согласно некоторым вариантам реализации экспрессионная кассета может содержать синтетический регуляторный элемент, такой как промотор CAG (SEQ ID NO: 3).

Промотор CAG включает (i) ранний энхансерный элемент цитомегаловируса (CMV) (например, SEQ ID NO: 309), (ii) промотор, первый экзон и первый интрон гена бета-актина курицы, и (iii) акцептор сплайсинга гена бета-глобина кролика. В качестве альтернативы, например, экспрессионная кассета может содержать промотор альфа-1-антитрипсина (AAT) (например, SEQ ID NO: 4), специфический для печени (LP1) промотор (например, SEQ ID NO: 5) или промотор HAAT (например, SEQ ID NO: 135) или промотор фактора удлинения-1-альфа (EF1- α) человека (SEQ ID NO: 6) или фрагмент EF1- α (SEQ ID NO: 66) или промотор MND (SEQ ID NO: 70). Согласно некоторым вариантам реализации экспрессионная кассета включает один или более конститутивных промоторов, например, ретровирусный промотор из LTR вируса саркомы Рауса (RSV) (необязательно с энхансером RSV), немедленный ранний промотор цитомегаловируса (CMV) (необязательно с энхансером CMV) и т.п. В качестве альтернативы, можно применять индуцируемый промотор, нативный для трансгена промотор, тканеспецифический промотор или различные промоторы, известные в данной области техники. Согласно одному варианту реализации в экспрессионной кассете для кодирующей ген последовательности используют эндогенный или нативный промотор.

[00203] Индуцируемое редактирование генов с использованием зкДНК-векторов может быть выполнено с использованием методов, описанных, например, в работах

Dow et al. Nat Biotechnol 33:390-394 (2015); Zetsche et al. Nat Biotechnol 33:139-42 (2015); Davis et al. Nat Chem Biol 11:316-318 (2015); Polstein et al. Nat Chem Biol 11:198-200 (2015); и/или Kawano et al. Nat Commun 6:6256 (2015), содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Экспрессионные кассеты также могут включать посттранскрипционный элемент, в частности, посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита североамериканского сурка (WHP) (WPRE) (SEQ ID NO: 72), для повышения экспрессии трансгена. Можно применять другие посттранскрипционные элементы процессинга, такие как посттранскрипционный элемент гена тимидинкиназы вируса простого герпеса или вируса гепатита В (HBV). Экспрессионные кассеты могут включать последовательность полиаденилирования, известную в данной области техники, или ее вариант, например, природную последовательность, выделенную из бычьей последовательности BGHpA, или вирусную последовательность SV40pA (например, SEQ ID NO: 10), или синтетическую последовательность. Некоторые экспрессионные кассеты также могут включать последовательность 5'-энхансера позднего поли(А)-сигнала (USE) SV40. USE может применяться в комбинации с SV40pA или гетерологичным поли(А)-сигналом.

Время для сбора и накопления ДНК-векторов, описанных в настоящем документе, из клеток может быть выбрано и оптимизировано, чтобы достичь получения ДНК-векторов с высоким выходом. Например, время сбора может быть выбрано с учетом жизнеспособности клеток, морфологии клеток, размножения клеток и т.п. Обычно клетки могут быть собраны по прошествии времени после бакуловирусной инфекции, достаточного для получения ДНК-векторов (например, ТТХ-векторов), но до начала гибели большинства клеток из-за вирусной токсичности. ДНК-векторы могут быть выделены, например, с использованием наборов для очистки плазмид, таких как не содержащие эндотоксинов наборы для очистки плазмид (Endo-FreeTM Plasmid kits) от Qiagen. Другие способы, разработанные для выделения плазмид, также могут быть адаптированы для ДНК-векторов. Обычно можно использовать любой способ очистки нуклеиновой кислоты, известный в данной области техники.

Регуляторные последовательности и эффекторы

[00204] Согласно вариантам реализации зкДНК-вектор содержит вторую нуклеотидную последовательность (например, регуляторную последовательность) в дополнение к одной или более нуклеотидным последовательностям, кодирующим терапевтический белок. Согласно вариантам реализации регуляторная последовательность гена функционально связана с нуклеотидной последовательностью, кодирующей терапевтический белок. Согласно вариантам реализации регуляторная последовательность подходит для контроля экспрессии терапевтического белка в клетке-хозяине. Согласно вариантам реализации регуляторная последовательность включает подходящую последовательность промотора, способную управлять транскрипцией гена, функционально связанного с последовательностью промотора, такого как нуклеотидная последовательность, кодирующая терапевтический белок согласно настоящему раскрытию. Согласно вариантам реализации вторая нуклеотидная последовательность включает интронную последовательность, связанную с 5'-концом нуклеотидной последовательности, кодирующей терапевтический белок. Согласно вариантам реализации последовательность энхансера обеспечена в 5'-направлении относительно промотора для повышения эффективности промотора. Согласно вариантам реализации регуляторная последовательность включает энхансер и промотор, причем указанная вторая нуклеотидная последовательность включает интронную последовательность в 5'-направлении относительно нуклеотидной последовательности,

кодирующей терапевтический белок, при этом указанный интрон включает один или более сайтов расщепления нуклеазой, и при этом указанный промотор функционально связан с нуклеотидной последовательностью, кодирующей нуклеазу. Согласно вариантам реализации применяемая регуляторная последовательность является нативной для кодирующей последовательности в векторе.

[00205] Промоторы: Подходящие промоторы, включая те, которые описаны выше, могут происходить из вирусов и, соответственно, могут называться вирусными промоторами, или они могут происходить из любого организма, включая прокариотические или эукариотические организмы. Для управления экспрессией с помощью любой РНК-полимеразы (например, pol I, pol II, pol III) можно применять подходящие промоторы. Примерные промоторы включают, но не ограничиваются перечисленными, ранний промотор SV40, промотор из длинного концевой повтора (LTR) вируса опухоли молочной железы мышей; большой поздний промотор аденовируса (Ad MLP); промотор вируса простого герпеса (HSV), промотор цитомегаловируса (CMV), такой как область немедленного раннего промотора CMV (CMVIE), промотор вируса саркомы Рауса (RSV), промотор U6 малой ядерной РНК человека (U6, например, SEQ ID NO: 18) (Miyagishi et al., Nature Biotechnology 20, 497-500 (2002)), улучшенный промотор U6 (например, Xia et al., Nucleic Acids Res. 2003 Sep. 1; 31(17)), промотор H1 человека (H1) (например, SEQ ID NO: 19), промотор CAG, промотор альфа-1-антитрипсина человека (HAAT) (например, SEQ ID NO: 135) и т.п. Согласно вариантам реализации указанные промоторы изменяют на их содержащем интрон 3'-конце так, чтобы они включали один или более сайтов расщепления нуклеазами. Согласно некоторым вариантам реализации ДНК, содержащая сайт(ы) расщепления нуклеазой, является чужеродной для ДНК промотора.

[00206] Промотор может содержать одну или более специфических транскрипционных регуляторных последовательностей для дополнительного усиления экспрессии и/или для пространственного и/или временного изменения экспрессии указанного промотора. Промотор также может содержать дистальные энхансерные или репрессорные элементы, которые могут быть локализованы на расстоянии до нескольких тысяч пар оснований от сайта начала транскрипции. Промотор может происходить из источников, включающих вирусы, бактерии, грибы, растения, насекомых и животных. Промотор может регулировать экспрессию генного компонента конститутивно или дифференциально в отношении клетки, ткани или органа, где происходит экспрессия, или в отношении стадии развития, на которой происходит экспрессия, или в ответ на внешние стимулы, такие как физиологические стрессы, патогены, ионы металлов или индуцирующие агенты. Репрезентативные примеры промоторов включают промотор бактериофага T7, промотор бактериофага T3, промотор SP6, оператор/промотор lac, промотор tac, поздний промотор SV40, ранний промотор SV40, промотор RSV-LTR, немедленный ранний промотор CMV, ранний промотор SV40 или поздний промотор SV40 и немедленный ранний промотор CMV, а также промоторы, перечисленные ниже. Такие промоторы и/или энхансеры можно применять для экспрессии любого представляющего интерес гена, например, молекул для редактирования генов, донорной последовательности, терапевтических белков и т.д. Например, вектор может содержать промотор, который функционально связан с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей терапевтический белок. Промотор, функционально связанный с последовательностью, кодирующей терапевтический белок, может представлять собой промотор из вируса обезьян 40 (SV40), промотор вируса опухоли молочной железы мышей (MMTV), промотор вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), такой как промотор

длинного концевой повтора (LTR) вируса иммунодефицита крупного рогатого скота (BIV), промотор вируса Молони, промотор вируса лейкоза птиц (ALV), промотор цитомегаловируса (CMV), такой как немедленный ранний промотор CMV, промотор вируса Эпштейна-Барр (EBV) или промотор вируса саркомы Рауса (RSV). Промотор также может представлять собой промотор из гена человека, такого как убиквитин С человека (hUbC), актин человека, миозин человека, гемоглобин человека, мышечный креатин человека или металлотионеин человека. Промотор также может представлять собой тканеспецифический промотор, такой как специфический для печени промотор, например, альфа-1-антитрипсина человека (НААТ), природный или синтетический.

Согласно одному варианту реализации доставку в печень можно обеспечить с использованием специфичного нацеливания на эндогенный ApoE композиции, содержащей зкДНК-вектор, которую направляют в гепатоциты за счет рецептора липопротеина низкой плотности (ЛНП), присутствующего на поверхности гепатоцита.

[00207] Согласно одному варианту реализации используемый промотор представляет собой нативный промотор гена, кодирующего терапевтический белок. Промоторы и другие регуляторные последовательности соответствующих генов, кодирующих терапевтические белки, известны и были охарактеризованы. Используемая промоторная область может дополнительно включать одну или более дополнительных регуляторных последовательностей (например, нативных), например, энхансеров.

[00208] Неограничивающие примеры подходящих промоторов для применения в соответствии с настоящим изобретением включают промотор CAG, например, (SEQ ID NO: 3), промотор НААТ (SEQ ID NO: 135), промотор EF1- α человека (SEQ ID NO: 6) или фрагмент промотора EF1- α (SEQ ID NO: 66) и промотор EF1- α крысы (SEQ ID NO: 310).

[00209] Энхансеры: согласно некоторым вариантам реализации зкДНК, экспрессирующая антагонист инфламماسомы (например, ингибитор одного или более из пути инфламماسомы NLRP3 и/или AIM2, или ингибитор каспазы 1), содержит один или более энхансеров. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность энхансера расположена в 5'-направлении относительно последовательности промотора.

Согласно некоторым вариантам реализации последовательность энхансера расположена в 3'-направлении относительно последовательности промотора. Примерные энхансеры перечислены в Таблице 1 в настоящем документе.

Таблица 1. Примерные последовательности энхансеров

Описание	Длина	Тканевая специфичность	Содержание CG	Последовательность
Энхансер цитомегаловируса	518	Конститутивный	22	TCAATATTGGCCATTAGCCATATTATTCATTGGTTA TATAGCATAAATCAATATTGGCTATTGGCCATTGC ATACGTTGTATCTATATCATAATATGTACATTATA TTGGCTCATGTCCAATATGACCGCCATGTTGGCAAT GATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGG GGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCG GTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTG ACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGACGTCAATAA TGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACT TTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTA AACTGCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATA TGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGT AAATGGCCCGCCTGGCAATTATGCCAGTACATGAC CTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGT ATTAGTCATCGCTATTACCATGG
Специфический для печени энхансер аполипопротеина E/С-1 человека	777	Печень	13	AGGCTCAGAGGCACACAGGAGTTTCTGGGCTCACC CTGCCCCCTTCCAACCCCTCAGTCCCATCCTCCAG CAGCTGTTTGTGTGCTGCCTCTGAAGTCCACACTGA ACAAACTTCAGCCTACTCATGTCCCTAAAATGGGC AAACATTGCAAGCAGCAACAGCAACACACAGC CCTCCCTGCCTGTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAG GTCAGAGACCTCTCTGGGCCCATGCCACCTCCAAC

5

10

15

20

25

30

35

40

45

				ATCCACTCGACCCCTTGGAAATTTTCGGTGGAGAGGA GCAGAGGTTGTCTGGCGTGGTTTAGGTAGTGTGA GAGGGTCCGGGTTCAAAACCACTTGTGGGTGGGG AGTCGTCAGTAAGTGGCTATGCCCCGACCCGAAG CCTGTTTCCCCATCTGTACAATGGAAATGATAAAG ACGCCCATCTGATAGGGTTTTGTGGCAAATAAAC ATTTGGTTTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGA GATGGAGGTTTGTCTGTGCGCCAGGCTGGAGTGC AGTGACACAATCTCATCTCACCACAACCTTCCCCTG CCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAAGCATG TGCCACCACACCTGGCTAATTTTCTATTTTAGTAG AGACGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGCCTCAGCCTCC CAAGTAACTGGGATTACAGGCCTGTGCCACCACAC CCGGCTAATTTTTTCTATTTTGACAGGGACGGGGT TTCACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTAGAGGTACCG
Энхансер CMV мы- ши без CpG	427	Конститутивный	0	GAGTCAATGGGAAAAACCCATTGGAGCCAAGTAC ACTGACTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCC AGTACATAAGGTCAATAGGGGTGAGTCAACAGG AAAGTCCCATTGGAGCCAAGTACATTGAGTCAATA GGGACTTTCCAATGGGTTTTGCCAGTACATAAGG TCAATGGGAGGTAAGCCAATGGGTTTTTCCCATT CTGACATGTATACTGAGTCATTAGGGACTTTCCAA TGGGTTTTTGCCAGTACATAAGGTCAATAGGGGTG AATCAACAGGAAAGTCCCATTGGAGCCAAGTACAC TGAGTCAATAGGGACTTTCCATTGGGTTTTGCCAG TACAAAAGGTCAATAGGGGTGAGTCAATGGGTTT TTCCCATTATTGGCACAACATAAGGTCAATAGGG GTGACTA
Энхансер HS-CRM8 SERP	83	Печень	4	CGGGGGAGGCTGCTGGTGAATTAACCAAGGTCA CCCCAGTTATCGGAGGAGCAACAGGGGCTAAGTC CACACGCGTGGTA
Специфический для печени энхансер аполипопротеина E/ C-I человека	777	Печень	12	AGGCTCAGAGGCACACAGGAGTTTCTGGGCTCACC CTGCCCCCTTCCAACCCCTCAGTTCCCATCCTCCAG CAGCTGTTTGTGTGCTGCCTCTGAAGTCCACACTGA ACAAACTTCAGCCTACTCATGTCCCTAAAATGGGC AAACATTGCAAGCAGCAACACGCAACACACAGC CCTCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAG GTCAGAGACCTCTCTGGGCCCATTGCCACTCCAAC ATCCACTCGACCCCTTGGAAATTCGGTGGAGAGGA GCAGAGGTTGTCTGGCGTGGTTTTAGGTAGTGTGA GAGGGTCCGGGTTCAAAACCACTTGTGGGTGGGG AGTCGTCAGTAAGTGGCTATGCCCCGACCCGAAG CCTGTTTCCCCATCTGTACAATGGAAATGATAAAG ACGCCCATCTGATAGGGTTTTGTGGCAAATAAAC ATTTGGTTTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGA GATGGAGGTTTGTCTGTGCGCCAGGCTGGAGTGC AGTGACACAATCTCATCTCACCACAACCTTCCCCTG CCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAAGCATG TGCCACCACACCTGGCTAATTTTCTATTTTAGTAG AGACGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGCCTCAGCCTCC CAAGTAACTGGGATTACAGGCCTGTGCCACCACAC CCGGCTAATTTTTTCTATTTTGACAGGGACGGGGT TTCACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTAGAGGTACTG
Энхансер APOe/c-1 34 п.о. и X-область AAT 32 п.о.	66	Печень	1	GTTTGTCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGTGG ACACAGGACGCTGTGGTTTCTGAGCCAGGG
Последователь- ность инсулятора и энхансер hAPO-HCR	212	Печень	4	GGAGGGGTGGAGTCGTGACCCCTAAAATGGGCAA ACATTGCAAGCAGCAACAGCAACACACAGCCC TCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAGGT CAGAGACCTCTCTGGGCCCATGCCACTCCAACAT CCTCAGACCCCTTGGAAATTCGGTGGAGAGGAGC AGAGGTTGTCCTGGCGTGGTTTAGGTAGTGTGAGA GGGG
Энхансер hAPO- HCR, происходящий из SPK9001	330	Печень	4	AGGCTCAGAGGCACACAGGAGTTTCTGGGCTCACC CTGCCCCCTTCCAACCCCTCAGTTCCCATCCTCCAG CAGCTGTTTGTGTGCTGCCTCTGAAGTCCACACTGA ACAAACTTCAGCCTACTCATGTCCCTAAAATGGGC AAACATTGCAAGCAGCAACAGCAACACACAGC CCTCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAG GTCAGAGACCTCTCTGGGCCCATGCCACTCCAAC ATCCACTCGACCCCTTGGAAATTCGGTGGAGAGGA GCAGAGGTTGTCTGGCGTGGTTTTAGGTAGTGTGA GAGGGGTACCCGGG
Энхансер hAPO- HCR	194	Печень	3	CCCTAAAATGGGCAACATTGCAAGCAGCAACAA GCAACACACAGCCCTCCCTGCCTGCTGACCTTGG AGCTGGGGCAGAGGTCAGAGACCTCTCTGGGCCCA TGCCACTCCAACATCCACTCGACCCCTTGGAAATTT TTCGGTGGAGAGGAGCAGAGTTGTCTGGCGTGG TTTAGGTAGTGTGAGAGGG

5	Энхансер SV40 от Invivogen	240	Конститутивный	0	GGGCCTGAAATAACCTCTGAAAGAGGAACTTGGTT AGGTACCTTCTGAGGCTGAAAGAACCAGCTGTGGA ATGTGTGTCACTTGGGTGTGGAAGTCCCCAGGC TCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCT CAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAGTCCCCAG GCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCAT CTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCACTA
10	Энхансер HS-CRM8 SERP, в котором удалены все спейсеры/сайты рестрикции	73	Печень	2	CGGGGGAGGCTGCTGGTGAATATTAACCAAGGTCA CCCCAGTTATCGGAGGAGCAACACAGGGGCTAAGTC CAC
15	Энхансер альфа mic/bik	100	Печень	0	AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGT GGCCCTTGGCAGCATTACTCTCTGTGTTGCTCTG GTATAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCC
20	Энхансер CMV человека без CpG v2	296	Конститутивный	0	GTTACATAACTTATGGTAAATGGCCTGCCTGGCTG ACTGCCCAATGACCCCTGCCCAATGATGTCAATAA TGATGTATGTTCCCATGTAATGCCAATAGGGACTTT CCATTGATGTCAATGGGTGGAGTATTTATGGTAAC TGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGC CAAGTATGCCCCCTATTGATGTCAATGATGGTAAA TGGCCTGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTA TGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTATGTATTA GTCATTGCTATTA
25	Энхансер SV40	235	Конститутивный	1	GGCCTGAAATAACCTCTGAAAGAGGAACTTGGTTA GGTACCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTGTGGAA TGTGTGTCACTTGGGTGTGGAAGTCCCCAGGCT CCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTC AATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAGTCCCCAGG CTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATC TCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCC

[00210] Последовательности 5'-UTR и интронные последовательности: согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор содержит последовательность 5'-UTR и/или интронную последовательность, которая расположена в 3'-направлении относительно последовательности 5'-ITR. Согласно некоторым вариантам реализации 5'-UTR расположена в 5'-направлении относительно трансгена, например, последовательности, кодирующей антагонист инфламмасы (например, ингибитор одного или более из пути инфламмасы NLRP3 и/или AIM2, или ингибитор каспазы 1). Примерные последовательности 5'-UTR перечислены в Таблице 2А.

Таблица 2А: Примерные последовательности 5'-UTR и интронные последовательности

30	Описание	Длина	Источник	Содержание CG	Последовательность
35	Синтетический элемент 5'-UTR, состоящий из 5'-UTR/интрона куриного В-актина и интрона и 1-го экзона В-глобина кролика	1127		137	GGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCG TGCCCCGCTCCGCGCGCCCTCGCGCCG CCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCTTACT CCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCT TCTCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGT TTAATGACGGCTTGTTCCTTTCTGTGGCT GCGTGAAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAG GGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCG GGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGCGTGCG GAGCGCCGCTGCGGCCCCGCTGCCCG GCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGC GGGGCTTTGTGCGCTCCGCACTGTGCGC AGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCC GCGGTGCGGGGGGGGCTGCGAGGGGAAC AAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGG GGGGGTGAGCAGGGGGGTGTGGGCGGGC GGTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCC CCTCCCCAGTTGCTGAGCACGGCCCCGGC TTCGGGTGCGGGGCTCCGTACGGGCGGTG GCGCGGGGCTGCGCGTGCCGGGCGGGGG GTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGG GCGGGGCCCTCGGGCCGGGAGGGCT CGGGGAGGGGCGCGGGCGGCCCGGAG CGCCGGCGGCTGTGAGCGCGGCGGAGC CGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTG CGAGAGGGCGCAGGACTTCCTTTGTCCC AAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAG GCGCCGCCGACCCCTCTAGCGGGCGCG GGGCGAAGCGGTGCGGGCGCGGAGGAA GGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCG TCGCCGCGCCGCTCCCTTCTCCCTCTC
40					
45					

5					CAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACG GCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGC GGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCG GCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTTA GCCTTCTTCTTTTTCTACAGCTCTGGGC AACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCATCA TTTGTGACAGAAATTCCTCGAAGATCCGA AGGGGTTCAGAGCTTGGCATTCCGGTACTG TTGGTAAAGCCA
	Модифицированный интрон SV40	93		0	CTCTAAGGTAAATATAAAATTTTAAAGTG TATAATGTGTAAACTACTGATTCTAATT GTTTCTCTCTTTTAGATTCCAACCTTTGGA ACTGA
10	5'-UTR hAAT непосредственно перед ORF (3' CGGA может представлять собой спейсер/сайт разрезания рестрикционного фермента и был включен в последовательность)	54		1	GCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACC ACTGACCTGGGACAGTGAATCCGGA
15	Синтетический интрон набора промотора CET	173		0	CTGCCTTCTCCCTCCTGTGAGTTTGGTAAG TCACTGACTGTCTATGCCTGGGAAAGGGT GGGCAGGAGATGGGGCAGTGCAGGAAAA GTGGCACTATGAACCTGCAGCCCTAGAC AATTGTACTAACCTTCTTCTTTTCTCTC CTGACAGGTTGGTGTACAGTAGCTTCC
20	Интрон мелкого вируса мышей (MVM)	91		0	AAGAGGTAAGGGTTTAAAGGGATGGTTGG TTGGTGGGGTATTAAATGTTTAAATTACCTG GAGCACCTGCCTGAAATCACTTTTTTTTCA GGTTG
	5'-UTR hAAT	54		0	GCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACC ACTGACCTGGGACAGTGAATAATTA
	5'-UTR hAAT в комбинации с интроном modSV40	147		1	GCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACC ACTGACCTGGGACAGTGAATCCGGACTCT AAGGTAAATATAAAATTTTAAAGTGTATA ATGTGTTAAACTACTGATTCTAATTGTTTC TCTCTTTTAGATTCCAACCTTTGGAAGTGA
25	5'-UTR hAAT (3' ТААТТА может представлять собой спейсер/сайт разрезания рестрикционного фермента и был включен в последовательность) в комбинации с интроном modSV40	147		0	GCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACC ACTGACCTGGGACAGTGAATAATTACTCT AAGGTAAATATAAAATTTTAAAGTGTATA ATGTGTTAAACTACTGATTCTAATTGTTTC TCTCTTTTAGATTCCAACCTTTGGAAGTGA
30	42 п.о. из 5'-UTR AAT, происходящей из BMN270, - включает последовательность Козак	48	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29292164	1	TCCTCAGCTTCAGGCACCACCCTGACCT GGGACAGTGAATCGCCACC
35	Интрон/энхансер из EF1-α	128	US 2017/0216408	6	GCTAGCAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCC CGCGGGCTGGCCTCTTTACGGGTTATGG CCCTTGCCTGCCTTGAATTAAGTACACTG ACATCCACTTTTCTTTTCTCCACAGGTT TAAACGCCACC
40	Синтетический интрон SBR, происходящий из Sangamo CRMSBS2-Intron3, - включает последовательность Козак	98	WO 2017074526	2	AAGAGGTAAGGGTTTAAAGTTATCGTTAGT TCGTGCACCATTAATGTTTAAATTACCTGG AGCACCTGCCTGAAATCATTTTTTTTTCAG GTTGGCTAGT
	Эндогенная 5'-UTR hFVIII	172	NG_011403.1	0	GCTTAGTGCTGAGCACATCCAGTGGGTAA AGTTCCTTAAATGCTCTGCAAAGAAATT GGGACTTTTTCATTAATCAGAAATTTTAC TTTTTCCCCTCCTGGGAGCTAAAGATAT TTTAGAGAAGAATTAACCTTTTGCTTCTC CAGTTGAACATTTGTAGCAATAAGTCA
45	5'-UTR hAAT + modSV40 + последовательность Козак	160	http://www.bloodjournal.org/content/early/2005/12/01/blood-2005-10-4035?sso-checked=true	1	GCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACC ACTGACCTGGGACAGTGAATCCGGACTCT AAGGTAAATATAAAATTTTAAAGTGTATA ATGTGTTAAACTACTGATTCTAATTGTTTC TCTCTTTTAGATTCCAACCTTTGGAAGTGA ATTCTAGACCACC

	5'-UTR hFIX и последовательность Козак	29	US20160375110	0	ACCACTTTTCACAATCTGCTAGCAAAGGTT
5	Химерный интрон	133	U47119.2	2	GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTA AGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCG AGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATA GGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACT TTGCCCTTTCTCTCCACAG
10	Большой фрагмент 5'-UTR альфа-1-антитрипсина (AAT) человека	341		9	TGGGCAGGAACTGGGCACTGTGCCCAGG GCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTC AGAGTCTGAGCTGAACCAAGAAGGAGG AGGGGGTCCGGCCTCCGAGGAAGGCCTA GCCGCTGCTGCTGCCAGGAATTCAGGTT GGAGGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTC AGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAGAG ACAGAGCTTGAGGAGAGCTTGAGGAGAG CAGGAAAGCCTCCCCCGTTGCCCTCTGG ATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACA GGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCA CCACTGACCTGGGACAGTGAATCGACA
15	5pUTR	316	US9644216	6	TCTAGAGAAGCTTTATTGCGGTAGTTTAT CACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGC TTCTGACACAACAGTCTCGAAGTTAAGCT GCAGTGACTCTCTTAAGGTAGCCTTGCGAG AAGTTGGTCTGTGAGGCACTGGGCAGGTA AGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAAG GAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCGAG ACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGG CACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTG CCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCG TTCAATTACAGCTCTTAAGGCCCTGCAG
20	5pUTR кДНК ABCB4 человека (вариант А, преобладающая изоформа)	76	NM_000443	8	CAAAGTCCAGGCCCTCTGCTGCAGCGCC CGCGCGTCCAGAGGCCCTGCCAGACACG CGCGAGGTTCCGAGGCTGAG
25	5pUTR кДНК ABCB11 человека	127	NM_003742	2	AGAATGATGAAAACCGAGGTTGGAAAAG GTTGTGAAACCTTTTAACTCTCCACAGTG GAGTCCATTATTTCTCTGGCTTCCTCAAA TTCATATTCACAGGTCGTTGGCTGTGGG TTGCAATTACC
30	5pUTR глюкозо-6-фосфатазы человека	80	NM_000151.3	0	ATAGCAGAGCAATCACACCAAGCCTGG AATAACTGCAAGGGCTCTGCTGACATCTT CCTGAGGTGCCAAGGAAATGAGG
35	5pUTR MCK, происходящая из rAAVih74.MCK GALGT2. Содержит 53 п.о. эндогенного экзона 1 MCK мыши (нетранслированного), поздние сигналы сплайсинга 16S/19S SV40, 5pUTR, происходящую из плазмиды pCMVB.	208	https:// patentimages.storage.googleapis.com/ 4f/8a/d6/b915c650f5eeb5/ WO2017049031A1.pdf	8	GGGTCACCACCACCTCCACAGCACAGAC AGACACTCAGGAGCCAGCCAGCCAGGTA AGTTTAGTCTTTTGTCTTTTATTTCAGGT CCCGGATCCGGTGGTGGTGCAAATCAAA GAACTGCTCCTCAGTGATGTTGCCCTTTA CTTCTAGGCCTGTACGGAAGTGTACTTCT TGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGC GGCCGCG
40	Не содержащая CpG 5'-UTR синтетического интрона (SI 126)	159		0	AAGCTTCTGCCTTCTCCCTCCTGTGAGTTT GGTAAGTCACTGACTGTCTATGCCTGGGA AAGGGTGGGCAGGAGATGGGGCAGTGCA GGAAAAGTGGCACTATGAACCTGCAGC CCTAGACAATTGTACTAACTTCTTCTCTT TCCTCTCCTGACAG
45	5'-UTR гена альфа-цепи цитохрома b-245 (CYBA) человека	36	(NM_000101.4)	5	CGCGCCTAGCAGTGTCCCAGCCGGGTTCTG TGTCGCC
	5'-UTR гена 2,4-диеноил-КоА редуктазы 1 человека (DEC1)	141	(NM_001330575.1)	14	ACGCCGCTGGGTCCAGTCCCCGTCCCA TCCCCCGGCGGCCTAGGCAGCGTTTCCAG CCCCGAGAATTTGTTCTTTTGTCCCGCC CCCTGCGCCCAACCGCCTGCGCCGCTTTC CGGCCCGAGTCTGGAGACTCAAC
	5'-UTR гена гамма-фактора созревания глии человека (GMFG)	110	(NM_001301008.1)	4	GTTGGATGAAACCTTCTCCTACTGCACA GCCCGCCCCCTACAGCCCCGGTCCCCAC GCCTAGAAAGACAGCGGAAGTAAAGAAAAG AAGAGGCCTGTGGACAGAACAAATC
	5'-UTR позднего эндо-сомального/лизосомального адаптера человека, активатора MAPK и MTOR 2 (LAMTOR2)	164	(NM_001145264.1)	13	GGTGGGGCGGGGTTGAGTCGGAACCA ATAGCCAGGCGAAGAACTACAACCTCC AGGGCGTCCCGGAGCAGGCCAACGGGAC TACGGGAAGCAGCGGGCAGCGGCCCGCG GGAGGCACCTCGGAGATCTGGGTGCAAA AGCCAGGGTTAGGAACCGTAGGC

5'-UTR легкой цепи миозина человека 6B (MYL6B)	127	(NM_002475.4)	8	GGCCACCGGAATTAACCCCTTCAGGGCTGG GGGCCGCGCTATGCCCCGCCCTCCCCA GCCCCAGACACGGACCCCGCAGGAGATG GGTGCCCCCATCCGCACACTGTCTTTGG CCACCGGACATC
Большой фрагмент 5'-UTR альфа-1-антитрипсина (AAT) человека	341		9	TGGGCAGGAAGTGGGCACTGTGCCAGG GCATGCACTGCCTCCACGCAGCAACCCTC AGAGTCCTGAGCTGAACCAAGAAGGAGG AGGGGGTTCGGGCCTCCGAGGAAGGCCTA GCCGCTGCTGCTGCCAGGAATCCAGGTT GGAGGGCGGCAACCTCCTGCCAGCCTTC AGGCCACTCTCCTGTGCCTGCCAGAAGAG ACAGAGCTTGAGGAGAGCTTGAGGAGAG CAGGAAAGCCTCCCCGTTGCCCTCTGG ATTCAGTCTTAAATACGGACGAGGACAG GGCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCAC CACTGACCTGGGACAGTGAATCGACA

[00211] Последовательности 3'-UTR: согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор содержит последовательность 3'-UTR, которая расположена в 5'-направлении относительно последовательности 3'-ITR. Согласно некоторым вариантам реализации 3'-UTR расположена в 3'-направлении от трансгена, например, последовательности, кодирующей антагонист инфламмасы (например, ингибитор одного или более из пути инфламмасы NLRP3 и/или AIM2, или ингибитор каспазы 1). Примерные последовательности 3'-UTR перечислены в Таблице 2В.

Таблица 2В: Примерные последовательности 3'-UTR и интронные последовательности

Описание	Длина	Источник	Содержание CG	Последовательность
Посттранскрипционный элемент ответа WHP	581		20	GAGCATCTTACCGCCATTTATTCCTAT TTGTTCTGTTTTCTTGATTTGGGTATACA TTAAATGTTAATAAAACAAAATGGTGGG GCAATCATTTACATTTTTAGGGATATGTA ATTACTAGTTCAGGTGTATTGCCACAAGA CAAACATGTTAAGAACTTTCCCGTTATT TACGCTCTGTCTCTGTTAATCAACCTCTGG ATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGAT ATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTTTACGCTG TGTGGATATGCTGCTTTATAGCCTCTGTA TCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTTCGT TTTCTCCTCTGTGATAAATCCTGGTTGCT GTCTCTTTAGAGGAGTTGTGGCCCGTTG TCCGTCACGTCGGCTGGTGTGCTCTGTG TTTGCTGACGCAACCCCACTGGCTGGGG CATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTG GGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCGATCGCC ACGGCAGAACTCATCGCCGCTGCCTTGC CCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGCTGG GCACTGATAATTCCGTGGTGTGTC
Триплетный повтор сайта связывания miR-142	77		1	TCCATAAAGTAGGAAACACTACACGATTC CATAAAGTAGGAAACACTACATCACTCCA TAAAGTAGGAAACACTACA
3'-UTR hFIX и спейсер поли(А), происходящий из SPK9001	88	US2016/0375110	0	TGAAAGATGGATTTCGAAGGTTAATTCAT TGGAATTGAAAATTAACAGAGATCTAGA GCTGAATTCCTGCAGCCAGGGGGATCAG CCT
3pUTR бета-цепи гемоглобина человека (HBB)	395		1	TAAAATACAGCATAGCAAACTTTAACCT CCAAATCAAGCCTCTACTTGAATCCTTTT CTGAGGGATGAATAAGGCATAGGCATCA GGGGCTGTTGCCAATGTGCATTAGCTGTT TGCAGCCTCACCTTCTTTCATGGAGTTTA AGATATAGTGTATTTTCCCAAGGTTTGAA CTAGCTCTTCATTTCTTATGTTTAAATG CACTGACCTCCACATTCCTTTTATGTA AATATTGAGAAATAATTTAAATACATCAT TGCAATGAAAATAAATGTTTTTATTAGG CAGAAATCCAGATGCTCAAGGCCCTTCATA ATATCCCCAGTTTAGTAGTTGGACTTAG GGAACAAAGGAACCTTTAATAGAAATTG GACAGCAAGAAAGCGAGC
S/MAR интерферона-бета (область, ассоциированная с каркасом/матриком)	800		0	AGTCAATATGTTACCCCCAAAAAGCTGT TTGTTAACTTGCCAACCTCATTCTAAAAT GTATATAGAAGCCCAAAAGACAATAACA AAAATATTCTTGTAGAACAAAATGGGAA AGAATGTTCCACTAAATATCAAGATTTAG

5

10

15

20

25

30

35

40

45

				AGCAAAGCATGAGATGTGTGGGGATAGA CAGTGAGGCTGATAAAATAGAGTAGAGC TCAGAAACAGACCCATTGATATATGTAAG TGACCTATGAAAAAATATGGCATTTTAC AATGGGAAAATGATGGTCTTTTCTTTT AGAAAAACAGGGAATATATTTATATGT AAAAAATAAAAGGGAACCCATATGTCAT ACCATACACACAAAAAATTCAGTGAA TTATAAGTCTAAATGGAGAAGGCAAAAC TTTAAATCTTTAGAAAAATAATAGAAG CATGCCATCAAGACTTCAGTGTAGAGAAA AATTTCTTATGACTCAAAGTCCTAACCCAC AAAGAAAAGATTGTTAATTAGATTGCATG AATATTAAGACTTATTTTAAAAATAAAA AACCATTAAGAAAAGTCAGGCCATAGAA TGACAGAAAATATTTGCAACACCCAGTA AAGAGAATTGTAATATGCAGATTATAAA AAGAAGTCTTACAAATCAGTAAAAAATA AAACTAGACAAAAAATTTGAACAGATGAA AGAGAACTCTAAATAATCATTACACATG AGAAACTCAATCTCAGAAATCAGAGAAC TATCATGTCATATACACTAAATTAGAGAA ATATTAAGGGCTAAGTAACATCTGTGGC
MAR бета-глобули- на (область, ассоции- рованная с матрикс- сом)	407		0	AATTATCTCTAAGGCATGTGAACCTGGCTG TCTTGGTTTTTCATCTGTACTTCATCTGCTA CCTCTGTGACCTGAAACATATTTATAATT CCATTAAGCTGTGCATATGATAGATTTAT CATATGTATTTCTTAAAGGATTTTGT AGAATAATTGAATTGATACCTGTAAAGT CTTTATCACACTACCCAATAAATAATAAA TCTCTTTGTTTCAGCTCTCTGTTTCTATAAA TATGTACCAGTTTTATTGTTTTAGTGGTA GTGATTTTATTCTCTTTCTATATATATACA CACACATGTGTGCATTATAAATATATAC AATTTTATGAATAAAAAATTATTAGCAA TCAATATTGAAAACCACTGATTTTGT ATGTGAGCAAACAGCAGATTAAGAAG
Последовательность 3'-UTR альбумина человека	186		1	CATCACATTTAAAAAGCATCTCAGCCTACC ATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGAT CAAAAGCTTATTCATCTGTTTTCTTTTTC GTTGGTGTAAAGCCAACACCTGTCTAA AAACATAAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTC TTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAAT GGAAAGAATCT
СрG-минимизирован- ная 3pUTR из HBB	395		0	TAAAATACAGCATAGCAAACTTTAACCT CCAAATCAAGCCTCTACTTGAATCCTTTT CTGAGGGATGAATAAGGCATAGGCATCA GGGGCTGTGCAATGTGCATTAGCTGTT TGCAGCCTCACCTTCTTTTCATGGAGTTA AGATATAGTGTATTTCCCAAGGTTTGAA CTAGCTCTTCATTTCTTTATGTTTTAAATG CACTGACCTCCACATTCCTTTTATAGTAA AATATTCAGAAATAATTTAAATACATCAT TGCAATGAAAATAAATGTTTTTATTAGG CAGATCCAGATGCTCAAGGCCCTTCATA ATATCCCCAGTTTAGTAGTTGGACTTAG GGAACAAAGGAACCTTTAATAGAAATTG GACAGCAAGAAAGCCAGC
Посттранскрипцион- ный элемент ответа WHP. Отсутствует 3'-цитозин.	580		20	GAGCATCTTACCGCATTTATTTCCCATAT TTGTTCTGTTTTCTTGATTTGGGTATACA TTTAAATGTTAATAAAACAAAATGGTGGG GCAATCATTTACATTTTAGGGATATGTA ATTACTAGTTCAGGTGATTGCCACAAGA CAAACATGTTAAGAACTTTCCCGTTATT TACGCTCTGTTCTGTTAATCAACCTCTGG ATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGAT ATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTG TGTGGATATGCTGCTTTATAGCCTCTGTA TCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTCTG TTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGTTGCT GTCTCTTTAGAGGAGTTTGGCCCGTTG TCCGTCAACGTGGCGTGGTGTGCTCTGTG TTGCTGACGCAACCCCACTGGCTGGGG CATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTG GGACTTTGCTTTCCCGCTCCCGATCGCC ACGGCAGAACTCATCGCCGCTGCTTGC CCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGCTGG GCATGATAAATCCGTGGTGTGT
3'-UTR гена альфа- цепи цитохрома b- 245 (CYBA) челове-	64	(NM_000101.4)	5	CCTCGCCCCGGACCTGCCCTCCCGCCAGG TGCACCCACCTGCAATAAATGCAGCGAA GCCGGGA

	ка			
5	Укороченная последовательность WPRE3 с минимальными элементами гамма и альфа	247	WPRE3 см. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975461/	10
10	3pUTR бета-цепи гемоглобина человека (HBB)	144		1
	Первые 62 п.о. элемента 3pUTR WPRE	62		1

[00212] Последовательности полиаденилирования: последовательность, кодирующая последовательность полиаденилирования, может быть включена в зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), как описано в настоящем документе, для стабилизации мРНК, экспрессируемой с зкДНК-вектора, а также для облегчения экспорта из ядра и трансляции. Согласно одному варианту реализации зкДНК-вектор не включает последовательность полиаденилирования. Согласно другим вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии антагониста инфламмасы включает по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50 или более адениновых диуклеотидов. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность полиаденилирования содержит примерно 43 нуклеотида, примерно 40-50 нуклеотидов, примерно 40-55 нуклеотидов, примерно 45-50 нуклеотидов, примерно 35-50 нуклеотидов или любой диапазон между указанными значениями.

[00213] Экспрессионные кассеты могут включать любую последовательность полиаденилирования, известную в данной области техники, или ее вариант. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность полиаденилирования (поли(А)) выбрана из любой из последовательностей, перечисленных в Таблице 3. Также можно использовать другие последовательности поли(А), широко известные в данной области техники, например, включая, но не ограничиваясь перечисленными, природную последовательность, выделенную из бычьего BGHrA (например, SEQ ID NO: 9), или поли(А) вируса SV40 (SV40pA) (например, SEQ ID NO: 10), или синтетическую последовательность. Некоторые экспрессионные кассеты также могут включать последовательность 5'-энхансера позднего поли(А)-сигнала (USE) SV40. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность USE можно применять в комбинации с SV40pA или гетерологичным сигналом поли(А). Последовательности поли(А) расположены в 3'-направлении относительно транскрипта, кодирующего антагонист инфламмасы.

[00214] Экспрессионные кассеты также могут включать посттранскрипционный элемент для повышения экспрессии транскрипта. Согласно некоторым вариантам реализации для повышения экспрессии транскрипта применяют посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита североамериканского сурка (WPRE) (например, SEQ ID NO: 72). Можно применять другие посттранскрипционные элементы процессинга, такие как посттранскрипционный элемент из гена тимидинкиназы вируса простого герпеса или вируса гепатита В (HBV). С транскриптами могут быть связаны секреторные

последовательности, например, последовательности VH-02 и VK-A26, например, SEQ ID NO: 950 и SEQ ID NO: 951.

Таблица 3: Примерные последовательности поли(А)

	Описание	Длина	Источник	Содержание CG	Последовательность
5	Терминатор и последовательность полиаденилирования бычьего гормона роста.	225		3	TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTG CCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG GTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT GAGGAAATTGCATCGCATGTCTGAGTAGGTG TCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGG ACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAG CAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATG GC
10	Синтетический поли(А), происходящий из BMN270	49	https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/29292164	0	AATAAAAGATCTTTATTTTCATTAGATCTGTG TGTTGGTTTTTTGTGTG
	Синтетический поли(А), происходящий из SPK8011	54	US2017/0216408	2	GCGGCCGCAATAAAAGATCAGAGCTCTAGAG ATCTGTGTGTGGTTTTTTGTGT
15	Синтетический поли(А) и последовательность инсулятора, происходящие из Sangamo_CRMSBS2-Intron3	74	WO2017074526	2	GGATCCAATAAAATATCTTTATTTTCATTACA TCTGTGTGTGGTTTTTTGTGTGTTCCTGTA ACGATCGGG
20	Последовательность позднего поли(А) SV40 и 3'-инсулятора, происходящие из Nathwani hFIX	143	http://www.bloodjournal.org/ content/early/2005/12/01/ blood-2005-10-4035?sso- checked=true	1	CTCGATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCT ATTGCTTTATTTGTAAACATTATAAGCTGCAA TAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTTCATT TTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAG GTTTTTAAACTAGT
25	Поли(А) из bGH, происходящий из SPK9001	228	US2016/0375110	0	CTACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTT GTTTGCCCCCTCCCCCTTGCCCTTCCTTGACCCTG GAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATA AAATGAGGAAATTGCATCACATTGTCTGAGTA GGTGTCAATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAC AATAGCAGGCATGCTGGGGATGCAGTGGGGCT CTATGG
30	Не содержащий CpG поли(А) SV40	222		0	CAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGG ACAAACCACAAGTAGAATGCAGTGAAAAAAA TGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCT TTATTTGTAACCATTAAGCTGCAATAAACA AGTTAACAACAACAATTGCATTTCATTTATGT TTCAGGTTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTT TAAAGCAAGTAAACCTCTACAAATGTGGTA
35	Поздний поли(А) SV40	226		0	CCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGG ACAAACCACAAGTAGAATGCAGTGAAAAAAA TGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCT TTATTTGTAACCATTAAGCTGCAATAAACA AGTTAACAACAACAATTGCATTTCATTTATGT TTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTT TAAAGCAAGTAAACCTCTACAAATGTGGTA TGG
40	Поли(А) C60pAC30HSL, содержащий последовательность поли(А) A64 и последовательность «стебель-петля» гистона C30	129		0	GTTAACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAATGCATCCCCCCCCCCCCCCCCC CCCCCCCCCCCCCAAGGCTCTTTTCAGAG CCACCA
45	Поли(А), используемый в конструкциях J. Chou глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase), содержащих поли(А) SV40	232	US9644216	4	GCGGCCGCGGGGATCCAGACATGATAAGATA CATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAGTAGA ATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAAT TTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAAACATTAT AAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAAT TGCAATTCATTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGA GGTGTGGGAGGTTTTTTAGTCGACCATGCTGG GGAGAGATCT
	Сигнал полиаденилирования SV40	135		0	GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGT TTGGACAAACCACAAGTAGAATGCAGTGAAA AAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTA TTGCTTTATTTGTAAACCATTAAGCTGCAAT AAACAAGTT

	Сигнал полиадени- лирования тими- динкиназы вируса герпеса	49		4	CGGCAATAAAAAAGACAGAATAAAACGCACGG GTGTTGGGTCGTTTGTTTC
5	Поздний сигнал полиаденилирова- ния SV40	226		0	CCATACCACATTTGTAGAGGTTTTACTTGCTT TAAAAAACCTCCCACACCTCCCCTGAACCTG AAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAA CTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAAT AAAGCAATAGCATCACAAATTCACAAATAA AGCATTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTT GTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCT GG
10	Последователь- ность 3'-UTR и терминатора/поли (А) альбумина че- ловека	416		2	CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATG AGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAAAA GCTTATTCATCTGTTTTCTTTTTCTGTTGGTGT AAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAAT TTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTCTCTGTGCT TCAATTAATAAAAAATGGAAAGAATCTAATA GAGTGGTACAGCACTGTATTTTTCAAAGATG TGTTGCTATCCTGAAAATTCTGTAGGTTCTGT GGAAGTTCAGTGTCTCTCTTATTCCACTTCG GTAGAGGATTCTAGTTTCTTGTGGGCTAATT AAATAAATCATTAATACTCTTCTAAGTTATGG ATTATAAACATTCAAAATAATTTTTGACATT ATGATAATTCTGAATAAAAGAACAAAAACCA TG
15					
20	Последователь- ность 3'-UTR и терминатора/поли (А) альбумина че- ловека	415		2	ATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGA GAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAAAAG CTTATTCATCTGTTTTCTTTTTCTGTTGGTGT AAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAAT TCTTTAATCATTTTGCCTCTTTCTCTGTGCTT CAATTAATAAAAAATGGAAAGAATCTAATAG AGTGGTACAGCACTGTATTTTTCAAAGATGT GTTGCTATCCTGAAAATTCTGTAGGTTCTGTG GAAGTTCAGTGTCTCTCTTATTCCACTTCGG TAGAGGATTCTAGTTTCTTGTGGGCTAATTA AATAAATCATTAATACTCTTCTAAGTTATGGA TTATAAACATTCAAAATAATTTTTGACATTA TGATAATTCTGAATAAAAGAACAAAAACCATG
25	Не содержащий СрG короткий по- ли(А) SV40	122		0	TAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACAC AACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTT GTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTA ACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTT
30	Не содержащий СрG короткий по- ли(А) SV40	133		0	TGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCT TTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACA AGTTAACAACAACAAATGCATTCAATTTATGT TTCAGGTTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTT TAAA

[00215] Согласно одному варианту реализации векторный полинуклеотид (зкДНК-вектор) содержит пару двух разных ITR, выбранных из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 52; и SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 51. Согласно одному варианту реализации каждого из этих аспектов векторный полинуклеотид или невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами содержат пару ITR, выбранных из группы состоящий из: SEQ ID NO:101 и SEQ ID NO:102; SEQ ID NO:103 и SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:105 и SEQ ID NO:106; SEQ ID NO:107 и SEQ ID NO:108; SEQ ID NO:109 и SEQ ID NO:110; SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112; SEQ ID NO:113 и SEQ ID NO:114; и SEQ ID NO:115 и SEQ ID NO:116. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-векторы не имеют ITR, который содержит какую-либо последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 500-529.

[00216] Время для сбора и накопления ДНК-векторов, описанных в настоящем документе, из клеток может быть выбрано и оптимизировано, чтобы достичь получения зкДНК-векторов с высоким выходом. Например, время сбора может быть выбрано с учетом жизнеспособности клеток, морфологии клеток, размножения клеток и т.д. Согласно одному варианту реализации клетки культивируют в достаточных условиях и собирают через достаточное время после инфекции бакуловирусом, чтобы получить ДНК-векторы (например, ТТХ-векторы), но до начала гибели большинства клеток из-

за вирусной токсичности. ДНК-векторы могут быть выделены с использованием наборов для очистки плазмид, таких как не содержащие эндотоксинов наборы для выделения плазмид от Qiagen. Другие методы, разработанные для выделения плазмид, также могут быть адаптированы для ДНК-векторов. Обычно могут быть использованы

любые способы очистки нуклеиновых кислот.

[00217] ДНК-векторы могут быть очищены с помощью любых способов очистки ДНК, известных специалистам в данной области техники. Согласно одному варианту реализации зкДНК-векторы очищают в виде молекул ДНК. Согласно другому варианту реализации зкДНК-векторы очищают в виде экзосом или микрочастиц.

[00218] Согласно одному варианту реализации бескапсидный невирусный ДНК-вектор содержит или получен из плазмиды, содержащей полинуклеотидную матрицу, содержащую в указанном порядке: первый инвертированный концевой повтор (ITR) аденоассоциированного вируса (AAB), представляющую интерес нуклеотидную последовательность (например, экспрессионную кассету экзогенной ДНК) и модифицированный ITR AAB, причем указанная матричная молекула нуклеиновой кислоты лишена способности кодировать капсидный белок AAB. Согласно дополнительному варианту реализации матричная нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению лишена последовательностей, кодирующих вирусный капсидный белок (т.е. лишена генов капсида AAB, а также генов капсида других вирусов). Кроме того, согласно конкретному варианту реализации матричная молекула нуклеиновой кислоты также лишена последовательностей, кодирующих белок Rep AAB. Соответственно, согласно предпочтительному варианту реализации молекула нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению лишена как функциональных генов сар AAB, так и гер AAB.

[00219] Согласно одному варианту реализации зкДНК-вектор может включать структуру ITR, которая мутирована относительно ITR AAB2 дикого типа, раскрытого в настоящем документе, но все еще сохраняет функциональную часть RBE, trs и RBE'. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-векторы не имеют ITR, который содержит какую-либо последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 500-529.

[00220] Согласно некоторым вариантам реализации трансген, кодирующий антагонист инфламмасомы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации), также может кодировать секреторную последовательность так, что антагонист инфламмасомы направлен к аппарату Гольджи и эндоплазматическому ретикулуму (ЭР), в которых антагонист инфламмасомы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, или ингибитора каспазы 1 или любой их комбинации) будет уложен в правильную конформацию молекулами шаперонов при его прохождении через ЭР и высвобождении из клетки. Примерные секреторные последовательности включают, но не ограничиваются перечисленными, VH-02 (SEQ ID NO: 950) и VK-A26 (SEQ ID NO: 951) и сигнальную последовательность Igk, а также секреторный сигнал Gluc, обеспечивающий секрецию меченого белка из цитозоля, секреторную последовательность TMD-ST, которая направляет меченый белок в аппарат Гольджи.

[00221] Последовательности ядерной локализации: Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии, например, ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) содержит одну или более последовательностей ядерной локализации (NLS), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более NLS. Согласно некоторым вариантам реализации одна или более NLS

расположены на аминоконце или рядом с ним, на карбокси-конце или рядом с ним, или в их комбинации (например, одна или более NLS на аминоконце и/или одна или более NLS на карбокси-конце). В случае присутствия более чем одной NLS, каждая из них может быть выбрана независимо от других так, что одна NLS будет присутствовать более чем в одной копии и/или в комбинации с одной или более другими NLS, присутствующими в одной или более копиях. Неограничивающие примеры NLS показаны в Таблице 4.

Таблица 4: Сигналы ядерной локализации

10	ИСТОЧНИК	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	SEQ ID NO.
	Большой Т-антиген вируса SV40	PKKKRKV (кодируется CCCAAGAAGAAGAGGAAGGTG)	315
	Нуклеоплазмин	KRPAATKKAGQAKKKK	316
	С-мыс	PAAKRVKLD	317
		RQRRNELKRSP	318
15	hRNP A1 M9	NQSSNFGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQYFAKPRNQGGY	319
	Домен IBV импортина-альфа	RMRIZFKNKGKDTAELRRRVEVSVELRKAKKDEQILKRRNV	320
	Белок Т миомы	VSRKRPRP	321
		PPKKARED	322
	p53 человека	PQPKKKPL	323
	c-abl IV мыши	SALIKKKKKMAP	324
20	NS1 вируса гриппа	DRLRR	325
		PKQKKRK	326
	Антиген вируса гепатита дельта	RKLKKKIKKL	327
	Белок Mx1 мыши	REKKKFLKRR	328
25	Полимераза поли(АДФ-рибозы) человека	KRKGDEVGDGVDEVAKKKSKK	329
	Глюкокортикоид рецепторов стероидных гормонов (человека)	RKCLQAGMNLARKTKK	330

[00222] Регуляторные переключатели: Молекулярный регуляторный переключатель представляет собой переключатель, который генерирует измеряемое изменение состояния в ответ на сигнал. Регуляторные переключатели также можно использовать для точной настройки экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанного в настоящем документе, так, что ингибитор иммунного ответа экспрессируется предусмотренным образом, включая, но не ограничиваясь этим, экспрессию ингибитора иммунного ответа на целевом уровне экспрессии или в целевом количестве, или, в качестве альтернативы, в присутствии или в отсутствие конкретного сигнала, включая событие клеточной передачи сигнала. Например, как описано в настоящем документе, экспрессия ингибитора иммунного ответа с зкДНК-вектора может быть включена или выключена при возникновении конкретного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации переключатель представляет собой двухпозиционный («ON/OFF») переключатель, который разработан для запуска или остановки (т.е. прекращения) экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) в зкДНК-векторе контролируемым и регулируемым образом. Согласно некоторым вариантам реализации указанный переключатель может включать «аварийный выключатель» (kill switch), который может давать клетке, содержащей указанный зкДНК-вектор, команду для запуска механизма запрограммированной клеточной смерти после активации переключателя. Примерные регуляторные переключатели, предусмотренные для применения в зкДНК-векторе для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа),

могут применяться для регуляции экспрессии трансгена и более подробно описаны в международной заявке PCT/US18/49996, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки

(i) Бинарные регуляторные переключатели

5 [00223] Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) содержит регуляторный переключатель, который может служить для контролируемой модуляции экспрессии антагониста инфламмасы. Например, экспрессионная кассета, расположенная между ITR зкДНК-вектора, может дополнительно содержать
10 регуляторную область, например, промотор, цис-элемент, репрессор, энхансер и т.д., которая функционально связана с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), причем указанная регуляторная область регулируется одним или более кофакторами или экзогенными агентами. В качестве неограничивающего примера, регуляторные
15 области могут модулироваться низкомолекулярными переключателями или индуцируемыми или репрессируемыми промоторами. Неограничивающие примеры индуцируемых промоторов представляют собой индуцируемые гормонами или индуцируемые металлами промоторы. Другие примерные индуцируемые промоторные/энхансерные элементы включают, но не ограничиваются перечисленными, индуцируемый
20 RU486 промотор, индуцируемый экдизоном промотор, индуцируемый рапамицином промотор и промотор металлотионеина.

(ii) Низкомолекулярные регуляторные переключатели

[00224] Различные известные из уровня техники низкомолекулярные регуляторные переключатели известны в данной области техники и могут быть скомбинированы с
25 ингибитором иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытым в настоящем документе, с получением контролируемого регуляторным переключателем зкДНК-вектора. Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель может быть выбран из любого одного или комбинации следующего: пара ортогональный лиганд/ядерный рецептор, например, вариант ретиноидного
30 рецептора/LG335 и GRQCMFI, вместе с искусственным промотором, контролирующим экспрессию функционально связанного трансгена, как раскрыто в Taylor et al. BMC Biotechnology 10 (2010): 15; сконструированные рецепторы стероидов, например, модифицированный рецептор прогестерона с усеченным С-концом, который не может связывать прогестерон, но связывает RU486 (мифепристон) (патент США № 5364791);
35 рецептор экдизона дрозофилы (*Drosophila*) и его экдистероидные лиганды (Saez, et al., PNAS, 97(26)(2000), 14512-14517); или переключатель, контролируемый антибиотиком триметопримом (TMP), как раскрыто в Sando R 3rd, Nat Methods. 2013, 10(11):1085-8. Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель для контроля трансгена или экспрессируемый зкДНК-вектором представляет собой переключатель
40 для активации пролекарств, такой как раскрытый в патентах США 8771679 и 6339070.

(iii) Регуляторные переключатели «с кодом доступа»

[00225] Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель может представлять собой «переключатель с кодом доступа» или «контур с кодом доступа». Переключатели с кодом доступа позволяют точно настроить контроль
45 экспрессии трансгена с зкДНК-вектора при возникновении конкретных условий, т.е. для осуществления экспрессии и/или репрессии трансгена должна присутствовать комбинация условий. Например, для осуществления экспрессии трансгена должны возникнуть по меньшей мере условия А и В. Регуляторный переключатель с кодом

доступа может представлять собой любое число условий, например, по меньшей мере 2 или по меньшей мере 3, или по меньшей мере 4, или по меньшей мере 5, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7 или более условий, наличие которых необходимо для осуществления экспрессии трансгена. Согласно некоторым вариантам реализации должны возникнуть по меньшей мере 2 условия (например, условия А, В), а в некоторых вариантах реализации должны возникнуть по меньшей мере 3 условия (например, А, В и С или А, В и D). Только в качестве примера, для осуществления экспрессии гена с зкДНК, содержащей регуляторный переключатель с кодом доступа «АВС», требуется наличие условия А, В и С. Условия А, В и С могут быть следующими; условие А представляет собой наличие состояния или заболевания, условие В представляет собой гормональный ответ, и условие С представляет собой ответ на экспрессию трансгена. Например, если трансген редактирует дефектный ген ЕРО, то условием А является наличие хронической болезни почек (ХБП), условие В осуществляется при наличии гипоксических условий в почках субъекта, условие С заключается в нарушении привлечения эритропоэтин-продуцирующих клеток (ЭПК) в почках; или, альтернативно, в нарушении активации HIF-2. При повышении уровней кислорода или достижении целевого уровня ЕРО трансген снова отключается до момента возникновения 3 условий, которые его опять включают.

[00226] Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель с кодом доступа или «контур с кодом доступа», предусмотренный для применения в зкДНК-векторе, содержит гибридные транскрипционные факторы (TF) для расширения диапазона и уровня сложности сигналов окружающей среды, используемых для определения условий биоизоляции. В отличие от блокирующего (deadman) выключателя, который запускает гибель клетки при наличии заранее определенного условия, «контур с кодом доступа» позволяет обеспечить выживание клеток или экспрессию трансгена при наличии конкретного «кода доступа», и может быть легко перепрограммирован, что позволяет обеспечить экспрессию трансгена и/или выживание клеток только при наличии заранее определенного условия окружающей среды или кода доступа.

[00227] Любые и все комбинации регуляторных переключателей, раскрытых в настоящем документе, например, низкомолекулярные переключатели, переключатели на основе нуклеиновых кислот, гибридные переключатели на основе малых молекул и нуклеиновых кислот, посттранскрипционные регуляторные переключатели трансгенов, посттрансляционная регуляция, контролируемые излучением переключатели, опосредуемые гипоксией переключатели и другие регуляторные переключатели, известные специалистам в данной области техники, раскрытые в настоящем документе, могут применяться в регуляторном переключателе с кодом доступа, как раскрыто в настоящем документе. Регуляторные переключатели, предусмотренные для применения, также обсуждаются в обзорной статье Kis et al., JR Soc Interface. 12: 20141000 (2015) и обобщены в Таблице 1 статьи Kis. Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель для применения в системе с кодом доступа может быть выбран из любых переключателей или их комбинации, раскрытых в Таблице 11 международной заявки на патент PCT/US18/49996, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

(iv). Регуляторные переключатели на основе нуклеиновых кислот для контроля экспрессии трансгена

[00228] Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель для контроля экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) с помощью зкДНК основан на механизме контроля на основе

нуклеиновых кислот. Примеры механизмов контроля на основе нуклеиновых кислот известны в данной области техники и предусмотрены для применения. Например, такие механизмы включают рибопереклюкатели, такие как раскрытые, например, в US 2009/0305253, US2008/0269258, US2017/0204477, WO2018026762A1, патенте США 9222093 и заявке на европейский патент EP288071, а также раскрыты в обзорной статье Villa JK et al. *Microbiol Spectr.* 2018 May;6(3). Также включены чувствительные к метаболитам транскрипционные биосенсоры, такие как раскрытые в WO2018/075486 и WO2017/147585. Другие известные в данной области техники механизмы, предусмотренные для применения, включают подавление трансгена с применением кнРНК или молекулы РНКи (например, miR, кшРНК). Например, зкДНК-вектор может содержать регуляторный переключатель, кодирующий молекулу РНКи, которая комплементарна части трансгена, экспрессируемого зкДНК-вектором. При экспрессии такой РНКи, даже если зкДНК-вектор экспрессирует трансген (например, антагонист инфламмасы (например, ингибитор одного или более из пути инфламмасы NLRP3 и/или AIM2, или ингибитор каспазы 1), будет происходить его подавление под действием комплементарной молекулы РНКи, а если РНКи не экспрессируется при экспрессии трансгена (например, антагониста инфламмасы) зкДНК-вектором, подавление трансгена под действием РНКи не происходит.

[00229] Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель представляет собой тканеспецифический самоинактивирующийся регуляторный переключатель, например, раскрытый в US2002/0022018, благодаря чему регуляторный переключатель преднамеренно выключает трансген (например, антагонист инфламмасы) в сайте, где в противном случае экспрессия трансгена могла бы быть неблагоприятной. Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель представляет собой обратимую с помощью рекомбиназы систему экспрессии гена, например, раскрытую в US2014/0127162 и патенте США 8324436.

(v). Посттранскрипционные и посттрансляционные регуляторные переключатели.

[00230] Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель для контроля экспрессии зкДНК-вектором ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) представляет собой систему посттранскрипционной модификации. Например, такой регуляторный переключатель может представлять собой рибопереклюкатель-аптазим, чувствительный к тетрациклину или теофиллину, раскрытый в US2018/0119156, GB201107768, WO2001/064956A3, патенте EP 2707487 и Beilstein et al., *ACS Synth. Biol.*, 2015, 4 (5), pp.526-534; Zhong et al., *Elife.* 2016 Nov 2;5. pii: e18858. Согласно некоторым вариантам реализации предусмотрено, что обычный специалист в данной области техники может закодировать как трансген, так и ингибиторную кнРНК, которая содержит чувствительный к лиганду аптамер (отрицательный переключатель), в результате чего будет получен положительный переключатель, чувствительный к лиганду.

(vi). Другие примерные регуляторные переключатели

[00231] Любой известный регуляторный переключатель может быть использован в зкДНК-векторе для контроля экспрессии зкДНК-вектором ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), включая переключатели, запускаемые изменениями окружающей среды. Дополнительные примеры включают, но не ограничиваются перечисленными; метод ВОС согласно Suzuki et al., *Scientific Reports* 8; 10051 (2018); расширение генетического кода и нефизиологическую аминокислоту; контролируемые излучением или контролируемые ультразвуком положительные/отрицательные (on/off) переключатели (см., например, Scott S. et al.,

Gene Ther. 2000 Jul; 7 (13): 1121-5; патенты США 5612318; 5571797; 5770581; 5817636; WO1999/025385A1. Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель контролируется имплантируемой системой, например, раскрытой в патенте США 7840263; US2007/0190028A1, в которой экспрессия гена контролируется одной или более формами энергии, включая электромагнитную энергию, что активирует промоторы, функционально связанные с трансгеном в зкДНК-векторе.

[00232] Согласно некоторым вариантам реализации регуляторный переключатель, предусмотренный для применения в зкДНК-векторе, представляет собой опосредуемый гипоксией или активируемый стрессом переключатель, например, такой как те, которые раскрыты в WO1999060142A2, патентах США 5834306; 6218179; 6709858; US2015/0322410; Greco et al., (2004) Targeted Cancer Therapies 9, S368, а также элементы FROG, TOAD и NRSE и условно индуцируемые подавляющие элементы, включая элементы ответа на гипоксию (HRE), элементы ответа на воспаление (IRE) и активируемые сдвиговым напряжением элементы (SSAE), например, как раскрыто в патенте США 9394526. Такой вариант реализации можно применять для «включения» экспрессии трансгена с зкДНК-вектора после ишемии или в ишемических тканях и/или в опухолях.

(vii). «Аварийные выключатели»

[00233] Другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, относятся к зкДНК-вектору для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанному в настоящем документе, содержащему аварийный выключатель. «Аварийный выключатель», раскрытый в настоящем документе, позволяет уничтожить клетку, содержащую указанный зкДНК-вектор, или подвергнуть ее программируемой клеточной гибели в качестве способа окончательного удаления введенного зкДНК-вектора из системы субъекта. Специалист в данной области техники поймет, что применение «аварийных выключателей» в зкДНК-векторах для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), как правило, будет сопряжено с нацеливанием зкДНК-вектора на ограниченное число клеток, потеря которого является приемлемой для субъекта, или на тип клеток, апоптоз которых желателен (например, на раковые клетки). Во всех аспектах «аварийный выключатель», раскрытый в настоящем документе, разработан таким образом, чтобы обеспечить быстрое и надежное уничтожение клетки, содержащей зкДНК-вектор, в отсутствие вводимого сигнала выживания или другого заданного условия. Другими словами, «аварийный выключатель», кодируемый зкДНК-вектором для экспрессии антагониста инфламмасы, описанным в настоящем документе, может ограничивать выживание клетки, содержащей зкДНК-вектор, окружающей средой, задаваемой специфическими вводимыми сигналами. Такие «аварийные выключатели» служат для обеспечения биологической функции биоизоляции, если потребуется удалить зкДНК-вектор для экспрессии антагониста инфламмасы у субъекта или гарантировать отсутствие экспрессии с него кодируемого антагониста инфламмасы.

[00234] Другие «аварийные выключатели», известные обычному специалисту в данной области техники, предусмотрены для применения в зкДНК-векторе для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытом в настоящем документе, например, как раскрыто в US2010/0175141; US2013/0009799; US2011/0172826; US2013/0109568, а также «аварийные выключатели», раскрытые в Jusiak et al., Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine; 2014; 1-56; Kobayashi et al., PNAS, 2004; 101; 8419-9; Marchisio et al., Int. Journal of Biochem and Cell Biol., 2011; 43; 310-319; и Reinshagen et al., Science Translational Medicine, 2018, 11.

[00235] Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации, зкДНК-вектор

для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) может содержать конструкцию нуклеиновой кислоты «аварийного выключателя», которая содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую эффекторный токсин или репортерный белок, причем экспрессия эффекторного токсина (например, белка смерти) или репортерного белка контролируется с помощью заранее определенного условия. Например, предварительно определенным условием может быть наличие агента окружающей среды, такого как, например, экзогенный агент, без которого клетка по умолчанию будет экспрессировать эффекторный токсин (например, белок смерти) и будет уничтожена. Согласно альтернативным вариантам реализации предварительно определенным условием является наличие двух или более агентов окружающей среды, например, клетка будет выживать только при подаче двух или более необходимых экзогенных агентов, и без какого-либо из них клетка, содержащая зкДНК-вектор, уничтожается.

[00236] Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) модифицируют для включения «аварийного выключателя» для разрушения клеток, содержащих указанный зкДНК-вектор, чтобы эффективно остановить экспрессию трансгена, экспрессируемого указанным зкДНК-вектором (например, экспрессию антагониста инфламмасы) *in vivo*. В частности, зкДНК-вектор дополнительно генетически модифицирован для экспрессии белка-переключателя, который не функционирует в клетках млекопитающих в нормальных физиологических условиях. Клетки, экспрессирующие белок-переключатель, будут разрушены только после введения лекарственного средства или воздействия условия окружающей среды, специфически нацеленных на указанный белок-переключатель, что остановит экспрессию терапевтического белка или пептида. Например, сообщалось, что клетки, экспрессирующие тимидинкиназу HSV, могут быть уничтожены при введении таких лекарственных средств как ганцикловир и цитозиндезаминаза. См., например, Dey and Evans, Suicide Gene Therapy by Herpes Simplex Virus-1 Thymidine Kinase (HSV-TK), в источнике: Targets in Gene Therapy, под редакцией You (2011); и Beltinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96(15):8699-8704 (1999). Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор может содержать «аварийный выключатель» на основе кРНК, называемый DISE (гибель, индуцируемая устранением гена выживания, «Death Induced by Survival gene Elimination») (Murmah et al., Oncotarget. 2017; 8:84643-84658. Induction of DISE in ovarian cancer cells *in vivo*).

[00237] Согласно другому варианту реализации ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), экспрессируемый с зкДНК-векторов, дополнительно содержит дополнительную функциональную возможность, такую как флуоресценция, ферментативная активность, сигнал секреции или активатор иммунных клеток.

[00238] Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК, кодирующая ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), может дополнительно содержать линкерный домен, например. В настоящем документе термин «линкерный домен» относится к олиго- или полипептидной области от примерно 2 до 100 аминокислот в длину, которая связывает между собой любые домены/области антагониста инфламмасы, описанного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации линкеры могут включать или могут состоять из гибких остатков, таких как глицин и серин, так, что смежные белковые домены могут свободно перемещаться друг относительно друга. Более длинные линкеры можно использовать,

когда желательно гарантировать, что два смежных домена не будут стерически мешать друг другу. Линкеры могут быть расщепляемыми или нерасщепляемыми. Примеры расщепляемых линкеров включают линкеры 2A (например, T2A), 2A-подобные линкеры или их функциональные эквиваленты и их комбинации. Линкер может представлять собой линкерную область T2A, происходящую из вируса *Thosea asigna*.

IV. Способ получения зкДНК-вектора

A. Получение в общем случае

[00239] Определенные способы получения зкДНК-вектора для экспрессии, например, ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), содержащего пару асимметричных ITR или пару симметричных ITR, как определено в настоящем документе, описаны в разделе IV международной заявки PCT/US18/49996, поданной 7 сентября 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии антагониста инфламмасы, раскрытый в настоящем документе, может быть получен с использованием клеток насекомых, как описано в настоящем документе. Согласно альтернативным вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии антагониста инфламмасы, раскрытый в настоящем документе, может быть получен синтетическим способом и, в некоторых вариантах реализации, бесклеточным способом, как раскрыто в международной заявке PCT/US19/14122, поданной 18 января 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00240] Как описано в настоящем документе, согласно одному варианту реализации, зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, может быть получен, например, с помощью способа, включающего этапы: а) инкубации популяции клеток-хозяев (например, клеток насекомых), несущих полинуклеотидную матрицу экспрессионной конструкции (например, зкДНК-плазмиду, зкДНК-бакмиду и/или зкДНК-бакуловирус), лишенную последовательностей, кодирующих вирусный капсид, в присутствии белка Rep в эффективных условиях и в течение периода времени, достаточного для того чтобы индуцировать продукцию указанного зкДНК-вектора в клетках-хозяевах, и при этом указанные клетки-хозяева не содержат последовательностей, кодирующих вирусный капсид; и б) сбора и выделения зкДНК-вектора из клеток-хозяев. Присутствие белка Rep индуцирует репликацию векторного полинуклеотида с модифицированным ITR для продуцирования зкДНК-вектора в клетке-хозяине. Однако вирусные частицы (например, вирионы ААВ) не экспрессируются. Таким образом, отсутствует ограничение по размеру, такое как присутствующее в естественных условиях в ААВ-векторах или других вирусных векторах.

[00241] Присутствие зкДНК-вектора, выделенного из клеток-хозяев, может быть подтверждено путем расщепления ДНК, выделенной из клетки-хозяина, рестрикционным ферментом, имеющим один сайт распознавания на зкДНК-векторе, и анализа расщепленного ДНК-материала на неденатурирующем геле для подтверждения присутствия характерных полос линейной и непрерывной ДНК по сравнению с линейной и прерывистой ДНК.

[00242] Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложено применение линий клеток-хозяев, имеющих стабильно интегрированную в собственный геном полинуклеотидную матрицу для экспрессии ДНК-вектора (зкДНК-матрицу), в получении невирусного ДНК-вектора, например, как описано в Lee, L. et al. (2013) Plos One 8(8): e69879. Предпочтительно Rep добавляют к клеткам-хозяевам при MOI, равной примерно 3. Когда линия клеток-хозяев представляет собой линию клеток

млекопитающего, например, клетки НЕК293, линии клеток могут иметь стабильно интегрированную полинуклеотидную матрицу вектора, и второй вектор, такой как вирус герпеса, может использоваться для введения в клетки белка Rep, что позволяет вырезать и амплифицировать зкДНК в присутствии Rep и вспомогательного вируса.

5 [00243] Согласно одному варианту реализации клетки-хозяева, используемые для получения зкДНК-векторов для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, как описано в настоящем документе, представляют собой клетки насекомых, а для доставки как полинуклеотида, который кодирует белок Rep, так и полинуклеотидной матрицы экспрессионной конструкции
10 невирусного ДНК-вектора для зкДНК используют бакуловирус, например, как описано на ФИГ. 4А-4Д и в Примере 1. Согласно некоторым вариантам реализации клетку-хозяина модифицируют таким образом, чтобы она экспрессировала белок Rep.

[00244] Затем зкДНК-вектор собирают и выделяют из клеток-хозяев. Время сбора и накопления из клеток зкДНК-векторов, описанных в настоящем документе, может
15 быть выбрано и оптимизировано так, чтобы достичь получения зкДНК-векторов с высоким выходом. Например, время сбора может быть выбрано с учетом жизнеспособности клеток, морфологии клеток, размножения клеток и т.д. Согласно одному варианту реализации клетки культивируют в достаточных условиях и собирают через достаточное время после инфекции бакуловирусом, чтобы получить зкДНК-
20 векторы, но до начала гибели большинства клеток из-за токсичности бакуловируса. ДНК-векторы могут быть выделены с использованием наборов для очистки плазмид, таких как не содержащие эндотоксинов наборы для очистки плазмид (Endo-Free Plasmid Kits) от Qiagen. Другие способы, разработанные для выделения плазмид, также могут быть адаптированы для ДНК-векторов. Обычно могут быть использованы любые
25 способы очистки нуклеиновых кислот.

[00245] ДНК-векторы могут быть очищены любыми способами очистки ДНК, известными специалистам в данной области техники. Согласно одному варианту реализации зкДНК-векторы очищают в виде молекул ДНК. Согласно другому варианту реализации зкДНК-векторы очищают в виде экзосом или микрочастиц.

30 Присутствие зкДНК-вектора для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) может быть подтверждено путем расщепления векторной ДНК, выделенной из клеток, рестрикционным ферментом, имеющим один сайт распознавания на ДНК-векторе, и анализа как расщепленного, так и нерасщепленного ДНК-материала с использованием гель-электрофореза, чтобы
35 подтвердить присутствие характерных полос линейной и непрерывной ДНК по сравнению с линейной и прерывистой ДНК. ФИГ. 4С и ФИГ. 4Д иллюстрируют один вариант реализации для идентификации наличия зкДНК-векторов с замкнутыми концами, продуцируемых с помощью способов, описанных в настоящем документе.

В. зкДНК-плазида

40 [00246] ЗкДНК-плазида представляет собой плазмиду, используемую для последующего получения зкДНК-вектора для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-плазида может быть сконструирована с использованием известных методик, чтобы обеспечить по меньшей мере следующие элементы в виде функционально
45 связанных компонентов в направлении транскрипции: (1) модифицированную последовательность 5'-ITR; (2) экспрессионную кассету, содержащую цис-регуляторный элемент, например, промотор, индуцируемый промотор, регуляторный переключатель, энхансеры и т.п.; и (3) модифицированную последовательность 3'-ITR, причем указанная

последовательность 3'-ITR симметрична относительно последовательности 5'-ITR. Согласно некоторым вариантам реализации экспрессионная кассета, фланкированная ITR, содержит сайт клонирования для введения экзогенной последовательности. Экспрессионная кассета заменяет кодирующие гер и сар области геномов AAB.

5 [00247] Согласно одному аспекту зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, получают из плазмиды, называемой в настоящем документе «зкДНК-плазмидой», кодирующей, в указанном порядке: первый инвертированный концевой повтор (ITR)
 10 аденоассоциированного вируса (AAB), экспрессионную кассету, содержащую трансген, и мутированный или модифицированный ITR AAB, причем указанная зкДНК-плазмида лишена последовательностей, кодирующих капсидный белок AAB. Согласно альтернативным вариантам реализации зкДНК-плазмида кодирует, в указанном порядке: первый (или 5') модифицированный или мутированный ITR AAB, экспрессионную кассету, содержащую трансген, и второй (или 3') модифицированный
 15 ITR AAB, причем указанная зкДНК-плазмида лишена последовательностей, кодирующих капсидный белок AAB, и при этом указанные 5'- и 3'-ITR являются симметричными друг относительно друга. Согласно альтернативным вариантам реализации зкДНК-плазмида кодирует, в указанном порядке: первый (или 5') модифицированный или мутированный ITR AAB, экспрессионную кассету, содержащую
 20 трансген, и второй (или 3') мутированный или модифицированный ITR AAB, причем указанная зкДНК-плазмида лишена последовательностей, кодирующих капсидный белок AAB, и при этом указанные модифицированные 5'- и 3'-ITR имеют одинаковые модификации (т.е. они являются обратными комплементарными или симметричными друг относительно друга).

25 [00248] Согласно дополнительному варианту реализации система зкДНК-плазмиды лишена последовательностей, кодирующих вирусный капсидный белок (т.е. лишена генов капсида AAV, а также генов капсидов других вирусов). Кроме того, согласно конкретному варианту реализации, зкДНК-плазмида также лишена последовательностей, кодирующих белок Rep AAB. Соответственно, в
 30 предпочтительном варианте реализации, зкДНК-плазмида лишена функциональных генов сар AAB и гер AAB, GG-3' для AAB2, а также варибельной палиндромной последовательности, обеспечивающей образование шпильки.

[00249] ЗкДНК-плазмида согласно настоящему изобретению может быть получена с использованием природных нуклеотидных последовательностей из геномов любых
 35 серотипов AAB, хорошо известных в данной области техники. Согласно одному варианту реализации остов зкДНК-плазмиды происходит из генома AAB1, AAB2, AAB3, AAB4, AAB5, AAB5, AAB7, AAB8, AAB9, AAB10, AAB11, AAB12, AABrh8, AABrh10, AAB-DJ и AAB-DJ8. Например, NCBI: NC002077; NC001401; NC001729; NC001829; NC006152; NC006260; NC006261; из указателя вирусов Kotin and Smith («The Springer Index of Viruses»), доступного по ссылке, поддерживаемой Springer (веб-адрес:
 40 oesys.springer.de/viruses/database/mkchapter.asp?virID=42.04.) (примечание: ссылки на указатель URL или базу данных подразумевают содержание доступного по ссылке ресурса URL или базы данных на фактическую дату подачи данной заявки). В конкретном варианте реализации остов зкДНК-плазмиды происходит из генома AAB2.
 45 В другом конкретном варианте реализации остов зкДНК-плазмиды представляет собой синтетический остов, сконструированный методами генной инженерии с включением на его 5'- и 3'-концах ITR, происходящих из одного из указанных геномов AAB.

[00250] ЗкДНК-плазмида необязательно может включать селективируемый или

селективный маркер для использования при создании линии клеток, продуцирующей зкДНК-вектор. Согласно одному варианту реализации селективный маркер может быть вставлен после (т.е. в 3'-направлении) последовательности 3'-ITR. Согласно другому варианту реализации селективный маркер может быть вставлен перед (т.е. в 5'-направлении) последовательностью 5'-ITR. Подходящие селективные маркеры включают, например, маркеры, придающие устойчивость к лекарственному средству. Селективные маркеры могут представлять собой, например, гены устойчивости к бластицидину S, канамицину, генетицину и т.п. Согласно предпочтительному варианту реализации селективный маркер для отбора по чувствительности к лекарственному средству представляет собой ген устойчивости к бластицидину S.

[00251] Примерный зкДНК-вектор (например, рААВ0) для экспрессии антагониста инфламмасомы (например, ингибитора одного или более из пути инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2, или ингибитора каспазы 1) получают из плазмиды рААВ. Способ получения рААВ-вектора может включать: (а) доставку в клетку-хозяина плазмиды рААВ, как описано выше, при этом как клетка-хозяин, так и плазида лишены генов, кодирующих капсидный белок, (б) культивирование клетки-хозяина в условиях, обеспечивающих продуцирование генома зкДНК; и (с) сбор клеток и выделение генома ААВ, продуцированного указанными клетками.

С. Примерный способ получения зкДНК-векторов из зкДНК-плазмид

[00252] В настоящем документе также предложены способы получения бескапсидных зкДНК-векторов для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), в частности, способ с достаточно высоким выходом для обеспечения достаточного количества вектора для экспериментов *in vivo*.

[00253] Согласно некоторым вариантам реализации способ получения зкДНК-вектора для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, включает следующие этапы: (1) введение конструкции нуклеиновой кислоты, содержащей экспрессионную кассету и последовательности двух симметричных ITR, в клетку-хозяина (например, клетки Sf9), (2) необязательно создание клональной линии клеток, например, с использованием селективного маркера, присутствующего на плазмиде, (3) введение кодирующего Rep гена (либо путем трансфекции, либо инфекции бакуловирусом, несущим указанный ген) в указанную клетку насекомого; и (4) сбор клеток и очистку зкДНК-вектора. Конструкция нуклеиновой кислоты, содержащая экспрессионную кассету и две последовательности ITR, описанная выше для получения зкДНК-вектора, может иметь форму зкДНК-плазмиды или бакмиды, или бакуловируса, полученных с использованием зкДНК-плазмиды, как описано ниже. Конструкция нуклеиновой кислоты может быть введена в клетку-хозяина путем трансфекции, вирусной трансдукции, стабильной интеграции или других способов, известных в данной области техники.

Д. Линии клеток:

[00254] Линии клеток-хозяев, используемые в получении зкДНК-вектора для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, могут включать линии клеток насекомых, происходящие из *Spodoptera frugiperda*, такие как клетки Sf9, Sf21, или клетки *Trichoplusia ni*, или линии клеток других беспозвоночных животных, позвоночных животных или других эукариот, включая клетки млекопитающих. Также могут быть использованы другие линии клеток, известные обычному специалисту в данной области техники, такие как HEK293, Huh-7, HeLa, HepG2, Hep1A, 911, CHO, COS, MeWo, NIH3T3, A549, HT1 180, моноциты, а также зрелые и незрелые дендритные клетки. Линии клеток-хозяев могут быть

трансфицированы для стабильной экспрессии зкДНК-плазмиды для получения зкДНК-вектора с высоким выходом.

[00255] ЗкДНК-плазмиды могут быть введены в клетки Sf9 путем кратковременной трансфекции с использованием реагентов (например, липосомальных, фосфата кальция) или физических средств (например, электропорации), известных в данной области техники. В качестве альтернативы, могут быть созданы стабильные линии клеток Sf9 с зкДНК-плазмидой, стабильно интегрированной в их геномы. Такие стабильные линии клеток могут быть созданы путем включения селективного маркера в зкДНК-плазмиду согласно описанию выше. Если зкДНК-плазида, используемая для трансфекции линии клеток, включает селективный маркер, например, для антибиотика, клетки, которые были трансфицированы зкДНК-плазмидой и интегрировали ДНК зкДНК-плазмиды в их геном, могут быть отобраны путем добавления антибиотика в среды для культивирования клеток. Затем устойчивые клоны клеток могут быть выделены с помощью методик разведения до получения отдельных клеток или переноса колоний и размножены.

Е. Выделение и очистка зкДНК-векторов:

[00256] Примеры способа получения и выделения зкДНК-векторов описаны на ФИГ. 1-7 и в конкретных примерах ниже. зкДНК-векторы для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены из клеток-продуцентов, экспрессирующих белок (белки) Rep AAB, дополнительно трансформированных зкДНК-плазмидой, зкДНК-бакмидой или зкДНК-бакуловирусом. Плазмиды, которые можно применять для получения зкДНК-векторов, включают плазмиды, которые кодируют антагонист инфламмасы, или плазмиды, кодирующие один или более белков REP.

[00257] Согласно одному аспекту полинуклеотид кодирует белок Rep AAB (Rep 78 или 68), доставляемый в продуцирующую клетку в плазмиде (Rep-плазмиде), бакмиде (Rep-бакмиде) или бакуловирусе (Rep-бакуловирусе). Rep-плазида, Rep-бакмида и Rep-бакуловирус могут быть получены с помощью способов, описанных выше.

[00258] В настоящем документе описаны способы получения зкДНК-вектора для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например. Экспрессионные конструкции, используемые для получения зкДНК-вектора для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанного в настоящем документе, могут представлять собой плазмиду (например, зкДНК-плазмиды), бакмиду (например, зкДНК-бакмиду) и/или бакуловирус (например, зкДНК-бакуловирус). Только в качестве примера, зкДНК-вектор может быть получен из клеток, коинфицированных зкДНК-бакуловирусом и Rep-бакуловирусом. Белки Rep, продуцируемые с Rep-бакуловируса, могут реплицировать зкДНК-бакуловирус с получением зкДНК-векторов. В качестве альтернативы, зкДНК-векторы для экспрессии антагониста инфламмасы могут быть получены из клеток, стабильно трансфицированных конструкцией, содержащей последовательность, кодирующую белок Rep AAB (Rep78/52), доставленной в Rep-плазмидах, Rep-бакмидах или Rep-бакуловирусе. зкДНК-бакуловирус может быть временно трансфицирован в клетки, реплицирован с помощью белка Rep и может продуцировать зкДНК-векторы.

[00259] Бакмида (например, зкДНК-бакмида) может быть трансфицирована в восприимчивые клетки насекомых, такие как клетки Sf9, Sf21, клетки Tni (*Trichoplusia ni*), клетки High Five, и продуцировать зкДНК-бакуловирус, который представляет собой рекомбинантный бакуловирус, включающий последовательности, содержащие

симметричные ITR и экспрессионную кассету. Клетки насекомых могут быть снова инфицированы зкДНК-бакуловирусом для получения следующего поколения рекомбинантного бакуловируса. Необязательно этап может быть повторен один или более раз для получения большего количества рекомбинантного бакуловируса.

5 [00260] Время для сбора и накопления из клеток зкДНК-векторов для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, может быть выбрано и оптимизировано, чтобы достичь
10 получения зкДНК-векторов с высоким выходом. Например, время сбора может быть выбрано с учетом жизнеспособности клеток, морфологии клеток, размножения клеток и т.д. Обычно клетки могут быть собраны через период времени после инфекции бакуловирусом, достаточный для получения зкДНК-векторов (например, зкДНК-векторов), но до начала гибели большинства клеток из-за вирусной токсичности. ЗкДНК-векторы могут быть выделены из клеток Sf9 с использованием наборов для
15 очистки плазмид, таких как наборы Qiagen ENDO-FREE PLASMID®. Другие способы, разработанные для выделения плазмид, также могут быть адаптированы для зкДНК-векторов. Обычно можно использовать любые известные в данной области техники способы очистки нуклеиновых кислот, а также коммерчески доступные наборы для экстракции ДНК.

[00261] В качестве альтернативы, очистку можно осуществлять путем щелочного
20 лизиса клеточного осадка, центрифугирования полученного лизата и выполнения хроматографического разделения. В качестве одного неограничивающего примера, указанный способ можно выполнять путем загрузки супернатанта на ионообменную колонку (например, SARTOBIND Q®), которая удерживает нуклеиновые кислоты, с последующим элюированием (например, 1,2 М раствором NaCl) и выполнением
25 дальнейшей хроматографической очистки на гель-фильтрационной колонке (например, на 6 Fast Flow GE). Бескапсидный AAB-вектор затем выделяют, например, путем осаждения.

[00262] Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-векторы для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) также могут
30 быть очищены в форме экзосом или микрочастиц. В данной области техники известно, что многие типы клеток высвобождают не только растворимые белки, но и сложные грузы белок/нуклеиновая кислота за счет отделения мембранных микровезикул (Socissi et al., 2009; EP 10306226.1). Такие везикулы включают микровезикулы (также называемые микрочастицами) и экзосомы (также называемые нановезикулами); и первые, и вторые
35 содержат в качестве груза белки и РНК. Микровезикулы образуются в результате прямого отпочковывания плазматической мембраны, а экзосомы высвобождаются во внеклеточную среду при слиянии мультивезикулярных эндосом с плазматической мембраной. Соответственно, содержащие зкДНК-вектор микровезикулы и/или экзосомы могут быть выделены из клеток, трансдуцированных зкДНК-плазмидой либо бакмидой
40 или бакуловирусом, полученными с использованием зкДНК-плазмиды.

[00263] Микровезикулы могут быть выделены путем фильтрации или
ультрацентрифугирования культуральной среды при 20000×g, а экзосомы - при 100000×g. Оптимальная продолжительность ультрацентрифугирования может быть определена
45 экспериментально и зависит от конкретного типа клеток, из которых выделяют везикулы. Предпочтительно культуральную среду сначала очищают с помощью низкоскоростного центрифугирования (например, при 2000×g в течение 5-20 минут) и подвергают центробежному концентрированию с использованием, например, центрифужной колонки AMICON® (Millipore®, Уотфорд, Великобритания).

Микровезикулы и экзосомы могут быть дополнительно очищены с помощью FACS или MACS с использованием специфичных антител, распознающих конкретные поверхностные антигены, присутствующие на микровезикулах и экзосомах. Другие

способы очистки микровезикул и экзосом включают, но не ограничиваются перечисленными, иммунопреципитацию, аффинную хроматографию, фильтрацию и магнитные гранулы, покрытые специфичными антителами или аптамерами. После очистки везикулы промывают, например, фосфатно-солевым буфером (ФСБ). Одним из преимуществ использования микровезикул или экзосом для доставки содержащих зкДНК везикул является то, что такие везикулы могут быть нацелены на клетки различных типов путем включения в их мембраны белков, распознаваемых специфическими рецепторами на соответствующих типах клеток. (см. также EP 10306226)

[00264] Другой аспект настоящего изобретения относится к способам очистки зкДНК-векторов из линий клеток-хозяев, которые стабильно интегрировали конструкцию зкДНК в их собственный геном. Согласно одному варианту реализации зкДНК-векторы очищают в виде молекул ДНК. Согласно другому варианту реализации зкДНК-векторы очищают в виде экзосом или микрочастиц.

[00265] На ФИГ. 5 международной заявки PCT/US18/49996 показан гель, подтверждающий продуцирование зкДНК из нескольких конструкций зкДНК-плазмид с использованием способа, описанного в Примерах. ЗкДНК подтверждается на основании характерного профиля полос на геле (см. ФИГ. 5А).

V. Фармацевтические композиции и составы

[00266] Настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции и составы, содержащие терапевтическую нуклеиновую кислоту и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция, содержащая терапевтическую нуклеиновую кислоту и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), может включать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтическая композиция содержит ДНК-вектор с замкнутыми концами, например, зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, и рапамицин или аналог рапамицина, а также фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтическая композиция содержит ДНК-вектор с замкнутыми концами, например, зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, и ингибитор TLR (например, ингибитор TLR9), а также фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтическая композиция содержит ДНК-вектор с замкнутыми концами, например, зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, и ингибитор cGAS, а также фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтическая композиция содержит ДНК-вектор с замкнутыми концами, например, зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, и антагонист инфламмосомы (например, любой один или более из: ингибитора пути инфламмосомы NLRP3 или ингибитора пути инфламмосомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации), а также фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[00267] ДНК-векторы, раскрытые в настоящем документе, могут быть включены в фармацевтические композиции, подходящие для введения субъекту для доставки *in vivo* в клетки, ткани или органы субъекта, включая, в некоторых вариантах реализации, фармацевтические композиции, содержащие ингибиторы иммунного ответа (например,

врожденного иммунного ответа), описанные в настоящем документе. Как правило, фармацевтическая композиция содержит зкДНК-векторы, раскрытые в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Например, ТТХ-векторы согласно настоящему изобретению могут быть включены в фармацевтическую композицию, подходящую для целевого пути терапевтического введения (например, парентерального введения). Также предусмотрена пассивная трансдукция ткани путем внутривенной или внутриартериальной инфузии под высоким давлением, а также внутриклеточной инъекции, такой как внутриядерная микроинъекция или внутрицитоплазматическая инъекция. Фармацевтические композиции для терапевтических целей могут быть изготовлены в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосом или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации ТТХ-вектора. Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения соединения ТТХ-вектора в необходимом количестве в соответствующем буфере с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией путем фильтрации.

[00268] Фармацевтически активные композиции, содержащие ТТХ-вектор, могут быть изготовлены для доставки трансгена в нуклеиновой кислоте в клетки реципиента, что приводит к терапевтической экспрессии в них указанного трансгена. Композиция также может включать фармацевтически приемлемый носитель.

[00269] Композиции и векторы, предложенные в настоящем документе, можно применять для доставки трансгена с различными целями. Согласно некоторым вариантам реализации трансген кодирует белок или функциональную РНК, которая предназначена для применения в исследовательских целях, например, для создания соматической трансгенной модели на животных, несущей трансген, например, для исследования функции продукта трансгена. В другом примере трансген кодирует белок или функциональную РНК, который(ая) предназначен(а) для применения с целью создания модели заболевания на животных. Согласно некоторым вариантам реализации трансген кодирует один или более пептидов, полипептидов или белков, которые можно применять для лечения или предотвращения патологических состояний у млекопитающего-субъекта. Трансген может быть перенесен в организм пациента (например, экспрессирован у пациента) в количестве, достаточном для лечения заболевания, ассоциированного с уменьшенной экспрессией, отсутствием экспрессии или дисфункцией указанного гена. Согласно некоторым вариантам реализации трансген представляет собой молекулу для редактирования генов (например, нуклеазу). Согласно определенным вариантам реализации нуклеаза представляет собой CRISPR-ассоциированную нуклеазу (Cas-нуклеазу).

[00270] В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтически активные композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с антигистаминным агентом или стероидом. В соответствии с некоторыми вариантами реализации антигистаминный агент или стероид вводят в той же композиции, что и фармацевтически активные композиции, описанные в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами реализации антигистаминный агент или стероид вводят в отдельной композиции, чем фармацевтически активные композиции, описанные в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами реализации антигистаминный агент или стероид вводят одновременно с фармацевтически активной композицией. В соответствии с некоторыми вариантами реализации антигистаминный агент или стероид вводят последовательно с фармацевтически активной композицией. Любой антигистаминный агент, известный в данной области техники, можно применять

в вариантах реализации в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами реализации антигистаминный агент представляет собой одно или более из омфенирамина, буклизина, хлорфенирамина, циннаризина, клемастина, циклизина, ципрогептадина, дифенгидрамина, дифенилпиралина, доксиламина, меклозина, фенирамина, прометазина, трипролидина, акривастина, астемизола, цетиризина, дезлоратадина, фексофенадина, левоцетиризина, лоратадина, мизоластина, терфенадина, их фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. Любой стероид, известный в данной области техники, можно применять в вариантах реализации в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами реализации стероид представляет собой один или более из по меньшей мере одного из флуоксиместерона, местеролонна, метандростенолона, нандролон-ундеканата, нандролон-циплоната, оксандролонна, оксиметолонна, нандролон-гексилоксифенилпропионата, тестостерона, преднизона, кортизола, кортизона, преднизолонна, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона, беклометазона, флуорокортизона, дезоксикортикостерона, альдостерона и станозолола.

[00271] Фармацевтические композиции для терапевтических целей, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения соединения зкДНК-вектора в необходимом количестве в соответствующем буфере с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией путем фильтрации.

Единичная лекарственная форма

[00272] В соответствии с некоторыми вариантами реализации фармацевтические композиции могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма, как правило, адаптирована к одному или более конкретным путям введения фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам реализации единичная лекарственная форма адаптирована для введения путем ингаляции. Согласно некоторым вариантам реализации единичная лекарственная форма адаптирована для введения с помощью испарителя. Согласно некоторым вариантам реализации единичная лекарственная форма адаптирована для введения с помощью небулайзера. Согласно некоторым вариантам реализации единичная лекарственная форма адаптирована для введения с помощью генератора аэрозоля. Согласно некоторым вариантам реализации единичная лекарственная форма адаптирована для перорального введения, для буккального введения или для сублингвального введения. Согласно некоторым вариантам реализации единичная лекарственная форма адаптирована для внутривенного, внутримышечного или подкожного введения. Согласно некоторым вариантам реализации единичная лекарственная форма адаптирована для интратекального или интрацеребровентрикулярного введения. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция изготовлена для местного введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно будет представлять собой количество соединения, которое вызывает терапевтический эффект.

IV. Введение и дозирование

[00273] Раскрытие, предложенное в настоящем документе, описывает способы предотвращения, уменьшения или устранения нежелательного иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) у субъекта (например, субъекта-человека) путем введения указанному субъекту по меньшей мере одного ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанного в настоящем документе,

и нуклеиновой кислоты (например, терапевтической нуклеиновой кислоты, нуклеиновой кислоты, используемой для исследовательских целей), причем указанные введения ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) и введение нуклеиновой кислоты соотнесены во времени так, чтобы обеспечить модуляцию иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), когда введение двух агентов обеспечено в виде комбинации. Эти два агента могут быть введены одновременно в одном составе, в одно и то же время в разных составах, или они могут быть введены по отдельности в разные моменты времени.

[00274] Согласно одному варианту реализации экспрессированный ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытый в настоящем документе, не вызывает реакции иммунной системы, а скорее подавляет врожденную иммунную систему у субъекта по меньшей мере на 10% или 20%, или 30%, или 40%, или 50%, или 60%, или 70%, или 80%, или 90%, или 95%, или 98%, или 99%, или 100% по сравнению с отсутствием введения зкДНК-вектора, экспрессирующего ингибитор.

[00275] Технология, описанная в настоящем документе, в целом направлена на способы введения субъекту ДНК-векторов с замкнутыми концами совместно с одним или более ингибиторами иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), выбранными из одного или более или комбинации рапамицина или аналогов рапамицина, ингибиторов TLR (например, TLR9), ингибиторов cGAS и одного или более антагонистов инфламماسомы (например, любого одного или более из: ингибитора пути инфламماسомы NLRP3 или ингибитора пути инфламماسомы AIM2, или ингибитора каспазы 1, или любой их комбинации), описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор с замкнутыми концами включает, но не ограничивается перечисленными, зкДНК-векторы, раскрытые в настоящем документе, и мРНК, антисмысловую РНК и олигонуклеотид, рибозимы, аптамер, интерферирующие РНК (РНКи), дцРНК-субстрат Dicer, короткую шпилечную РНК (кшРНК), асимметричную интерферирующую РНК (аиРНК), микроРНК (миРНК), миникольцо ДНК, миниген, вирусную ДНК (например, геном лентивируса или ААВ) или невирусные синтетические ДНК-векторы, линейную дуплексную ДНК с замкнутыми концами (зкДНК/CELiD), плазмиды, бакмиды, ДНК-векторы doggybone (dbDNATM), минималистичный вектор для иммунологически определенной экспрессии гена (MIDGE), невирусный ДНК-вектор с минимальной цепью (линейный ковалентно замкнутый ДНК-вектор) или гантелеобразный минимальный ДНК-вектор («гантелеобразную ДНК»). (см., например, WO2010/0086626, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). В соответствии с некоторыми вариантами реализации ингибиторы врожденного иммунного ответа и нуклеиновые кислоты могут быть введены субъекту или пациенту в любой комбинации. Например, может быть введен один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа). В соответствии с некоторыми вариантами реализации субъекту или пациенту вводят ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанный в настоящем документе, и нуклеиновые кислоты (например, миникольцо, миниген, минимальную цепь ковалентно замкнутой ДНК, ДНК doggybone (dbDNATM), гантелеобразную ДНК, линейную дуплексную ДНК с замкнутыми концами (зкДНК и CELiD), кольцевой вектор на основе плазмиды, антисмысловой олигонуклеотид (ASO), РНКи, киРНК, мРНК и т.д.). В соответствии с некоторыми вариантами реализации субъекту или пациенту вводят рапамицин или аналоги рапамицина, один или более ингибиторов TLR9 и нуклеиновые кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами реализации субъекту или пациенту вводят рапамицин или

через 4 часа, примерно через 5 часов, примерно через 6 часов, примерно через 7 часов, примерно через 8 часов, примерно через 9 часов, примерно через 10 часов, примерно через 11 часов, примерно через 12 часов, примерно через 13 часов, примерно через 14 часов, примерно через 15 часов, примерно через 16 часов, примерно через 17 часов, примерно через 18 часов, примерно через 19 часов, примерно через 20 часов, примерно через 21 час, примерно через 22 часа, примерно через 23 часа или через 24 часа после введения нуклеиновой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) может быть введен примерно через 1 день, примерно через 2 дня, примерно через 3 дня, примерно через 4 дня, примерно через 6 дней или примерно через 7 дней после введения нуклеиновой кислоты.

[00281] Согласно одному варианту реализации ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) вводят не более чем примерно через 1 час, примерно через 2 часа, примерно через 3 часа, примерно через 4 часа, примерно через 5 часов, примерно через 6 часов, примерно через 7 часов, примерно через 8 часов, примерно через 9 часов, примерно через 10 часов, примерно через 11 часов, примерно через 12 часов, примерно через 13 часов, примерно через 14 часов, примерно через 15 часов, примерно через 16 часов, примерно через 17 часов, примерно через 18 часов, примерно через 19 часов, примерно через 20 часов, примерно через 21 час, примерно через 22 часа, примерно через 23 часа или через 24 часа после введения нуклеиновой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) может быть введен не более чем примерно через 1 день, примерно через 2 дня, примерно через 3 дня, примерно через 4 дня, примерно через 6 дней или примерно через 7 дней после введения нуклеиновой кислоты.

[00282] Согласно некоторым вариантам реализации один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) могут быть введены несколько раз до, одновременно и/или после введения нуклеиновой кислоты.

[00283] Согласно некоторым вариантам реализации нуклеиновая кислота (например, зкДНК-вектор) может быть введена в виде однократной дозы или в виде многократных доз. В соответствии с некоторыми вариантами реализации субъекту может быть введено более одной дозы. Многократные дозы могут быть введены по мере необходимости, поскольку зкДНК-вектор не вызывает иммунного ответа хозяина против капсида ввиду отсутствия вирусного капсида. В соответствии с некоторыми вариантами реализации количество вводимых доз может, например, составлять от 2 до 10 или более доз, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более.

[00284] Согласно некоторым вариантам реализации нуклеиновая кислота может быть введена и повторно дозирована несколько раз в сочетании с одним или более ингибиторами иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытыми в настоящем документе. Например, терапевтическая нуклеиновая кислота может быть введена в день 0 с одним или более ингибиторами иммунного ответа, которые вводят до, после или одновременно с введением нуклеиновой кислоты в первой схеме дозирования. После начального лечения в день 0 второе дозирование (повторная доза) может быть выполнено примерно через 1 неделю, примерно через 2 недели, примерно через 3 недели, примерно через 4 недели, примерно через 5 недель, примерно через 6 недель, примерно через 7 недель, примерно через 8 недель или примерно через 3 месяца, примерно через 4 месяца, примерно через 5 месяцев, примерно через 6 месяцев, примерно через 7 месяцев, примерно через 8 месяцев, примерно через 9 месяцев, примерно через 10 месяцев, примерно через 11 месяцев или примерно через 1 год,

примерно через 2 года, примерно через 3 года, примерно через 4 года, примерно через 5 лет, примерно через 6 лет, примерно через 7 лет, примерно через 8 лет, примерно через 9 лет, примерно через 10 лет, примерно через 11 лет, примерно через 12 лет, примерно через 13 лет, примерно через 14 лет, примерно через 15 лет, примерно через 16 лет, примерно через 17 лет, примерно через 18 лет, примерно через 19 лет, примерно через 20 лет, примерно через 21 год, примерно через 22 года, примерно через 23 года, примерно через 24 года, примерно через 25 лет, примерно через 26 лет, примерно через 27 лет, примерно через 28 лет, примерно через 29 лет, примерно через 30 лет, примерно через 31 год, примерно через 32 года, примерно через 33 года, примерно через 34 года, примерно через 35 лет, примерно через 36 лет, примерно через 37 лет, примерно через 38 лет, примерно через 39 лет, примерно через 40 лет, примерно через 41 год, примерно через 42 года, примерно через 43 года, примерно через 44 года, примерно через 45 лет, примерно через 46 лет, примерно через 47 лет, примерно через 48 лет, примерно через 49 лет или примерно через 50 лет после начального лечения нуклеиновой кислотой, предпочтительно с одним или более ингибиторами иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытыми в настоящем документе.

[00285] В соответствии с некоторыми вариантами реализации повторное дозирование нуклеиновой кислоты приводит к увеличению экспрессии нуклеиновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами реализации увеличение экспрессии нуклеиновой кислоты после повторного дозирования, по сравнению с экспрессией нуклеиновой кислоты после первой дозы, от примерно 0,5 раза до примерно 10 раз, от примерно 1 раза до примерно 5 раз, от примерно 1 раза до примерно 2 раз или примерно в 0,5 раза, примерно в 1 раз, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза, примерно в 5 раз, примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз или примерно в 10 раз выше после повторного дозирования нуклеиновой кислоты.

[00286] Обычно дозировка будет варьироваться в зависимости от конкретных характеристик зкДНК-вектора, эффективности экспрессии, а также в зависимости от возраста, состояния и пола пациента. Дозировка может быть определена специалистом в данной области техники и, в отличие от обычных ААВ-векторов, также может быть скорректирована индивидуальным врачом в случае любого осложнения, поскольку зкДНК-векторы не содержат активирующие иммунную систему капсидные белки, которые препятствуют повторному дозированию.

[00287] В соответствии с некоторыми вариантами реализации для достижения целевого уровня экспрессии гена на протяжении различных периодов времени, например, ежедневно, еженедельно, ежемесячно, ежегодно и т.д., можно применять более одного введения (например, два, три, четыре или более введений) нуклеиновой кислоты (например, зкДНК-вектора) для экспрессии белка, как раскрыто в настоящем документе.

[00288] В соответствии с любым из вариантов реализации, раскрытых в настоящем документе, нуклеиновая кислота может представлять собой терапевтическую нуклеиновую кислоту.

Терапевтический эффект

[00289] Эффективность зкДНК-вектора, экспрессирующего ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытого в настоящем документе, для подавления или ослабления врожденной иммунной системы, может быть определена квалифицированным клиницистом. Однако лечение считается «эффективным лечением», в соответствии с использованием этого термина в настоящем документе, если любой или все признаки или симптомы врожденной иммунной системы уменьшаются и/или изменяются благоприятным образом, или если другие клинически принятые симптомы

или маркеры заболевания улучшаются или облегчаются, например, по меньшей мере на 10% после лечения зкДНК-вектором, кодирующим ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытым в настоящем документе.

Примерные маркеры и симптомы обсуждаются в Примерах в настоящем документе.

- 5 Эффективность также может быть измерена по отсутствию у индивидуума ухудшения, которое оценивается по стабилизации заболевания или по потребности в медицинских вмешательствах (т.е. прогрессирование заболевания прекращается или по меньшей мере замедляется). Способы измерения этих показателей известны специалистам в данной области техники и/или описаны в настоящем документе. Лечение включает
- 10 любое лечение заболевания у индивидуума или животного (некоторые неограничивающие примеры включают человека или млекопитающее) и включает: (1) ингибирование заболевания, например, прекращение или замедление прогрессирования заболевания или нарушения; или (2) облегчение заболевания, например, вызывающее регресс симптомов; и (3) предотвращение или уменьшение вероятности развития
- 15 заболевания, или предотвращение вторичных заболеваний/нарушений, ассоциированных с указанным заболеванием, таких как печеночная или почечная недостаточность. Эффективное количество для лечения заболевания означает такое количество, которое, при введении нуждающемуся в этом млекопитающему, является достаточным для обеспечения эффективного лечения, в соответствии с определением этого термина в
- 20 настоящем документе, этого заболевания.

- [00290] Эффективность агента может быть определена путем оценки физических показателей, которые являются специфическими для данного заболевания. Стандартные методы анализа показателей заболевания известны в данной области техники. Например, физические показатели для врожденной иммунной системы включают, например, но
- 25 не ограничиваются перечисленными, растворимый CD14 (sCD14) и IL-18, IL-22 в плазме или крови, белки инфламмасы, такие как AIM2, NLRP3, NLRP1, ASC и каспазу-1 в спинномозговой жидкости или крови, активация цитокиновых путей может быть использована как функциональный показатель активации пути инфламмасы NLRP3 и/или AIM2 или активации каспазы 1, и включает биомаркеры, такие как, но не
- 30 ограничиваясь перечисленными: интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, интерферон (IFN)- γ , интерферон (IFN)- α , хемоаттрактантный белок моноцитов (MCP)-1 и/или фактор некроза опухоли (TNF)- α .

- [00291] Согласно одному варианту реализации зкДНК-вектор содержит последовательность нуклеиновой кислоты для экспрессии ингибитора иммунного
- 35 ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытого в настоящем документе, например, который является функциональным для подавления врожденной иммунной системы. Согласно предпочтительному варианту реализации ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытый в настоящем документе, например, как раскрыто в настоящем документе, не вызывает реакции иммунной
- 40 системы, а скорее подавляет или ослабляет иммунную систему у субъекта.

- [00292] Фармацевтические композиции для терапевтических целей, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть изготовлена в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосом или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации
- 45 ДНК-вектора с замкнутыми концами, например, зкДНК-вектора. Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения зкДНК-вектора в необходимом количестве в соответствующем буфере с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей

стерилизацией путем фильтрации.

[00293] ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытые в настоящем документе, могут быть включены в фармацевтическую композицию, подходящую для
 5 местного, системного, внутриамниотического, интратекального, внутричерепного, внутриартериального, внутривенного, внутрилимфатического, внутрибрюшинного, подкожного, трахеального, внутритканевого (например, внутримышечного, внутрисердечного, внутрипеченочного, внутрипочечного, интрацеребрального), интратекального, интравезикального, конъюнктивального (например,
 10 экстраорбитального, интраорбитального, ретроорбитального, интаретинального, субретинального, хориоидального, субхориоидального, интрастромального, интракамерального и интравитреального), интракохлеарного и мукозального (например, перорального, ректального, назального) введения. Также предусмотрена пассивная трансдукция ткани путем внутривенной или внутриартериальной инфузии под высоким
 15 давлением, а также внутриклеточной инъекции, такой как внутриядерная микроинъекция или внутрицитоплазматическая инъекция.

[00294] В некоторых аспектах способы, предложенные в настоящем документе, включают доставку в клетку-хозяина одного или более ДНК-векторов с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и ингибитора иммунного ответа (например,
 20 врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе. В настоящем документе также предложены клетки, полученные с помощью таких способов, и организмы (такие как животные, растения или грибы), содержащие такие клетки или полученные из них. Способы доставки нуклеиновых кислот могут включать липофекцию, нуклеофекцию, микроинъекцию, биолистику, липосомы, иммунолипосомы, конъюгаты
 25 поликатион или липид:нуклеиновая кислота, «незащищенную» (naked) ДНК и усиленное агентом поглощение ДНК. Липофекция описана, например, в патентах США №№ 5049386, 4946787 и 4897355, и реагенты для липофекции продаются коммерчески (например, трансфектам (TransfectamTM) и липофектин (LipofectinTM)). Доставка может
 30 быть осуществлена в клетки (например, введение in vitro или ex vivo) или в ткани-мишени (например, введение in vivo).

[00295] В данной области техники известны различные методики и способы доставки нуклеиновых кислот в клетки. Например, ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и рапамицин или аналог рапамицина, описанные в настоящем документе,
 35 могут быть изготовлены в виде состава липидных наночастиц (ЛНЧ), липидоидов, липосом, липидных наночастиц, липоплексов или наночастиц типа ядро-оболочка. Как правило, ЛНЧ состоят из молекул нуклеиновой кислоты (например, зкДНК), одного или более ионизируемых или катионных липидов (или их солей), одного или более неионных или нейтральных липидов (например, фосфолипида), молекулы, которая
 40 предотвращает агрегацию (например, ПЭГ или конъюгата ПЭГ-липид), и необязательно стерина (например, холестерина).

[00296] Другой способ доставки в клетку ДНК-вектора с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, заключается в конъюгации
 45 нуклеиновой кислоты с лигандом, который интернализуется клеткой. Например, лиганд может связывать рецептор на поверхности клетки и интернализироваться за счет эндоцитоза. Лиганд может быть ковалентно связан с нуклеотидом в нуклеиновой кислоте. Примерные конъюгаты для доставки нуклеиновых кислот в клетку описаны, например, в WO2015/006740, WO2014/025805, WO2012/037254, WO2009/082606, WO2009/

073809, WO2009/018332, WO2006/112872, WO2004/090108, WO2004/091515 и WO2017/177326.

[00297] Нуклеиновые кислоты и ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, описанные в настоящем документе, также могут быть доставлены в клетку путем трансфекции. Подходящие способы трансфекции включают, но не ограничиваются перечисленными, опосредуемую липидами трансфекцию, опосредуемую катионным полимером трансфекцию или осаждение фосфатом кальция. Реагенты для трансфекции хорошо известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются перечисленными, реагент для трансфекции TurboFect (Thermo Fisher Scientific®), реагент Pro-Ject (Thermo Fisher Scientific®), реагент для трансфекции белков TRANSPASS™ P (New England Biolabs®), реагент для доставки белков CHARLOT™ (Active Motif), реагент для трансфекции белков PROTEOJUICE™ (EMD Millipore®), 293fectin, LIPOFECTAMINE™ 2000, LIPOFECTAMINE™ 3000 (Thermo Fisher Scientific®), LIPOFECTAMINE™ (Thermo Fisher Scientific®), LIPOFECTIN™ (Thermo Fisher Scientific®), DMRIE-C, CELLFECTIN™ (Thermo Fisher Scientific®), OLIGOFECTAMINE™ (Thermo Fisher Scientific®), LIPOFECTACE™, FUGENE™ (Roche®, Базель, Швейцария), FUGENE™ HD (Roche®), TRANSFECTAM™ (трансфектам, Promega®, Мэдисон, Висконсин), TFX-10™ (Promega®), TFX-20™ (Promega®), TFX-50™ (Promega®), TRANSFECTIN™ (BioRad®, Геркулес, Калифорния), SILENTFECT™ (Bio-Rad®), Effectene™ (Qiagen®, Валенсия, Калифорния), DC-chol (Avanti Polar Lipids), GENEPORTER™ (Gene Therapy Systems®, Сан-Диего, Калифорния), DHARMAFECT 1™ (Dharmacon®, Лафайет, Колорадо), DHARMAFECT 2™ (Dharmacon®), DHARMAFECT 3™ (Dharmacon®), DHARMAFECT 4™ (Dharmacon®), ESCORT™ III (Sigma®, Сент-Луис, Миссури) и ESCORT™ IV (Sigma Chemical Co.).

Нуклеиновые кислоты, такие как зкДНК, также могут быть доставлены в клетку с помощью микроструйных способов, известных специалистам в данной области техники.

[00298] ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанные в настоящем документе, также могут быть введены непосредственно в организм для трансдукции клеток *in vivo*. Введение осуществляют любым из путей, обычно используемых для приведения молекулы в максимальный контакт с клетками крови или тканей, включая, но не ограничиваясь перечисленным, инъекцию, инфузию, местное нанесение и электропорацию. Подходящие способы введения таких нуклеиновых кислот доступны и хорошо известны специалистам в данной области техники, и хотя для введения конкретной композиции можно использовать более одного пути, конкретный путь часто может обеспечить более быструю и более эффективную реакцию по сравнению с другим путем введения.

[00299] Способы введения ДНК-вектора с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и ингибитора врожденного иммунного ответа, описанных в настоящем документе, могут включать доставку в гематopoэтические стволовые клетки, например, с помощью способов, описанных, например, в патенте США №5928638.

[00300] ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанные в настоящем документе, могут быть добавлены к липосомам для доставки в клетку или орган-мишень у субъекта. Липосомы представляют собой везикулы, которые имеют по меньшей мере

один липидный бислой. Липосомы, как правило, используются в качестве носителей для доставки лекарственных/терапевтических средств в контексте фармацевтической разработки. Они работают за счет слияния с клеточной мембраной и перегруппировки ее липидной структуры для доставки лекарственного средства или активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Липосомальные композиции для такой доставки состоят из фосфолипидов, в частности, соединений, содержащих фосфатидилхолиновую группу, однако указанные композиции также могут включать другие липиды.

Примерные липосомы и липосомальные составы раскрыты в международной заявке РСТ/US2018/050042, поданной 7 сентября 2018 г., и в международной заявке РСТ/US2018/064242, поданной 6 декабря 2018 г., например, см. раздел, озаглавленный «Фармацевтические составы».

[00301] Различные способы доставки, известные в данной области техники, или их модификации могут быть использованы для доставки ДНК-вектора с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, *in vitro* или *in vivo*. Например, согласно некоторым вариантам реализации, зкДНК-векторы доставляют, образуя кратковременное отверстие в клеточной мембране с использованием механической, электрической, ультразвуковой, гидродинамической или лазерной энергии так, чтобы облегчить вход ДНК в целевые клетки. Например, зкДНК-вектор может быть доставлен путем кратковременного разрыва клеточной мембраны путем продавливания клетки через канал ограниченного размера или другими способами, известными в данной области техники. В некоторых случаях зкДНК-вектор по отдельности напрямую вводят путем инъекции незащищенной ДНК в клетки кожи, вилочковой железы, сердечной мышцы, скелетных мышц или печени. В некоторых случаях зкДНК-вектор доставляют с помощью генной пушки. Сферические частицы золота или вольфрама (диаметром 1-3 мкм), покрытые бескапсидными AAV-векторами, могут быть разогнаны до высокой скорости с помощью сжатого газа для проникновения в клетки целевой ткани.

[00302] Композиции, содержащие ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и рапамицин или аналог рапамицина, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель, конкретно предусмотрены в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор изготовлен с липидной системой доставки, например, липосомами, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации такие композиции вводят любым путем, желательным для квалифицированного специалиста. Композиции могут быть введены субъекту различными путями, включая пероральный, парентеральный, сублингвальный, трансдермальный, ректальный, трансмукозальный, местный, путем ингаляции, путем буккального введения, внутриплевральный, внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, интраназальный, интратекальный и внутрисуставный или их комбинации. Для ветеринарного применения композиция может быть введена в виде достаточно приемлемого состава в соответствии с обычной ветеринарной практикой. Ветеринар может легко определить схему дозирования и путь введения, которые наиболее подходят для конкретного животного. Композиции могут быть введены с помощью обычных шприцев, безыгольных инъекционных устройств, «генных пушек с бомбардировкой микрочастицами» или других физических методов, таких как электропорация («ЭП»), гидродинамические методы или применение ультразвука.

[00303] В некоторых случаях ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-

вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, доставляют с помощью гидродинамической инъекции, которая является простым и высокоэффективным методом прямой внутриклеточной доставки любых водорастворимых соединений и частиц во внутренние органы и скелетные мышцы по всей конечности.

[00304] В некоторых случаях ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, доставляют с помощью ультразвука путем создания наноскопических пор в мембране для облегчения внутриклеточной доставки частиц ДНК в клетки внутренних органов или опухолей, поэтому размер и концентрация ДНК-вектора с замкнутыми концами имеют большое значение для эффективности системы. В некоторых случаях ДНК-векторы с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, доставляют с помощью магнитофекции с использованием магнитных полей для концентрирования частиц, содержащих нуклеиновую кислоту, в клетках-мишенях.

[00305] В некоторых случаях могут быть использованы химические системы доставки, например, с использованием наномерных комплексов, которые включают уплотнение отрицательно заряженной нуклеиновой кислоты поликатионными наномерными частицами, в составе катионной липосомы/мицеллы или катионных полимеров. Катионные липиды, используемые в указанном способе доставки, включают, но не ограничиваются перечисленными, моновалентные катионные липиды, поливалентные катионные липиды, гуанидин-содержащие соединения, соединения производных холестерина, катионные полимеры (например, полиэтиленмин, поли-L-лизин, протамин, другие катионные полимеры) и гибриды липид-полимер.

А. Экзосомы:

[00306] Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, доставляют упакованными в экзосоме. Экзосомы представляют собой небольшие мембранные везикулы эндоцитарного происхождения, которые высвобождаются во внеклеточную среду после слияния мультивезикулярных телец с плазматической мембраной. Их поверхность состоит из липидного бислоя клеточной мембраны донорной клетки, они содержат цитозоль из клетки, которая продуцировала экзосому, и экспонируют на поверхности мембранные белки родительской клетки. Экзосомы продуцируются различными типами клеток, в том числе эпителиальными клетками, В- и Т-лимфоцитами, тучными клетками (MC), а также дендритными клетками (DC). Согласно некоторым вариантам реализации для применения предусмотрены экзосомы с диаметром от 10 нм до 1 мкм, от 20 нм до 500 нм, от 30 нм до 250 нм, от 50 до 100 нм. Экзосомы могут быть выделены для доставки в целевые клетки либо с использованием их донорных клеток, либо путем введения в них конкретных нуклеиновых кислот. Для получения экзосом, содержащих бескапсидные ААВ-векторы согласно настоящему изобретению, могут быть использованы различные подходы, известные в данной области техники.

В. Микрочастицы/наночастицы:

[00307] Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и рапамицин или аналог рапамицина, описанные в настоящем документе, доставляют с помощью липидной наночастицы. Обычно

липидные наночастицы содержат ионизируемый аминокислотный липид (например, гептатриаконтан-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат, DLin-MC3-DMA, фосфатидилхолин (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин, DSPC), холестерин и липид оболочки (полиэтиленгликоль-димиристоилглицерин, ПЭГ-ДМГ), например, как описано Tam et al. (2013). Advances in Lipid Nanoparticles for siRNA delivery. Pharmaceuticals 5(3): 498-507. Согласно некоторым вариантам реализации липидная наночастица имеет средний диаметр от примерно 10 до примерно 1000 нм. Согласно некоторым вариантам реализации липидная наночастица имеет диаметр менее 300 нм. Согласно некоторым вариантам реализации липидная наночастица имеет диаметр от примерно 10 до примерно 300 нм. Согласно некоторым вариантам реализации липидная наночастица имеет диаметр менее 200 нм. Согласно некоторым вариантам реализации липидная наночастица имеет диаметр от примерно 25 до примерно 200 нм. Согласно некоторым другим вариантам реализации липидные частицы, содержащие терапевтическую нуклеиновую кислоту и/или иммуносупрессор, как правило, имеют средний диаметр от примерно 20 нм до примерно 100 нм, от 30 нм до примерно 150 нм, от примерно 40 нм до примерно 150 нм, от примерно 50 нм до примерно 150 нм, от примерно 60 нм до примерно 130 нм, от примерно 70 нм до примерно 110 нм, от примерно 70 нм до примерно 100 нм, от примерно 80 нм до примерно 100 нм, от примерно 90 нм до примерно 100 нм, от примерно 70 до примерно 90 нм, от примерно 80 нм до примерно 90 нм, от примерно 70 нм до примерно 80 нм или примерно 30 нм, 35 нм, 40 нм, 45 нм, 50 нм, 55 нм, 60 нм, 65 нм, 70 нм, 75 нм, 80 нм, 85 нм, 90 нм, 95 нм, 100 нм, 105 нм, 110 нм, 115 нм, 120 нм, 125 нм, 130 нм, 135 нм, 140 нм, 145 нм или 150 нм, чтобы обеспечить эффективную доставку. Липидные частицы, содержащие нуклеиновую кислоту, и способ их получения раскрыты, например, в РСТ/US18/50042, публикациях патентов США №№ 20040142025 и 20070042031, раскрытия которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Согласно некоторым вариантам реализации препарат липидных наночастиц (например, композиция, содержащая множество липидных наночастиц) имеет распределение по размерам, в котором средний размер (например, диаметр) составляет от примерно 70 нм до примерно 200 нм, и более типично средний размер составляет примерно 100 нм или менее.

[00308] В соответствии с некоторыми вариантами реализации жидкая фармацевтическая композиция, содержащая нуклеиновую кислоту (например, терапевтическую нуклеиновую кислоту, нуклеиновую кислоту, используемую для исследовательских целей) и/или ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) согласно настоящему изобретению, может быть изготовлена в виде состава липидных частиц. Согласно некоторым вариантам реализации липидная частица, содержащая нуклеиновую кислоту, может быть образована из катионного липида. Согласно некоторым другим вариантам реализации липидная частица, содержащая нуклеиновую кислоту, может быть образована из некатионного липида. Согласно предпочтительному варианту реализации липидная частица согласно настоящему изобретению представляет собой липидную частицу, содержащую нуклеиновую кислоту, которая образована из катионного липида, содержащего нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, состоящей из мРНК, антисмысловой РНК и олигонуклеотида, рибозимов, аптамера, интерферирующих РНК (РНКи), дцРНК-субстрата Dicer, короткой шпилечной РНК (кшРНК), асимметричной интерферирующей РНК (аиРНК), микроРНК (миРНК), миникольца ДНК, минигена, вирусной ДНК (например, генома лентивируса или ААВ) или невирусных синтетических ДНК-векторов, линейной дуплексной ДНК с замкнутыми концами (зкДНК/CELiD), плазмид, бакмид, ДНК-векторов doggybone

(dbDNATM), минималистичного вектора для иммунологически определенной экспрессии гена (MIDGE), невирусного ДНК-вектора с минимальной цепью (линейный, ковалентно замкнутый ДНК-вектор) или гантелеобразного минимального ДНК-вектора («гантелеобразной ДНК»).

5 [00309] Для доставки ДНК-вектора с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, могут быть использованы различные липидные наночастицы, известные в данной области техники. Например, различные способы доставки с использованием липидных наночастиц описаны в патентах США №№ 9404127, 9006417 и 9518272.

10 [00310] Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, доставляют с помощью наночастицы золота. Обычно нуклеиновая кислота может быть ковалентно связана с наночастицей золота или нековалентно связана с наночастицей
15 золота (например, связана заряд-зарядным взаимодействием), например, как описано Ding et al. (2014). Gold Nanoparticles for Nucleic Acid Delivery. Mol. Ther. 22(6); 1075-1083. Согласно некоторым вариантам реализации конъюгаты наночастицы золота с нуклеиновой кислотой получают с использованием способов, описанных, например, в патенте США № 6812334.

20 С. Конъюгаты

[00311] Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, как раскрыто в настоящем документе, конъюгированы (например, ковалентно связаны) с
25 агентом, который увеличивает поглощение клетками. «Агент, который увеличивает поглощение клетками» представляет собой молекулу, которая облегчает транспорт нуклеиновой кислоты через липидную мембрану. Например, нуклеиновая кислота может быть конъюгирована с липофильным соединением (например, холестерином, токоферолом и т.д.), проникающим в клетки пептидом (СРР) (например, пенетратинном,
30 ТАТ, Syn1В и т.д.) и полиаминами (например, спермином). Дополнительные примеры агентов, которые увеличивают поглощение клетками, раскрыты, например, в Winkler (2013). Oligonucleotide conjugates for therapeutic applications. Ther. Deliv. 4(7); 791-809.

[00312] Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа
35 (например, врожденного иммунного ответа), описанных в настоящем документе, как раскрыто в настоящем документе, конъюгируют с полимером (например, полимерной молекулой) или молекулой фолата (например, молекулой фолиевой кислоты). В целом, доставка нуклеиновых кислот, конъюгированных с полимерами, известна в данной области техники, например, описана в WO 2000/34343 и WO 2008/022309. Согласно
40 некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор, раскрытый в настоящем документе, конъюгирован с полиамидным полимером, например, согласно описанию в патенте США №8987377. Согласно некоторым вариантам реализации нуклеиновая кислота, описанная в настоящем раскрытии, конъюгирована с молекулой фолиевой кислоты согласно описанию в патенте США №8507455.

45 [00313] Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и рапамицин или аналог рапамицина, описанные в настоящем документе, как раскрыто в настоящем документе, конъюгируют с углеводом, например, как описано в патенте США №8450467.

[00314] Согласно некоторым вариантам реализации липидные наночастицы могут быть конъюгированы с другими группами для предотвращения агрегации. Такие липидные конъюгаты включают, но не ограничиваются перечисленными, конъюгаты ПЭГ-липид, такие как, например, ПЭГ, связанный с диалкилоксипропилами (например, конъюгаты ПЭГ-ДАА), ПЭГ, связанный с диацилглицеринами (например, конъюгаты ПЭГ-ДАГ), ПЭГ, связанный с холестерином, ПЭГ, связанный с фосфатидилэтаноламинами, и ПЭГ, конъюгированный с церамидами (см., например, патент США № 5885613), катионные липиды-ПЭГ, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид (например, конъюгаты POZ-ДАА; см., например, предварительную заявку США № 61/294828, поданную 13 января 2010 г., и предварительную заявку США № 61/295140, поданную 14 января 2010 г.), полиамидные олигомеры (например, конъюгаты АТТА-липид) и их смеси. Дополнительные примеры конъюгатов POZ-липид описаны в публикации РСТ № WO 2010/006282. ПЭГ или POZ могут быть конъюгированы непосредственно с липидом или могут быть связаны с липидом за счет линкерной группы. Может быть использована любая линкерная группа, подходящая для связывания ПЭГ или POZ с липидом, включая, например, не содержащие сложного эфира линкерные группы и содержащие сложный эфир линкерные группы. Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации применяют линкерные группы, не содержащие сложного эфира, такие как амиды или карбаматы. Раскрытия каждого из упомянутых выше патентных документов полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

D. Нанокapsула

[00315] В качестве альтернативы, могут быть использованы нанокapsульные составы ДНК-вектора с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и рапамицина или аналога рапамицина, описанных в настоящем документе, как раскрыто в настоящем документе. Обычно нанокapsулы могут захватывать вещества стабильным и воспроизводимым образом. Чтобы избежать побочных эффектов, обусловленных внутриклеточной перегрузкой полимерами, такие ультрадисперсные частицы (размером около 0,1 мкм) следует конструировать с использованием полимеров, способных разлагаться *in vivo*. Предусмотрено применение биоразлагаемых полиалкил-цианоакрилатных наночастиц, которые удовлетворяют таким требованиям.

E. Липосомы

[00316] ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанные в настоящем документе, могут быть добавлены к липосомам для доставки в клетку или орган-мишень у субъекта. Липосомы представляют собой везикулы, которые имеют по меньшей мере один липидный бислой. Липосомы, как правило, используются в качестве носителей для доставки лекарственных/терапевтических средств в контексте фармацевтической разработки. Они работают за счет слияния с клеточной мембраной и перегруппировки ее липидной структуры для доставки лекарственного средства или активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Липосомальные композиции для такой доставки состоят из фосфолипидов, в частности, соединений, содержащих фосфатидилхолиновую группу, однако указанные композиции также могут включать другие липиды.

[00317] Изготовление и применение липосом в целом известно специалистам в данной области техники. Были разработаны липосомы с улучшенной стабильностью в сыворотке и временем полужизни в кровотоке (патент США № 5741516). Кроме того, были описаны различные способы получения липосом и липосомоподобных препаратов

в качестве потенциальных носителей лекарственных средств (патенты США №5567434; 5552157; 5565213; 5738868 и 5795587).

Е. Примерные композиции липосом и липидных наночастиц (ЛНЧ)

[00318] ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанные в настоящем документе, могут быть добавлены к липосомам для доставки в клетку, например, клетку, в которой требуется экспрессия трансгена. Липосомы представляют собой везикулы, которые имеют по меньшей мере один липидный бислой. Липосомы, как правило, используют в качестве носителей для доставки лекарственных/терапевтических средств в контексте фармацевтической разработки. Они работают за счет слияния с клеточной мембраной и перегруппировки ее липидной структуры для доставки лекарственного средства или активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Липосомальные композиции для такой доставки состоят из фосфолипидов, в частности, соединений, содержащих фосфатидилхолиновую группу, однако указанные композиции также могут включать другие липиды.

[00319] Липидные наночастицы (ЛНЧ), содержащие зкДНК, раскрыты в международной заявке PCT/US2018/050042, поданной 7 сентября 2018 г., и международной заявке PCT/US2018/064242, поданной 6 декабря 2018 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки, и предусмотрены для применения в способах и композициях, раскрытых в настоящем документе.

[00320] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, который включает одно или более соединений с функциональной группой полиэтиленгликоля (ПЭГ) (так называемых «пегилированных соединений»), которые могут уменьшать иммуногенность/антигенность соединения (соединений), обеспечивать их гидрофильность и гидрофобность, а также уменьшать частоту дозирования. В других случаях, липосомальный состав просто включает полимер полиэтиленгликоля (ПЭГ) в качестве дополнительного компонента. В таких аспектах молекулярная масса ПЭГ или функциональной группы ПЭГ может составлять от 62 Да до примерно 5000 Да.

[00321] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, который доставит АФИ с профилем пролонгированного или контролируемого высвобождения на протяжении периода времени от нескольких часов до недель. Согласно некоторым родственным аспектам липосомальный состав может содержать водные камеры, которые ограничены липидными бислоями. Согласно другим родственным аспектам липосомальный состав инкапсулирует АФИ с компонентами, которые претерпевают физический переход при повышенной температуре, который высвобождает АФИ в течение периода от нескольких часов до недель.

[00322] Согласно некоторым аспектам липосомальный состав содержит сфингомиелин и один или более липидов, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым аспектам липосомальный состав содержит оптисомы.

[00323] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, который включает один или более липидов, выбранных из: натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина, (дистеароил-sn-глицерофосфоэтаноламина), MPEG (метоксиполиэтиленгликоль)-конъюгированного липида, HSPC (гидрогенизированного соевого фосфатидилхолина); ПЭГ (полиэтиленгликоля); DSPE (дистеароил-sn-глицерофосфоэтаноламина); DSPC (дистеароилфосфатидилхолина); DOPC

(диолеоилфосфатидилхолина); DPPG (дипальмитоилфосфатидилглицерина); EPC (яичного фосфатидилхолина); DOPS (диолеоилфосфатидилсерина); POPC (пальмитоилолеоилфосфатидилхолина); SM (сфингомиелина); MPEG (метоксиполиэтиленгликоля); DMPC (димиристоилфосфатидилхолина); DMPG (димиристоилфосфатидилглицерина); DSPG (дистеароилфосфатидилглицерина); DEPC (диэрукоилфосфатидилхолина); DOPE (диолеоил-sn-глицерофосфоэтаноламина), сульфата холестерина (CS), дипальмитоилфосфатидилглицерина (DPPG), DOPC (диолеоил-sn-глицерофосфатидилхолина) или любой их комбинации.

[00324] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий фосфолипид, холестерин и пегилированный липид в молярном соотношении 56:38:5. Согласно некоторым аспектам общее содержание липидов в липосомальном составе составляет 2-16 мг/мл. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий липид, содержащий фосфатидилхолиновую функциональную группу, липид, содержащий этаноламиную функциональную группу, и пегилированный липид. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий липид, содержащий фосфатидилхолиновую функциональную группу, липид, содержащий этаноламиную функциональную группу, и пегилированный липид, в молярном соотношении 3:0,015:2, соответственно. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий липид, содержащий фосфатидилхолиновую функциональную группу, холестерин и пегилированный липид. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий липид, содержащий фосфатидилхолиновую функциональную группу, и холестерин. Согласно некоторым аспектам пегилированный липид представляет собой ПЭГ-2000-DSPE. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий DPPG, соевый ФХ, липидный конъюгат MPEG-DSPE и холестерин.

[00325] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий один или более липидов, содержащих фосфатидилхолиновую функциональную группу, и один или более липидов, содержащих этаноламиную функциональную группу. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, содержащий одно или более из: липидов, содержащих фосфатидилхолиновую функциональную группу, липидов, содержащих этаноламиную функциональную группу, и стерина, например, холестерина. Согласно некоторым аспектам липосомальный состав содержит DOPC/DEPC; и DOPE.

[00326] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, дополнительно содержащий одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, например, сахарозу и/или глицин.

[00327] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав с униламеллярной или мультламеллярной структурой. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, который содержит мультивезикулярные частицы и/или частицы на основе пены. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, относительный размер которого больше, чем у обычных наночастиц, и составляет примерно от 150 до 250 нм. Согласно некоторым аспектам липосомальный состав представляет собой лиофилизированный порошок.

[00328] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, который получают и нагружают зкДНК-векторами, раскрытыми

или описанными в настоящем документе, путем добавления слабого основания к смеси, содержащей выделенную зкДНК вне липосомы. Такое добавление повышает значение рН вне липосом приблизительно до 7,3 и стимулирует вход АФИ в липосому. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, имеющий

5 кислый рН внутри липосомы. В таких случаях значение рН внутри липосом может составлять 4-6,9 и более предпочтительно рН 6,5. Согласно другим аспектам настоящего раскрытия предложен липосомальный состав, полученный с применением технологии внутрилипосомальной стабилизации лекарственных средств. В таких случаях используют

10 захватывающие агенты, например, полифосфат или октасульфат сахарозы.

[00329] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложена липидная наночастица, содержащая ДНК-вектор, включая зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, и ионизируемый липид. Например, состав липидных наночастиц, который получают и нагружают зкДНК, полученной с помощью способа, раскрытого в

15 международной заявке РСТ/US2018/050042, поданной 7 сентября 2018 г., которая включена в настоящий документ. Это можно осуществлять путем интенсивного смешивания этанольных растворов липидов с водным раствором зкДНК при низком рН, при котором происходит протонирование ионизируемого липида и обеспечиваются благоприятные энергетические характеристики для ассоциации зкДНК/липиды и

20 нуклеации частиц. Частицы могут быть дополнительно стабилизированы путем разбавления водой и удаления органического растворителя. Частицы могут быть сконцентрированы до целевого уровня.

[00330] Обычно липидные частицы получают при соотношении общего количества липида и зкДНК (массовом или весовом) от примерно 10:1 до 30:1. Согласно некоторым

25 вариантам реализации соотношение липида и зкДНК (массовое соотношение; отношение масс./масс.) может находиться в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 25:1, от примерно 10:1 до примерно 14:1, от примерно 3:1 до примерно 15:1, от примерно 4:1 до примерно 10:1, от примерно 5:1 до примерно 9:1 или от примерно 6:1 до примерно 9:1. В соответствии с некоторыми вариантами реализации любого из аспектов или

30 вариантами реализации в настоящем документе композиция имеет соотношение общего количества липида и зкДНК примерно 15:1. В соответствии с некоторыми вариантами реализации любого из аспектов или вариантами реализации в настоящем документе композиция имеет соотношение общего количества липида и зкДНК примерно 30:1. В соответствии с некоторыми вариантами реализации любого из аспектов или вариантами реализации в настоящем документе композиция имеет соотношение общего количества липида и зкДНК примерно 40:1. В соответствии с некоторыми вариантами реализации любого из аспектов или вариантами реализации в настоящем документе композиция имеет соотношение общего количества липида и зкДНК примерно 50:1. Количества липидов и зкДНК могут быть скорректированы, чтобы обеспечить целевое соотношение

35 N/P, например, соотношение N/P, равное 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или выше. Обычно общее содержание липидов в составе липидных частиц может быть в диапазоне от примерно 5 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

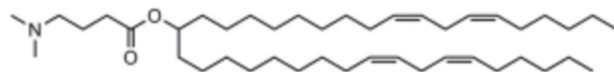
40

[00331] Ионизируемый липид, как правило, применяют для конденсации груза нуклеиновой кислоты, например, зкДНК, при низком рН, и для стимуляции ассоциации

45 мембран и их фузогенности. Обычно ионизируемые липиды представляют собой липиды, содержащие по меньшей мере одну аминогруппу, которая положительно заряжена или становится протонированной в кислых условиях, например, при рН 6,5 или ниже. В настоящем документе ионизируемые липиды также называют катионными липидами.

[00332] Примерные ионизируемые липиды описаны в международных РСТ публикациях патентов WO2015/095340, WO2015/199952, WO2018/011633, WO2017/049245, WO2015/061467, WO2012/040184, WO2012/000104, WO2015/074085, WO2016/081029, WO2017/004143, WO2017/075531, WO2017/117528, WO2011/022460, WO2013/148541, WO2013/116126, WO2011/153120, WO2012/044638, WO2012/054365, WO2011/090965, WO2013/016058, WO2012/162210, WO2008/042973, WO2010/129709, WO2010/144740, WO2012/099755, WO2013/049328, WO2013/086322, WO2013/086373, WO2011/071860, WO2009/132131, WO2010/048536, WO2010/088537, WO2010/054401, WO2010/054406, WO2010/054405, WO2010/054384, WO2012/016184, WO2009/086558, WO2010/042877, WO2011/000106, WO2011/000107, WO2005/120152, WO2011/141705, WO2013/126803, WO2006/007712, WO2011/038160, WO2005/121348, WO2011/066651, WO2009/127060, WO2011/141704, WO2006/069782, WO2012/031043, WO2013/006825, WO2013/033563, WO2013/089151, WO2017/099823, WO2015/095346 и WO2013/086354, и публикациях патентов США US2016/0311759, US2015/0376115, US2016/0151284, US2017/0210697, US2015/0140070, US2013/0178541, US2013/0303587, US2015/0141678, US2015/0239926, US2016/0376224, US2017/0119904, US2012/0149894, US2015/0057373, US2013/0090372, US2013/0274523, US2013/0274504, US2013/0274504, US2009/0023673, US2012/0128760, US2010/0324120, US2014/0200257, US2015/0203446, US2018/0005363, US2014/0308304, US2013/0338210, US2012/0101148, US2012/0027796, US2012/0058144, US2013/0323269, US2011/0117125, US2011/0256175, US2012/0202871, US2011/0076335, US2006/0083780, US2013/0123338, US2015/0064242, US2006/0051405, US2013/0065939, US2006/0008910, US2003/0022649, US2010/0130588, US2013/0116307, US2010/0062967, US2013/0202684, US2014/0141070, US2014/0255472, US2014/0039032, US2018/0028664, US2016/0317458 и US2013/0195920, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00333] Согласно некоторым вариантам реализации ионизируемый липид представляет собой MC3 (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино) бутаноат (DLin-MC3-DMA или MC3), имеющий следующую структуру:



DLin-M-C3-DMA ("MC3")

[00334] Липид DLin-MC3-DMA описан в работе Jayaraman et al., Angew. Chem. Int. Ed Engl. (2012), 51(34): 8529-8533, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00335] Согласно некоторым вариантам реализации ионизируемый липид представляет собой липид ATX-002, описанный в WO 2015/074085, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00336] Согласно некоторым вариантам реализации ионизируемый липид представляет собой (13Z,16Z)-N,N-диметил-3-нонилдокоза-13,16-диен-1-амин (Соединение 32), описанный в WO 2012/040184, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00337] Согласно некоторым вариантам реализации ионизируемый липид представляет собой Соединение 6 или Соединение 22, описанные в WO 2015/199952, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00338] Без ограничений, ионизируемый липид может составлять 20-90% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Например, молярное содержание ионизируемого липида может составлять 20-70% (мол.), 30-60%

(мол.) или 40-50% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Согласно некоторым вариантам реализации ионизируемый липид составляет от примерно 50 мол. % до примерно 90 мол. %, от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице.

5 [00339] Согласно некоторым аспектам липидная наночастица может дополнительно содержать неcatiонный липид. Неионные липиды включают амфипатические липиды, нейтральные липиды и анионные липиды. Соответственно, неcatiонный липид может представлять собой нейтральный незаряженный, цвиттерионный или анионный липид. Неcatiонные липиды, как правило, применяют для усиления фузогенности.

10 [00340] Примерные неcatiонные липиды, предусмотренные для применения в способах и композициях, содержащих ДНК-вектор, включая зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, описаны в международной заявке PCT/US 2018/050042, поданной 7 сентября 2018 г., и PCT/US 2018/064242, поданной 6 декабря 2018 г., которые полностью включены в настоящий документ.

15 [00341] Примерные неcatiонные липиды описаны в публикации международной заявки WO 2017/099823 и публикации патента США US 2018/0028664, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00342] Неcatiонный липид может составлять 0-30% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Например, содержание неcatiонного
20 липида составляет 5-20% (мол.) или 10-15% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Согласно различным вариантам реализации молярное соотношение ионизируемого липида и нейтрального липида колеблется от примерно 2:1 до примерно 8:1.

[00343] Согласно некоторым вариантам реализации липидные наночастицы не
25 содержат каких-либо фосфолипидов. Согласно некоторым аспектам липидная наночастица может дополнительно содержать компонент, такой как стерин, для обеспечения целостности мембраны.

[00344] Один примерный стерин, который подходит для применения в липидной наночастице, представляет собой холестерин и его производные. Примерные
30 производные холестерина описаны в международной заявке WO 2009/127060 и публикации патента США US 2010/0130588, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00345] Компонент, обеспечивающий целостность мембраны, такой как стерин, может составлять 0-50% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в
35 липидной наночастице. Согласно некоторым вариантам реализации такой компонент составляет 20-50% (мол.) 30-40% (мол.) от общего содержания липидов в липидной наночастице.

[00346] Согласно некоторым аспектам липидная наночастица может дополнительно содержать полиэтиленгликоль (ПЭГ) или молекулу конъюгированного липида. Обычно
40 их используют для ингибирования агрегации липидных наночастиц и/или для обеспечения стерической стабилизации. Примерные конъюгированные липиды включают, но не ограничиваются перечисленными, конъюгаты ПЭГ-липид, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид), конъюгаты катионная группа-полимер-липид (CPL) и их смеси. Согласно
45 некоторым вариантам реализации молекула конъюгированного липида представляет собой конъюгат ПЭГ-липид, например, метоксиполиэтиленгликоль-конъюгированный липид. Примерные конъюгаты ПЭГ-липид включают, но не ограничиваются перечисленными, ПЭГ-диацилглицерин (ДАГ) (такой как 1-

(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (ПЭГ-ДМГ)), ПЭГ-диалкилоксипропил (ДАА), ПЭГ-фосфолипид, ПЭГ-церамид (Cer), пегилированный фосфатидилэтаноламин (ПЭГ-ФЭ), ПЭГ-сукцинатдиацилглицерин (PEGS-DAG) (такой как 4-О-(2',3'-ди(тетрадеcanoилокси)пропил-1-О)-(w-метокси(полиэтокси)этил) бутандиоат (PEG-S-DMG)), ПЭГ-диалкоксипропилкарбам, натриевая соль N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина или их смесь. Дополнительные примерные конъюгаты ПЭГ-липид описаны, например, в US 5885613, US 6287591, US 2003/0077829, US 2003/0077829, US 2005/0175682, US 2008/0020058, US 2011/0117125, US 2010/0130588, US 2016/0376224 и US 2017/0119904, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00347] Согласно некоторым вариантам реализации ПЭГ-липид представляет собой соединение, раскрытое в US 2018/0028664, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00348] Согласно некоторым вариантам реализации ПЭГ-липид раскрыт в US20150376115 или в US 2016/0376224, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00349] Конъюгат ПЭГ-ДАА может представлять собой, например, ПЭГ-дилаурилоксипропил, ПЭГ-димиристилоксипропил, ПЭГ-дипальмитилоксипропил или ПЭГ-дистеарилоксипропил. ПЭГ-липид может представлять собой одно или более из ПЭГ-ДМГ, ПЭГ-дилаурилглицерина, ПЭГ-дипальмитоилглицерина, ПЭГ-дистерилглицерина, ПЭГ-дилаурилглицамида, ПЭГ-димиристилглицамида, ПЭГ-дипальмитоилглицамида, ПЭГ-дистерилглицамида, ПЭГ-холестерина (1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамидо-3',6'-диоксаоктанил]карбамоил-[омега]-метилполиэтиленгликоль, ПЭГ-DMB (простой эфир 3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполиэтиленгликоля) и 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метоксиполиэтиленгликоль-2000]. В некоторых примерах ПЭГ-липид может быть выбран из группы, состоящей из ПЭГ-ДМГ, 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метоксиполиэтиленгликоля-2000].

[00350] Липиды, конъюгированные с молекулой, отличной от ПЭГ, также могут быть использованы вместо ПЭГ-липида. Например, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид) и конъюгаты катионная группа-полимер-липид (CPL) могут использоваться вместо ПЭГ-липида или вместе с ним. Примерные конъюгированные липиды, т.е. ПЭГ-липиды, конъюгаты (POZ)-липид, конъюгаты АТТА-липид и катионный полимер-липиды, описаны в публикациях международных заявок на патент WO 1996/010392, WO 1998/051278, WO 2002/087541, WO 2005/026372, WO 2008/147438, WO 2009/086558, WO 2012/000104, WO 2017/117528, WO 2017/099823, WO 2015/199952, WO 2017/004143, WO 2015/095346, WO 2012/000104, WO 2012/000104 и WO 2010/006282, публикациях заявок на патент США US 2003/0077829, US 2005/0175682, US 2008/0020058, US 2011/0117125, US 2013/0303587, US 2018/0028664, US 2015/0376115, US 2016/0376224, US 2016/0317458, US 2013/0303587, US 2013/0303587 и US 20110123453, и патентах США US 5885613, US 6287591, US 6320017 и US 6586559, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00351] Согласно некоторым вариантам реализации одно или более дополнительных соединений могут представлять собой терапевтический агент. Терапевтический агент может быть выбран из любого класса, подходящего для применения в терапевтических целях. Другими словами, терапевтический агент может быть выбран из любого класса,

подходящего для применения в терапевтических целях. Другими словами, терапевтический агент может быть выбран в соответствии с терапевтической целью и целевым биологическим действием. Например, если зкДНК в ЛНЧ можно применять для лечения рака, дополнительное соединение может представлять собой

5 противораковый агент (например, химиотерапевтический агент, нацеленную противораковую терапию (включая, но не ограничиваясь перечисленными, малую молекулу, антитело или конъюгат антитела с лекарственным средством). Согласно другому примеру, если ЛНЧ, содержащую зкДНК, можно применять для лечения инфекции, дополнительное соединение может представлять собой антимикробный
10 агент (например, антибиотик или противовирусное соединение). Согласно еще одному примеру, если ЛНЧ, содержащую зкДНК, можно применять для лечения иммунного заболевания или нарушения, дополнительное соединение может представлять собой соединение, которое модулирует иммунный ответ (например, иммуносупрессор, иммуностимулирующее соединение или соединение, модулирующее один или более
15 конкретных иммунных путей). Согласно некоторым вариантам реализации в композициях и способах согласно настоящему изобретению можно применять другие смеси различных липидных наночастиц, содержащих другие соединения, такие как зкДНК, кодирующая другой белок или другое соединение, такое как терапевтическое средство.

20 [00352] Согласно некоторым вариантам реализации дополнительное соединение представляет собой иммуномодулирующий агент. Например, дополнительное соединение представляет собой иммуносупрессор. Согласно некоторым вариантам реализации дополнительное соединение представляет собой иммуностимулирующий агент.

[00353] В настоящем документе также предложена фармацевтическая композиция,
25 содержащая инкапсулированный в липидную наночастицу зкДНК-вектор и рапамицин или аналог рапамицина, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В настоящем документе также предложена фармацевтическая композиция, содержащая инкапсулированный в липидную наночастицу зкДНК-вектор и фармацевтически приемлемый носитель или
30 вспомогательное вещество, причем указанный рапамицин или аналог рапамицина совместно вводят субъекту в другой композиции, как описано в настоящем документе.

[00354] Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения предложен состав липидных наночастиц, дополнительно содержащий одно или более фармацевтических
35 вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам реализации состав липидных наночастиц дополнительно содержит сахарозу, Tris, трегалозу и/или глицин.

[00355] ДНК-вектор с замкнутыми концами, включая зкДНК-вектор, и необязательно один или более ингибиторов иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанные в настоящем документе, могут образовывать комплексы с липидной частью (portion) частицы или могут быть инкапсулированы в липидной части (position)
40 липидной наночастицы. Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор, включая зкДНК-вектор, описанный в настоящем документе, может быть полностью инкапсулирован в липидной части липидной наночастицы, что защищает его от разрушения нуклеазой, например, в водном растворе. Согласно некоторым вариантам реализации ДНК-вектор в липидной наночастице, включая зкДНК-вектор, описанный
45 в настоящем документе, не разрушается в значительной степени после воздействия на липидную наночастицу нуклеазы при 37°C в течение по меньшей мере примерно 20, 30, 45 или 60 минут. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК в липидной наночастице существенно не разрушается после инкубации указанной частицы в

сыворотке при 37°C в течение по меньшей мере примерно 30, 45 или 60 минут или по меньшей мере примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 или 36 часов.

[00356] Согласно определенным вариантам реализации липидные наночастицы по существу нетоксичны для субъекта, например, млекопитающего, такого как человек. Согласно некоторым аспектам состав липидных наночастиц представляет собой лиофилизированный порошок.

[00357] Согласно некоторым вариантам реализации липидные наночастицы представляют собой частицы с твердой сердцевиной, которые имеют по меньшей мере один липидный бислой. Согласно другим вариантам реализации липидные наночастицы имеют небислойную структуру, т.е. имеют неламеллярную (т.е. небислойную) морфологию. Без ограничений, небислойная морфология может включать, например, трехмерные трубки, стержни, частицы кубической симметрии и т.д. Например, морфологию липидных наночастиц (ламеллярных в сравнении с неламеллярными) можно легко оценить и охарактеризовать с использованием, например, анализа методом «крио-ТЭМ» (криотрансмиссионная электронная микроскопия), как описано в US2010/0130588, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00358] Согласно некоторым другим вариантам реализации липидные наночастицы, имеющие неламеллярную морфологию, являются электронно-плотными. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложена липидная наночастица, которая является либо униламеллярной, либо мультиламеллярной по структуре. Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия предложен состав липидных наночастиц, который содержит мультивезикулярные частицы и/или частицы на основе пены.

Контролируя композицию и концентрацию липидных компонентов, можно контролировать скорость, с которой липидный конъюгат высвобождается из липидной частицы, и, в свою очередь, скорость, с которой липидная наночастица становится фузогенной. Кроме того, другие переменные, включая, например, pH, температуру или ионную силу, можно применять для изменения и/или контроля скорости, с которой липидная наночастица становится фузогенной. Другие способы, которые можно применять для контроля скорости, с которой указанная липидная наночастица становится фузогенной, будут понятны обычным специалистам в данной области техники после ознакомления с указанным описанием. Также будет понятно, что размер липидных частиц можно контролировать путем контроля композиции и концентрации липидного конъюгата. рКа катионных липидов в составах может быть сопоставлена с эффективностью ЛНЧ для доставки нуклеиновых кислот (см. Jayaraman et al, Angewandte Chemie, International Edition (2012), 51(34), 8529-8533; Semple et al., Nature Biotechnology 28, 172-176 (2010), обе работы полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Предпочтительный диапазон рКа составляет от ~5 до ~7. рКа каждого катионного липида в липидных наночастицах может быть определена с использованием анализа, основанного на флуоресценции 2-(п-толуидино)-6-нафталинсульфоновой кислоты (TNS).

VI. Ингибиторы иммунного ответа

[00359] В настоящем документе предложены ингибиторы иммунного ответа. В соответствии с вариантами реализации ингибиторы иммунного ответа представляют собой ингибиторы врожденного иммунного ответа.

Рапамицин или аналоги рапамицина

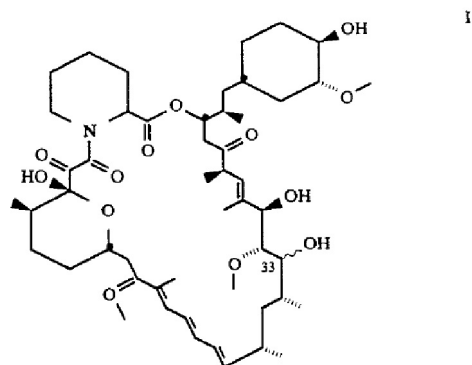
[00360] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены

невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-вектор), вводимые в сочетании с рапамицином или аналогами рапамицина. Согласно некоторым вариантам реализации рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве в синтетическом наноносителе, как описано в WO 2016/073799. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор также присутствует в том же наноносителе.

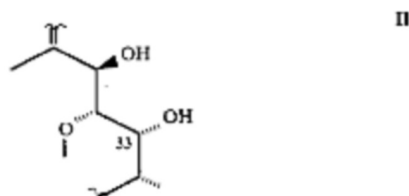
[00361] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина вводят субъекту совместно с зкДНК-вектором. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, зкДНК-вектор и рапамицин или аналог рапамицина вводят совместно в одном составе. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенной концентрации в синтетическом наноносителе, как описано в WO 2016/073799. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор также присутствует в том же наноносителе. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор, изготовленный в виде состава с липидной наночастицей, также присутствует в том же наноносителе.

[00362] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой любой из аналогов рапамицина, известных в данной области техники, такой как любой из аналогов рапамицина, описанных в патенте США 5138051 или WO 2017/040341, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

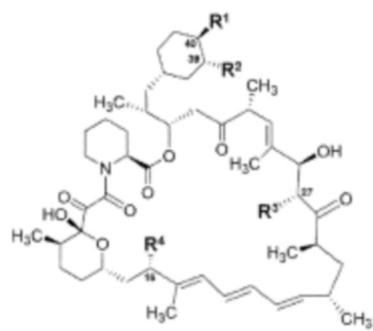
[00363] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы I, показанное ниже:



[00364] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы II, в котором конфигурация заместителей на С-33 Формулы I представляет собой R-конфигурацию, как показано ниже:

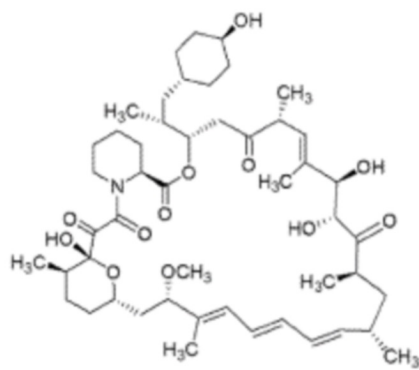


[00365] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы III, как показано ниже:

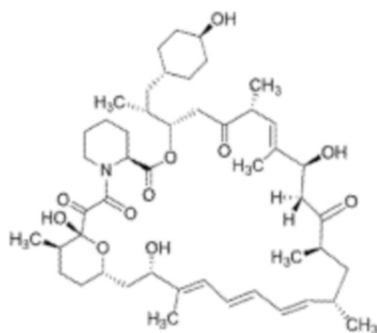


или его фармацевтически приемлемая соль, где: R^1 представляет собой OH или OCH_3 , R^2 представляет собой H или F, R^3 представляет собой H, OH или OCH_3 ; и R^4 представляет собой OH или OCH_3 .

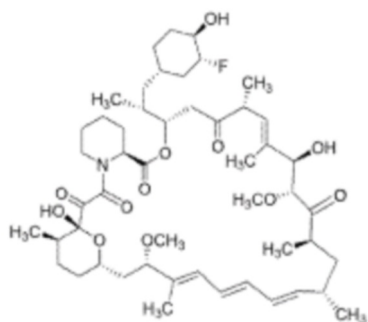
[00366] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы III в чистой хиральной форме в виде одного диастереомера Формулы IV, как показано ниже:



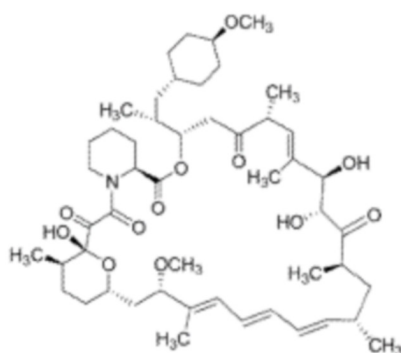
[00367] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы III в чистой хиральной форме в виде одного диастереомера Формулы V, как показано ниже:



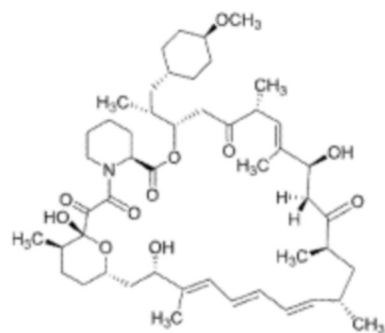
[00368] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы III в чистой хиральной форме в виде одного диастереомера Формулы VI, как показано ниже:



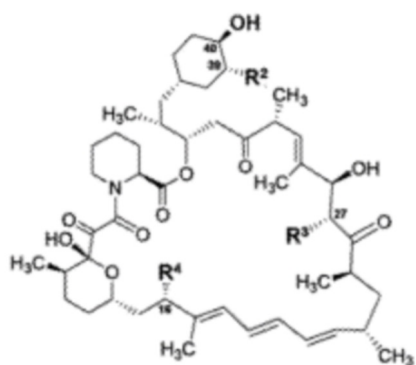
[00369] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы III в чистой хиральной форме в виде одного диастереомера Формулы VII, как показано ниже:



[00370] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы III в чистой хиральной форме в виде одного диастереомера Формулы VIII, как показано ниже:



[00371] Согласно некоторым вариантам реализации аналог рапамицина представляет собой соединение Формулы IX, как показано ниже:



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или F, R^3 представляет собой OH или OCH_3 ; и R^4 представляет собой OCH_3 или OH. Согласно

определенным вариантам реализации R^4 представляет собой OCH_3 . Согласно определенным вариантам реализации R^4 представляет собой OCH_3 , R^2 представляет собой F и R^3 представляет собой OCH_3 . Согласно определенным вариантам реализации R^4 представляет собой OCH_3 , R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой OH .

Согласно определенным вариантам реализации R^2 представляет собой H , R_3 представляет собой H и R^4 представляет собой OH . Согласно различным вариантам реализации соединения Формулы IX представлены в виде рацемической смеси.

[00372] Соответственно, в некоторых вариантах реализации аналог рапамицина выбран из любой из Формул I-IX или их производного.

[00373] Согласно некоторым вариантам реализации рапамицин или аналог рапамицина доставляют или вводят с использованием синтетического наноносителя, как описано в WO 2016/073799, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки.

[00374] Как описано в WO 2016/073799, концентрация рапамицина в составе во время получения синтетического наноносителя, относительно предела растворимости рапамицина в указанном составе, может значительно влиять на способность полученных синтетических наноносителей индуцировать иммунную толерантность. Кроме того, характер диспергирования рапамицина в синтетических наноносителях может влиять на возможность осуществления первоначальной стерилизации путем фильтрации полученных синтетических наноносителей. Соответственно, в некоторых вариантах реализации, синтетические наноносители, созданные в условиях, которые приводят к концентрации рапамицина, превышающей его растворимость в полученной суспензии наноносителей, используют в композициях и способах, описанных в настоящем документе. Такие синтетические наноносители могут обеспечивать более продолжительную иммунную толерантность и могут быть первоначально стерилизованы путем фильтрации.

[00375] Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор вводят совместно с композицией, содержащей синтетические наноносители, содержащие материал гидрофобного полиэфирного носителя и рапамицин или аналог рапамицина, причем указанный рапамицин или аналог рапамицина присутствует в синтетических наноносителях в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее 50% (масс./масс.) в расчете на массу рапамицина или аналога рапамицина по отношению к массе материала гидрофобного полиэфирного носителя.

[00376] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, значения массы представляют собой рецептурные значения массы материалов, которые комбинируют во время изготовления синтетических наноносителей. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, значения массы представляют собой значения массы материалов в полученной композиции синтетического наноносителя.

[00377] Согласно некоторым вариантам реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее 45% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее

40% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее 35% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или

5 способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее 30% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее

10 25% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее 20% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее

15 15% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое составляет менее 10% (масс./масс.). Согласно одному варианту реализации любых из композиций или

20 способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в стабильном, перенасыщенном количестве, которое превышает 7% (масс./масс.).

[00378] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, материал гидрофобного полиэфирного носителя

25 содержит PLA, PLG, PLGA или поликапролактон. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, материал гидрофобного полиэфирного носителя дополнительно содержит PLA-ПЭГ, PLGA-ПЭГ или PCL-ПЭГ.

[00379] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, количество материала гидрофобного

30 полиэфирного носителя в синтетических наноносителях составляет 5-95% (масс./масс.) материала гидрофобного полиэфирного носителя/общее количество твердых веществ. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, количество материала гидрофобного

35 полиэфирного носителя в синтетических наноносителях составляет 60-95% (масс./масс.) материала гидрофобного полиэфирного носителя/общее количество твердых веществ.

[00380] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, синтетические наноносители дополнительно содержат неионное поверхностно-активное вещество со значением HLB менее или

40 равным 10. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, неионное поверхностно-активное вещество со значением HLB менее или равным 10 содержит сложный эфир сорбитана, алифатический спирт, сложный эфир алифатической кислоты, этоксилированный алифатический спирт, полуксамер, алифатическую кислоту, холестерин, производное холестерина или желчную

45 кислоту или соль. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, неионное поверхностно-активное вещество со значением HLB менее или равным 10 содержит SPAN 40, SPAN 20, олеиловый спирт, стеариловый спирт, изопропилпальмитат, моностеарат глицерина, BRIJ 52, BRIJ

93, плюроновую кислоту P-123, плюроновую кислоту L-31, пальмитиновую кислоту, додекановую кислоту, трипальмитат глицерина или трилинолеат глицерина. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, неионное поверхностно-активное вещество со значением HLB

5 менее или равным 10 представляет собой SPAN 40.

[00381] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, неионное поверхностно-активное вещество со значением HLB менее или равным 10 инкапсулировано в синтетических наноносителях, присутствует на поверхности синтетических наноносителей или и то, и другое. Согласно

10 одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, количество неионного поверхностно-активного вещества со значением HLB менее или равным 10 составляет $>0,1$, но $<15\%$ (масс./масс.) неионного поверхностно-активного вещества со значением HLB менее или равным 10/материал гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых

15 из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, количество неионного поверхностно-активного вещества со значением HLB менее или равным 10 составляет >1 , но $<13\%$ (масс./масс.) неионного поверхностно-активного вещества со значением HLB менее или равным 10/материал гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов,

20 предложенных в настоящем документе, количество неионного поверхностно-активного вещества со значением HLB менее или равным 10 составляет >1 , но $<9\%$ (масс./масс.) неионного поверхностно-активного вещества со значением HLB менее или равным 10/материал гидрофобного полиэфирного носителя.

[00382] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, композиция первоначально может быть

25 стерилизована путем фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм.

[00383] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, среднее значение распределения частиц по размеру, полученное с использованием динамического светорассеяния синтетических

30 наноносителей, представляет собой диаметр более 120 нм. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, диаметр составляет более 150 нм. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, диаметр составляет более 200 нм. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов,

35 предложенных в настоящем документе, диаметр составляет более 250 нм. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, диаметр составляет менее 300 нм. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, диаметр составляет менее 250 нм. Согласно одному варианту реализации любых из

40 композиций или способов, предложенных в настоящем документе, диаметр составляет менее 200 нм.

[00384] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина инкапсулирован в синтетических наноносителях.

[00385] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[00386] Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов,

предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве, которое по меньшей мере на 1% превышает предел насыщения рапамицина или аналога рапамицина в материале гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве, которое по меньшей мере на 5% превышает предел насыщения рапамицина или аналога рапамицина в материале гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве, которое по меньшей мере на 10% превышает предел насыщения рапамицина или аналога рапамицина в материале гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве, которое по меньшей мере на 15% превышает предел насыщения рапамицина или аналога рапамицина в материале гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве, которое по меньшей мере на 20% превышает предел насыщения рапамицина или аналога рапамицина в материале гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве, которое по меньшей мере на 25% превышает предел насыщения рапамицина или аналога рапамицина в материале гидрофобного полиэфирного носителя. Согласно одному варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, рапамицин или аналог рапамицина присутствует в перенасыщенном количестве, которое по меньшей мере на 30% превышает предел насыщения рапамицина или аналога рапамицина в материале гидрофобного полиэфирного носителя.

[00387] Согласно другому варианту реализации любых из композиций или способов, предложенных в настоящем документе, количество рапамицина или аналога рапамицина превышает предел насыщения по меньшей мере на 1%. Согласно другому варианту реализации количество рапамицина или аналога рапамицина превышает предел насыщения по меньшей мере на 5%. Согласно другому варианту реализации количество рапамицина или аналога рапамицина превышает предел насыщения по меньшей мере на 10%. Согласно другому варианту реализации количество рапамицина или аналога рапамицина превышает предел насыщения по меньшей мере на 15%. Согласно другому варианту реализации количество рапамицина или аналога рапамицина превышает предел насыщения по меньшей мере на 20%. Согласно другому варианту реализации количество рапамицина или аналога рапамицина превышает предел насыщения по меньшей мере на 25%. Согласно другому варианту реализации количество рапамицина или аналога рапамицина превышает предел насыщения по меньшей мере на 30%.

Ингибиторы cGAS

[00388] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК), вводимые в сочетании с одним или более антагонистами cGAS. В настоящем документе также предложены конструкции зкДНК, содержащие последовательности, кодирующие, помимо прочего, одну или более РНК или белков, ингибирующих cGAS.

[00389] cGAS представляет собой другой класс PRR, запускаемых цитозольной ДНК,

который связывается с ДНК и активирует связанный с ЭР стимулятор генов интерферонов (STING). Это приводит к активации ответа интерферона типа I и, в некоторых случаях, к активации других предполагаемых сенсоров цитозольной ДНК, включая отсутствующий при меланоме белок (AIM2), IFN- γ -индуцируемый белок 16 (IFI16), интерферон-индуцируемый белок X (IFIX), LRRFIP1, DHX9, DHX36, DDX41, Ku70, DNA-РКс, комплекс MRN (включая MRE11, Rad50 и Nbs1) и РНК-полимеразу III. AIM2, IFI16 и IFIX представляют собой белки, содержащие пириновый домен и домен HIN200 (PYHIN). Кроме того, было показано, что неспаренные нуклеотиды ДНК, фланкирующие короткие участки ДНК со спаренными основаниями, как в структурах «стебель-петля» одноцепочечной ДНК (оцДНК), происходящей из вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), активировали индуцируемый интерфероном типа I ДНК-сенсор cGAS зависимым от последовательности образом. Структуры ДНК, содержащие неспаренные гуанозины, фланкирующие короткую (от 12 до 20 п.о.) дцДНК (Y-форма ДНК), обладали сильным стимулирующим действием и специфично усиливали ферментативную активность cGAS

[00390] cGAS непосредственно связывает ДНК за счет взаимодействий с сахаро-фосфатным остовом обеих цепей ДНК (S.R. Paluden. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2015. 79(2): 225). Это вызывает конформационное изменение фермента, позволяющее нуклеотидным субстратам АТФ и ГТФ получать доступ к активному сайту, что приводит к синтезу цГАМФ (A. Dempsey and A.G. Bowie, *Virology* 2015 May, 0: 146-152). цГАМФ затем связывает STING, что приводит к продуцированию интерферона I типа (A. Dempsey and A.G. Bowie, *Virology* 2015 May, 0: 146-152). Важно отметить, что cGAS контактирует с дцДНК только за счет фосфатного остова ДНК, что приводит к независимой от нуклеотидной последовательности чувствительности (A. Dempsey and A.G. Bowie, *Virology* 2015 May, 0: 146-152). Также было показано, что cGAS может активироваться неспаренными нуклеотидами ДНК, в частности, гуанозинами, фланкирующими короткие спаренные по основаниям участки ДНК из 12-20 п.о., как в структурах «стебель-петля» одноцепочечной ДНК (оцДНК), происходящей из вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) (M.H. Christnesen and S.R. Paluden. *Cellular and Molecular Immunology*. 2017. 14:4-13; A-M Herzner et al., 2015. *Nature Immunology*).

[00391] Соответственно, структурные особенности зкДНК, важные для активации врожденного иммунитета под действием PRR, включают, но не ограничиваются перечисленными, модифицированные последовательности инвертированных концевых повторов (ITR) AAB, включая сайт связывания Rep (RBS) и сайт концевой разрешения (TRS); шпилечные последовательности в ITR; богатую CG последовательность RBS; отсутствие метилирования ДНК; и линейную дуплексную структуру ДНК с фланкирующими ITR, которые могут содержать, например, одноцепочечную ДНК в виде петли.

[00392] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор cGAS вводят субъекту совместно с зкДНК. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, в которых ингибитор cGAS представляет собой последовательность РНК или белка, зкДНК кодирует РНК или белковый ингибитор cGAS.

[00393] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор cGAS представляет собой противомаларийный препарат (J. An et al., *J. Immunol.* March 27, 2015). Согласно

некоторым вариантам реализации противомалерийный препарат представляет собой противомалерийный препарат на основе аминохинолина или аминоакридина (J. An et al., J. Immunol. March 27, 2015). Согласно некоторым вариантам реализации противомалерийный препарат выбран из хинакрин (QC), 9-амино-6-хлор-2-метоксиакридина (AMCA), гидроксихлорохина (HCQ) и хлорохина (CQ) (J. An et al., J. Immunol. March 27, 2015).

[00394] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор cGAS представляет собой низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS (J. Vincent et al., Nature Communications, 8:750). Согласно некоторым вариантам реализации низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS, выбрано из RU166365, RU281332, RU320521, RU320519, RU320461, RU320462, RU320520, RU320467 и RU320582 (J. Vincent et al., Nature Communications, 8:750). Согласно некоторым вариантам реализации низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS, представляет собой RU320521 (J. Vincent et al., Nature Communications, 8:750). Согласно некоторым вариантам реализации низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS, выбрано из соединения 15, соединения 16, соединения 17, соединения 18, соединения 19 и PF-06928215 (J. Vincent et al., Nature Communications, 8:750; PLOS ONE. September 21, 2017). Согласно некоторым вариантам реализации низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS, представляет собой PF-06928215 (PLOS ONE. September 21, 2017).

[00395] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор cGAS представляет собой любое из низкомолекулярных соединений, описанных в US 20160068560, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00396] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор cGAS кодируется зкДНК, вводимой субъекту (включая, например, последующую доставку зкДНК). Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор cGAS, кодируемый зкДНК, вводимой субъекту, представляет собой белок ORF52 герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, имеющий аминокислотную последовательность MAAPRGRPKKDLTMEDLTAKISQLTVENRELKALGSTADPRDR PLTATEKEAQLTATVGALSAAA AKKIEARVRTIFSKVVTQKQVDDALKGLSLRIDVCMSS DGGTAKPPPGANNRRRRGASTTRAGVDD (SEQ ID NO: 882), или его вариант, который ингибирует cGAS (M.H. Christnesen and S.R. Paluden. Cellular and Molecular Immunology. 2017. 14:4-13). Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор cGAS, кодируемый зкДНК, вводимой субъекту, представляет собой ортолог ORF52 гаммагерпесвируса.

[00397] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор cGAS, кодируемый зкДНК, вводимой субъекту, представляет собой цитоплазматическую изоформу LANA (ассоциированный с латентностью ядерный антиген) герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, также называемую в настоящем документе «цитоплазматической изоформой LANA», или ее вариант, который ингибирует cGAS (Zhang G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Feb 23;113(8):E1034-43). LANA или ORF73 имеет последовательность из следующих 1129 аминокислот: MAPPGMRLRSGRSTGAPLTRGSCRKRNRSPERC DLGDDLHLQPRRKHV ADSVDGRECGPHTLPIPGSPTVFTSGLPAFVSSPTLPVAPIPSAPATPLPPPALLPPVTTSS SPIPPSHPVSPGTTDTHSPSPALPPTQSPRESSQRPLSSPTGRPDSSTPMRPPPSQQTTPPHS PTTTPPEPPSKSSPDSLAPSTLRSLRKRLSSPQGPSTLNPICQSPPVSPPRCDFANRSVYPP

WATESPIYVGSSSDGDTPPRQPPTSPISIGSSSPSEGSWGDDTAMLVLLAEIAEEASKNEK
 ECSENNQAGEDNGDNEISKESQVDKDDNDNKDDEEEQETDEEDEEDDEEDDEEDDEED
 DEEDDEEDDEEDDEEEDEEEDEEEDEEEDEEEDEEEDEEDDDDEDNEDEEDDEEEDKKED
 EEDGGDGNKTLISQSSQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQ
 5 QREPQQREPQQREPQQREPQQREPQQREPQQREPQQREPQQREPQQREPQQREPQQ
 QQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQQQ
 EPQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQ
 QQDEQQQEEQQEEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQDEQQQ
 QEEQQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEE
 10 ELEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQ
 QEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQ
 QELEEVEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEEQQEE
 QELEEVEEQQEEQQGVEQQEQQETVEEPIILHGSSSEDEMEVDYPVVSTHEQIASSPPGDNT
 15 PHPGPDQSPITYCVYVYCQNKDTSKKVQMARLAWEASHPLAGNLQSSIVKFKKPLPLT
 QPGENQPGDSPQEMT (SEQ ID NO: 883).

[00398] Неограничивающий пример усеченной цитоплазматической изоформы LANA
 для применения с зкДНК, описанными в настоящем документе, представляет собой
 LANAΔ161 или SEQ ID NO: 532 (в которой отсутствуют аминокислоты 161-1162 из SEQ
 20 ID NO: 884).

[00399] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов,
 описанных в настоящем документе, ингибитор сGAS представляет собой антитело или
 антигенсвязывающий фрагмент, который связывает сGAS. Согласно некоторым
 вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе,
 25 антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает сGAS, кодируется
 зкДНК.

[00400] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов,
 описанных в настоящем документе, ингибитор сGAS представляет собой ингибитор
 сGAS на основе РНК, такой как киРНК, специфичная в отношении сGAS. Согласно
 30 некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем
 документе, ингибитор сGAS на основе РНК кодируется зкДНК.

[00401] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов,
 описанных в настоящем документе, ингибитор сGAS представляет собой ингибитор
 сGAS на основе миРНК, такой как miR-25 (GGCCAGTGTGAGAGGCGGAGACTTGG
 35 GCAATTGCTGGACGCTGCCCTGGGCATTGCACTTGTCTCGGTCTGACAGTGCCGGCC;
 SEQ ID NO: 885) и miR-93 (CTGGGGGCTCCAAAGTGCTGTTCGTGCAGGTAGTGTGAT
 TACCCAACCTACTGCTGAGCTAGCACTTCCCGAGCCCCCGG; SEQ ID NO: 886)¹¹. Как
 полагают, miR-25 и miR-93 нацелены на коактиватор ядерного рецептора 3 (NCOA3),
 эпигенетический фактор, который поддерживает начальные уровни экспрессии сGAS,
 40 что ведет к репрессии сGAS (Wu et al. 2017. Nat. Cell Biol. 19(10):1286-1296). Согласно
 некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем
 документе, ингибитор сGAS на основе миРНК кодируется зкДНК.

Ингибиторы TLR

[00402] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены
 45 невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК),
 вводимые в сочетании с одним или более антагонистами TLR. В настоящем документе
 также предложены конструкции зкДНК, содержащие последовательности, кодирующие,
 помимо прочего, один или более олигонуклеотидов, ингибирующих TLR. В соответствии

с некоторыми аспектами настоящего раскрытия предложены невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК), вводимые в сочетании с одним или более антагонистами TLR9. В настоящем документе также предложены конструкции зкДНК, содержащие последовательности, кодирующие, помимо прочего, один или более олигонуклеотидов, ингибирующих TLR9.

[00403] В соответствии с некоторыми вариантами реализации ингибитор TLR9 представляет собой низкомолекулярный антагонист. Согласно другому варианту реализации ингибитор TLR9 представляет собой антитело к TLR9. В соответствии с некоторыми вариантами реализации антитело к TLR9 представляет собой моноклональное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, один или более концевых структурных элементов зкДНК, таких как последовательности ITR, содержат последовательность олигонуклеотида, ингибирующего TLR9.

[00404] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, имеет один или более из следующих признаков (i) три последовательных нуклеотида G на 3'-конце; (ii) триплет CC(T) на 5'-конце; и (iii) расстояние между 5'-CC(T) и последующим триплетом GGG оптимально составляет 3-5 нуклеотидов в длину. Согласно некоторым вариантам реализации олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, имеет последовательность 5'CCTN(3-5)G(3-5)RR3' (SEQ ID NO: 887). Согласно некоторым вариантам реализации олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, не имеет внутрицепочечной и/или межцепочечной водородной связи по Хугстину между смежными G.

[00405] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, представляет собой ингибирующий TLR9 олигонуклеотид класса G, имеющий характеристики стэкинга G4, и содержит несколько триплетов G3 или тетрад G4, такой как ингибиторный олигонуклеотид, содержащий TTAGGG_n (SEQ ID NO: 888). Неограничивающие примеры такого ингибирующего TLR9 олигонуклеотида класса G, включают ODN-2088 (TCCTGGCGGGGAAGT, SEQ ID NO: 889), ODN-2114 (TCCTGGAGGGGAAGT, SEQ ID NO: 890), поли(G) (GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG, SEQ ID NO: 891), ODN-A151 (TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG, SEQ ID NO: 892), G-ODN (CTCCTATTGGGGGTTTCCTAT, SEQ ID NO: 893), а также IRS-869 (TCCTGGAGGGGTTGT, SEQ ID NO: 894) и AS1411 (GGTGGTGGTGGTGTGGTGGTGGTGGTGG, SEQ ID NO: 903).

[00406] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибирующий TLR9 олигонуклеотид представляет собой ингибирующий TLR9 олигонуклеотид класса R, обладающий характеристиками, включающими палиндромность и/или наличие коротких 5' или 3'-липких концов, такой как ингибиторный олигонуклеотид INH-1. Неограничивающие примеры такого ингибирующего TLR9 олигонуклеотида класса R включают INH-1 (CCTGGATGGGAATCCCATCCAGG, SEQ ID NO: 895), INH-4 (TCCCATCCAGGCCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 896) и IRS-661 (TGCTTGCAAGCTTGCAAGCA, SEQ ID NO: 897).

[00407] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибирующий TLR9 олигонуклеотид представляет собой ингибирующий TLR9 олигонуклеотид класса B, имеющий линейные характеристики и мотив 5'-CC(T)→GGG-3', такой как ингибиторный олигонуклеотид INH-18. Неограничивающие примеры такого ингибирующего TLR9 олигонуклеотида

класса В включают ODN-2088 (TCCTGGCGGGGAAGT, SEQ ID NO: 889), ODN-2114 (TCCTGGAGGGGAAGT, SEQ ID NO: 890), 4024 (TCCTGGATGGGAAGT, SEQ ID NO: 898), 4084F (CCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 899), INH-13

(CTTACCGCTGCACCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 900), INH-18

5 (CCTGGATGGGAACTTACCGCTGCA, SEQ ID NO: 901), G-ODN

(CTCCTATTGGGGGTTTCCTAT, SEQ ID NO: 893), IRS-869 (TCCTGGAGGGGTTGT, SEQ ID NO: 864), IRS-954 TGCTCCTGGAGGGGTTGT, SEQ ID NO: 902) и AS1411

(GGTGGTGGTGGTTGTGGTGGTGGTGG, SEQ ID NO: 903).

[00408] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, 10 описанных в настоящем документе, кодирующая последовательность, кодируемая зкДНК, такая как последовательность трансгена, модифицирована так, что динуклеотиды CpG, локализованные в триплете кодона для выбранной аминокислоты, заменяют триплетом кодона для той же аминокислоты, лишенным динуклеотида CpG.

[00409] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, 15 описанных в настоящем документе, в которых ингибитор TLR9 представляет собой последовательность РНК или белка, зкДНК кодирует РНК или белковый ингибитор TLR9. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает TLR9. Согласно некоторым 20 вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает TLR9, кодируется зкДНК.

[00410] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 вводят субъекту совместно с 25 зкДНК. Неограничивающие примеры ингибиторов TLR9 можно найти в «Classification, Mechanisms of Action, and Therapeutic Applications of Inhibitory Oligonucleotides for Toll-Like Receptors (TLR) 7 and 9», P.S. Lenert, Mediators of Inflammation, Vol. 2010, 986596; US20150203850; и US2017026800, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

30 [00411] Соответственно, в некоторых вариантах реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 вводят субъекту совместно с зкДНК.

[00412] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 кодируется в цис-форме с помощью 35 зкДНК, вводимой субъекту (включая, например, последующую доставку зкДНК). Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 вводят в транс-форме с помощью зкДНК, вводимой субъекту.

[00413] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, 40 описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 представляет собой олигонуклеотид, ингибирующий TLR9.

[00414] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, имеет один или более из следующих признаков (i) три последовательных нуклеотида G на 3'-конце; 45 (ii) триплет CC(T) на 5'-конце; и (iii) расстояние между 5'CC(T) и последующим триплетом GGG оптимально составляет 3-5 нуклеотидов в длину. Согласно некоторым вариантам реализации олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, имеет последовательность 5'CCTN (3-5)G(3-5)RR3' (SEQ ID NO: 887). Согласно некоторым вариантам реализации

олигонуклеотид, ингибирующий TLR9, не имеет внутрицепочечной и/или межцепочечной водородной связи по Хугстину между смежными G.

[00415] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает TLR9. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает TLR9, кодируется зкДНК.

[00416] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор TLR9 представляет собой ингибитор эндосомального подкисления, например, хлорохин.

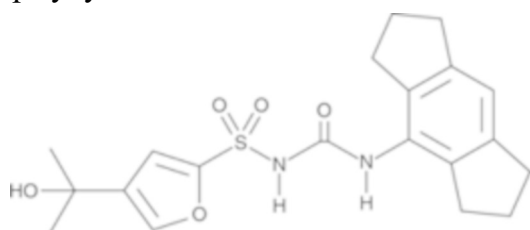
Антагонисты инфламмасом

Ингибиторы пути инфламмасы NLRP3:

[00417] Согласно некоторым вариантам реализации антагонист инфламмасы ингибирует NLRP3. Термин «NLRP3», также упоминаемый как криопирин, относится к содержащей пириновый домен семейства NOD-подобных рецепторов инфламмасы 3 или к содержащему домену NACHT, LRR и PYD белку 3 (NALP3), также известному как криопирин, индуцируемый холодом аутовоспалительный синдром 1 (CIAS1), гусеничноподобный рецептор 1.1 (CLR1.1) или содержащий пириновый домен Araf1-подобный белок 1 (PYPAF1). NALP3 также известен под другими названиями: NLRP3 PYD-NACHT-NAD-LRR NALP3 Cias1, Pypaf1, Mmig1 PYD-NACHT-NAD-LRR. NLRP3 является компонентом полибелкового олигомера, состоящего из белка NLRP3, ASC (ассоциированного с апоптозом пятнышкоподобного белка, содержащего CARD) и прокаспазы 1.

[00418] Ингибиторы NLRP3, предусмотренные для применения в способах и композициях, описанных в настоящем документе, раскрыты в Shao, Bo-Zong, et al. «NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review.» Frontiers in pharmacology 6 (2015): 262., и Wang et al., Lab investigation, 2017, 97; 922-934, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

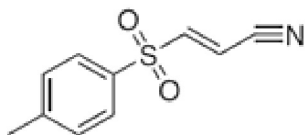
[00419] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасы NLRP3 представляет собой MCC950 или его функциональное производное. MCC950 имеет формулу:



и является сильным и селективным ингибитором NLRP3. MCC950 блокирует высвобождение IL-1 β , индуцированное активаторами NLRP3, такими как АТФ, MSU и нигерицин, предотвращая олигомеризацию адаптерного белка инфламмасы ASC (ассоциированного с апоптозом пятнышкоподобного белка, содержащего CARD) (Coll RC. et al., 2015. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. Nature Med 21(3), 248-255.; Guo H. et al., 2015. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med. 21(7):677-87; Ren, Honglei, et al. «Selective NLRP3 (Pyrin Domain-Containing Protein 3) Inflammasome Inhibitor Reduces Brain Injury After Intracerebral Hemorrhage.» Stroke (2017): STROKEAHA-117.).

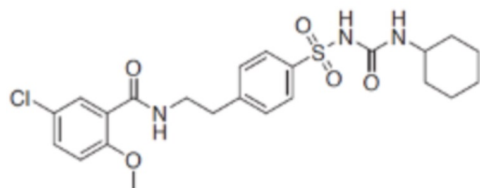
[00420] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасы NLRP3

представляет собой Bay11-7082, который имеет следующую структуру:



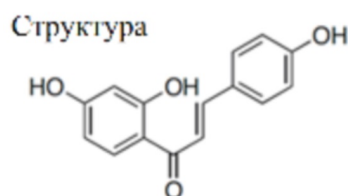
и, как сообщалось, селективно ингибирует активность инфламماسомы NLRP3 в макрофагах, независимо от их ингибирующего действия на активность NF-κB (Juliana C. et al, 2010. Anti-inflammatory Compounds Parthenolide and Bay11-7082 Are Direct Inhibitors of the Inflammasome. J. Biol Chem. 285(13): 9792-9802].

[00421] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3 представляет собой глибенкламид (также известный как глибурид), который имеет следующую структуру:



который блокирует созревание каспазы-1 и про-IL-1β путем ингибирования оттока K⁺ (Laliberte RE. et al., 1999. ATP treatment of human monocytes promotes caspase-1 maturation and externalization. J Biol Chem. 274(52):36944-51). Глибенкламид также сильно блокирует активацию инфламماسомы NLRP3, индуцированную PAMP, DAMP и кристаллическими веществами (Lamkanfi M. et al., 2009. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. J. Cell Biol., 187: 61 - 70; Dostert C. et al., 2009. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. PLoS One. 4(8): e6510).

[00422] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3 представляет собой изоликвиритигенин (также известный как ILG), который имеет следующую структуру:



который представляет собой флавоноид халконового типа, выделенный из корня солодки (*Glycyrrhiza uralensis*) и, как сообщается, ингибирует NLRP3-активированную олигомеризацию ASC (Honda H. et al., 2014. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation. J Leukoc Biol. 96(6): 1087-100.). NLRP3-зависимая продукция IL-1β ингибировалась низкими концентрациями изоликвиритигенина (от 1 до 10 мкМ), это свидетельствует о том, что изоликвиритигенин может блокировать инфламмасому NLRP3 как на стадии праймирования, так и на стадии активации.

[00423] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3 представляет собой 6673-34-0; (5-хлор-2-метокси-N-[2-(4-сульфамойлфенил)этил] бензамид)), который раскрыт в заявке США US20160052876, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы NLRP3 представляет собой любое из

низкомолекулярных соединений, описанных в US20160052876, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00424] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасы NLRP3 представляет собой антагонист рецептора цистеинил-лейкотриена, раскрытый в Ozaki et al., 2015; Coll et al., 2011; Haerter et al., 2009 и патенте US 7498460, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Сообщалось, что антагонист рецептора цистеинил-лейкотриена ингибирует процессинг IL-1, индуцированный как инфламмасомой NLRP3, так и AIM2, путем предотвращения олигомеризации ASC, а также, по-видимому, имеет другие функции во врожденных иммунных ответах, отличные от его роли адаптера для образования инфламмасы (Ozaki et al., 2015).

[00425] Согласно некоторым вариантам реализации низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на NLRP3 и AIM2, были охарактеризованы и широко описаны в (Ozaki et al., 2015). Подавляющее большинство из них являются фармакологическими ингибиторами, которые были перепрофилированы для нацеливания на инфламмасому (Guo et al., 2015) и включают: партенолид (Juliana et al., 2010), Bay 11-708 (Juliana et al., 2010), CRID3 (Coll et al., 2011), ауранофин (Isakov et al., 2014), изоликвиригенин (Honda et al., 2014), 3,4-метилendioкси-*o*-нитростирен (He et al., 2014), циклопентеноновый простагландин 15d-PJ2 (Maier et al., 2015) и 25-гидроксихолестерин (25-HC) (Reboldi et al., 2014). Более того, было показано, что интерферон типа I также подавляет активацию инфламмасы посредством слабо изученного механизма (Guarda et al., 2011). Однако недавно было продемонстрировано, что IFN-стимулируемый генный продукт, холестерин-25-гидроксилаза (Ch25h), оказывает антагонистическое действие как на транскрипцию IL1b, так и активацию инфламмасом NLRP3, NLRC4 и AIM2, это свидетельствует о том, что Ch25h обладает широкой ингибирующей активностью на несколько инфламмасом (Reboldi et al., 2014).

[00426] Кодированная последовательность NLRP3 представлена под номерами доступа NCBI NM_004895.1 (SEQ ID NO: 530), NM_183395 (SEQ ID NO: 531), NM_001079821 (SEQ ID NO: 532), NM_001127461 (SEQ ID NO: 533) и NM_001127462 (SEQ ID NO: 534). В данном случае кодон инициации трансляции в NLRP3 предпочтительно представляет собой кодон, расположенный через 6 нуклеотидов после кодона инициации трансляции, описанного в каждом из этих номеров доступа NCBI. Примеры мутантного гена NLRP3 включают ген NLRP3, в котором аденин в положении 1709, считая от кодона инициации трансляции (в случае кодирующей области, показанной под номерами доступа NCBI, положение 1715, считая от кодона инициации трансляции), представляет собой гуанин, цитозин в положении 1043 (положение 1049 в кодирующей области, показанной под номерами доступа NCBI), считая от кодона инициации трансляции, представляет собой тимин или гуанин в положении 587 (положение 593 в кодирующей области, показанной под номерами доступа NCBI), считая от кодона инициации трансляции, представляет собой аденин. NLRP3 предпочтительно представляет собой вариант, в котором нуклеотид в положении 1079 мутирован на гуанин. Как поймет специалист в данной области техники, могут существовать варианты гена NLRP3, которые кодируют функционально эквивалентный NLRP3, который сохраняет функцию, по меньшей мере частично, активации каспазы-1 и/или стимуляции созревания воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 β и интерлейкин 18. Такой функционально эквивалентный NLRP3 может, соответственно, включать аминокислотные замены, делеции или добавления, которые не устраняют активность.

[00427] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор инфламмасы NLRP3 представляет

собой ингибитор NLRP3 на основе РНК (РНКи), такой как киРНК, специфичная в отношении NLRP3. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор NLRP3 на основе РНК кодируется зкДНК. КиРНК NLRP3 может быть коммерчески доступной, например, SI03060323 (Qiagen®).

[00428] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор NLRP3 представляет собой РНКи, кодируемую в зкДНК. Во избежание каких-либо сомнений, аминокислотная последовательность белка NLRP3 человека соответствует NM_004895.1 (SEQ ID NO: 539) и представлена ниже:

MKMASTRCKLARYLEDLEDVDLKKFKMHLEDYPPQKGCIPLRG QTEKADHVDLA
 TLMIDFNGEEKAWAMAVWIFAAINRRDLYEKAKRDEPKWGS DNARVS NPTVICQEDS
 IEEEWMLLEYLSRISICKMKKDYRK KYRKYVRSRFQCIEDRNARLGE SVSLNKRYTRL
 RLIIKEHRSQQEREQELLAIGKTKTCESPVSPIKMELLFDPDDEHSEP VHTVVFQGAAGIG
 KTI LARKMMLDWASGTLYQDRFDYLFYIHCREVSIVTQ RSLGDLI MSCCPDPNPPIHKI
 VRKPSRILFLMDGFDELQGA FDEHIGPLCTDWQKAERGDILLSS LIRKKLLPEASLLITTR
 PVALEKLQHLLDHPRHVEILGFSEAKRKEYFFKYFSDEAQA RAAFSLIQENEVLFTMCF
 IPLVCWIVCTGLKQQMESGKSLAQT SKTTTAVYVFFLSSL LQPRGGSQEHGLCAHLWG
 LCSLAADGIWNQKILFEESDLRNHGLQKADVSAFLRMNLF QKEVDCEKFYSFIHMTFQ
 EFFAAMYLL EEEKEGRTNVP GSRLKLPSRDVTVLLENYG KFEKGYLIFVVRFLFGLVN
 QERTSYLEKKLSCKISQQIRLELLKWIEVKAKAKKLQIQ PSQLELFYCLYEMQEEDFVQ
 RAMDYFPKIEINLSTRMDH MVSSFCIENCHRVESLSLG FLHNMPKEEEEEKEGRHLD M
 VQCVLPSSSHAACSHGLVNSHLTSSFCRGLFSVLSTS QSLTELDLSDNSLGD PGMRVLC
 ETLQHPCGNIRRLWLGR CGLSHECCFDISVLSSNQ KIVELDLSDNALGDFGIRLLCVG
 LKHL LCNLKKLWLVSCCLTSACCQDLASVLSTSHS LTRLYVGENALGDSGVAILCEKA
 KNPQC NLQKLGLVNSGLTSVCCSALSSVLSTNQNL THLYLRGNTLGD KGIKLLCEGLL
 HPDCKLQVLELDNCNL TSHCCWDLSTLLTSSQSLR KLSLGNNDLGD LGVMMMFCEVLK
 QQSCLLQNLGLSEMYFNYETKSALET LQEEKPELTV
 VFEP SW (SEQ ID NO: 539)

[00429] Белок NLRP3 человека кодируется геном NLRP3, содержащим последовательности нуклеиновой кислоты NM_004895.1 (SEQ ID NO: 530), NM_183395 (SEQ ID NO: 531), NM_001079821 (SEQ ID NO: 532), NM_001127461 (SEQ ID NO: 533) и NM_001127462 (SEQ ID NO: 534), и белок NLRP3 человека имеет аминокислотную последовательность NM_004895 (SEQ ID NO: 539).

[00430] Ингибиторы NLRP3 дополнительно включают антисмысловые полинуклеотиды, которые можно применять для ингибирования транскрипции гена NLRP3 и, следовательно, активации инфламماسомы NLRP3. Полинуклеотиды, комплементарные сегменту полинуклеотида, кодирующего NLRP3 (например, полинуклеотида, представленного в SEQ ID NO: 530-534), разработаны для связывания с мРНК, кодирующей NLRP3, и для ингибирования трансляции такой мРНК. Антисмысловые полинуклеотиды могут кодироваться зкДНК-вектором, раскрытым в настоящем документе, и необязательно могут быть функционально связаны с тканеспецифическим или индуцируемым промотором, раскрытым в настоящем документе.

[00431] Ингибирование мРНК NLRP3 можно выполнять с помощью молекул подавляющих ген РНКи в соответствии со способами, обычно известными специалистам в данной области техники. Например, олигонуклеотидные дуплексы подавляющих ген киРНК, специфично нацеленных на NLRP3 человека (NM_004895.1), можно легко

применять для подавления экспрессии NLRP3. Нацеливание на мРНК NLRP3 может быть успешно выполнено с использованием киРНК; и другие молекулы киРНК могут быть легко получены специалистами в данной области техники на основе известной последовательности мРНК-мишени. Соответственно, во избежание каких-либо сомнений, 5 обычный специалист в данной области техники может сконструировать ингибиторы нуклеиновых кислот, такие как агенты РНКи (подавляющие РНК), для последовательности нуклеиновой кислоты NM_004895.1, которая представлена ниже:

```

1 gtagatgagg aaactgaagt tgaggaatag tgaagagttt gtccaatgtc atagccccgt
61 aatcaacggg acaaaaattt tcttgctgat gggtaagat ggcacgtga agtggtgtt
10 121 caccgtaaac tgaatacaa tctgtttat ggattgtt gcatatttt cctccatag
181 ggaaaccttt cttccatggc tcaggacaca ctctggatc gagccaacag gagaactttc
241 tgtaagcat ttggctaact tttttttt tgatggag tcttgctgtg tcgcctaggc
301 tggagtgcag tggcgtgatc ttggctact gcagcctcca ctccccggg tcaatcaatt
361 ctctacctc aacttcctga gtagctggga ttacaggcgc cgcaccac acccggtc
15 421 ttttgtact ttagtagag acacagttt gccatgttg ccaggctgt ctgaattcc
481 tcagtcagg tgatctgcct gccttggcct ctcaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc
541 actgtgccc gccttggcta actttcaaa attaaagatt ttgactgtt acagtcatt
601 gacattttt tcttctgtt tgctgagtt ttgataatt atatctctca aagtggagac
661 tttaaaaag actcatcctg gtgccgtgt cactgcctgg tatcttagt tggaccgaag
20 721 cctaaggacc ctgaaaacag ctgcagatga agatggcaag caccgctgc aagctggcca
781 ggtacctgga ggacctggag gatgtggact tgaagaaatt taagatgcac ttagaggact
841 atctcccca gaagggtgc atccccctc cgaggggtca gacagagaag gcagaccatg
901 tggatctagc cacgctaag atcgactca atggggagga gaaggcgtgg gccatggccg
961 tgtggattt cgtgcgatc aacaggagag accttatga gaaagcaaaa agagatgagc
25 1021 cgaagtgggg ttcagataat gcacgtgtt cgaatccac tgtgatatgc caggaagaca
1081 gcattgaaga ggagtggatg ggttactgg agtaccttc gagaatctct attgtaaaa
1141 tgaagaaaga ttaccgtaag agtacagaa agtacgtgag aagcagattc cagtgcattg
1201 aagacaggaa tgcccgtctg ggtgagagt tgagcctcaa caaacgtac acacgactgc
1261 gtctcatcaa ggagcaccgg agccagcagg agaggagca ggagcttctg gccatggcca
30 1321 agaccaagac gtgtgagagc cccgtgagtc ccattaagat ggagtgtctg ttgaccccg
1381 atgatgagca ttctgagcct gtgcacaccg ttgtgtcca gggggcggca gggattggga
1441 aaacaatct gccaggaag atgatgttg actgggcgtc ggggacact taccaagaca
1501 ggtttgacta tctgttctat atccactgc gggaggtgag cttgtgaca cagaggagcc
1561 tgggggacct gatcatgagc tctgccccg acccaaccc acccatccac aagatcgtga
35 1621 gaaaaccctc cagaatctc ttctcatgg acggcttca tgagctgcaa ggtgccttg
1681 acgagcacat aggaccgtc tgcactgact ggcagaaggc cgagcgggga gacattctc
1741 tgagcagcct catcagaaag aagctgttc ccaggcctc tctgctatc accacgagac
1801 ctgtggcctt ggagaaactg cagcacttgc tggaccatcc tcggcatgtg gagatcctgg
1861 gtttctcca ggccaaaagg aaagagtact tctcaagta ctctctgat gaggccaaag
40 1921 ccagggcage cttcagctg attcaggaga acgaggtcct cttccatg tcttcatcc
1981 ccttggtctg ctggatcgtg tgcactggac tgaacagca gatggagagt ggcaagagcc
2041 ttcccagac atccaagacc accaccggg tgtactgtt cttcttcc agtttctgc
2101 agccccgggg agggagccag gagcacggc tctgcgcca ccttggggg ctctgctctt
2161 ttgctgcaga tgaatctgg aaccagaaaa tctgtttga ggagtcgac ctccaggaatc
45 2221 atggactgca gaaggcggat gtgtctgctt tctgaggat gaacctgtc caaaggaag
2281 ttgactgca gaattctac agcttcatcc acatgacttt ccaggagttc ttgcccga
2341 tgtactacct gctggaagag gaaaaggaag gaaggacga cgtccaggg agtcgtttga
2401 agcttccag ccgagacgtg acagtcctc tggaaaacta tggcaattc gaaaagggt

```

2461 atttgatttt tgtgtacgt ttctctttg gcctggtaaa ccaggagagg acctctact
 2521 tggagaagaa attaagttgc aagatctctc agcaaatcag gctggagctg ctgaaatgga
 2581 ttgaagtga agccaaagct aaaaagctgc agatccagcc cagccagctg gaattgttct
 2641 actgtttgta cgagatgcag gaggaggact tegtgc aaag ggccatggac tatttcccca
 5 2701 agattgagat caatctctcc accagaatgg accacatggt ttctctctt tgcattgaga
 2761 actgtcatcg ggtggagtc ctgtccctgg ggtttctcca taacatgccc aaggaggaag
 2821 aggaggagga aaaggaaggc cgacacctg atatggtgca gtgtgtctc ccaagctct
 2881 ctcacgtctc ctgttctcat ggattggtga acagccacct cacttccagt ttttgcggg
 2941 gcctcttttc agttctgagc accagccaga gtctaactga attggacctc agtgacaatt
 10 3001 ctctggggga cccagggatg agagtgtgt gtgaaacgct ccagcactct ggctgtaaca
 3061 ttcggagatt gtggttgggg cgctgtggcc tctcgcata gtgtgtctc gacatctct
 3121 tggctctcag cagcaaccag aagctggtgg agctggacct gattgacaac gccctcggtg
 3181 acttcggaat cagacttctg tgtgtgggac tgaagcacct gttgtgcaat ctgaagaagc
 3241 tctggttggc cagctgtctc ctcacatcag catgtgtgca ggatcttgca tcagtattga
 15 3301 gcaccagcca ttcctgacc agactctatg tgggggagaa tgccttggga gactcaggag
 3361 tcgcaatttt atgtgaaaaa gccagaatc cacagtgtaa cctgcagaaa ctgggggttg
 3421 tgaattctgg ccttacgtca gtctgtgtt cagctttgtc ctgggtactc agcactaatc
 3481 agaattctac gcacctttac ctgcagggca acactctcgg agacaagggg atcaaaactac
 3541 tctgtgaggg actcttgca cccgactgca agcttcagggt gttggaatta gacaactgca
 20 3601 acctcacgc acactgctc tgggatcttt ccacactct gacctcagc cagagcctgc
 3661 gaaagctgag cctgggcaac aatgacctgg gcgacctggg ggtcatgatg ttctgtgaag
 3721 tgctgaaaca gcagagctgc ctctgcaga acctgggggt gtctgaaatg tatttcaatt
 3781 atgagacaaa aagtgcgtta gaaacacttc aagaagaaaa gcctgagctg accgtcgtct
 3841 ttgagccttc ttggtaggag tggaacggg gctgccagac gccagtgttc tccggctcct
 25 3901 ccagctgggg gccctcagggt ggagagagct gcgacccatc caggccaaga ccacagctct
 3961 gtgaccttc cgggtggagtg tcggagaaga gagcttgccg acgatgcctt cctgtgcaga
 4021 gcttgggcat ctctttacg ccagggtgag gaagacacca ggacaatgac agcatcggggt
 4081 gttgtgtgca tcacagcgcc tcagttagag gatgttctc ttggtgacct catgtaatta
 4141 gctcatcaa taaagcactt tctttattt tcttctctc gtctaactt tttttccta
 30 4201 tctttttct tctttgttct gtttacttt gctcatatca tcatcccgct tatctttcta
 4261 ttaactgacc ataacacaga actagttgac tatatattat gttgaaatt tatggcagct
 4321 atttatttat ttaaatttt tgaacagtt ttgtttcta ataagaaaa tccatgcttt
 4381 ttgtagctgg ttgaaatc aggaatatgt aaaactttt ggtatttaaat taaattgatt
 cctttctta atttaaaaa aaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 530)

35 [00432] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3
 представляет собой киРНК, ингибируя посредством этого мРНК инфламماسомы NLRP3.
 Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3
 представляет собой GUGCAUUGAAGACAGGAAUTT (SEQ ID NO: 540) (Wang et al.,
 Laboratory Invest. (2017) 97: 922-934, которая полностью включена в настоящий документ
 40 посредством ссылки), который ингибирует экспрессию NLRP3 человека или его
 фрагмента или гомолога, который по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на
 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80% или по меньшей мере
 на 90% идентичен ему. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор
 инфламماسомы NLRP3 представляет собой коммерчески доступную киРНК, такую как
 45 доступная от Santa Cruz® (номер по каталогу sc-40327).

[00433] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3
 представляет собой РНКи, которая комплементарна последовательности-мишени
 РНКи в NM_001079821.2 человека, ген NCBI 114548 (NLRP3). Агент РНКи, который

ингибирует NLRP3, может представлять собой нуклеиновую кислоту, которая комплементарна 17-21 последовательному основанию SEQ ID NO: 541-551, показанным в Таблице 5А.

[00434] Таблица 5А: Последовательности-мишени РНК для ингибирования NLRP3:

5

10

15

Последовательность-мишень	SEQ ID NO:	Идентификатор клона
GGCTGTAACATTCGGAGATTG	541	TRCN0000419896
TCATCATTCCTCGCTATCTTTC	542	TRCN0000420883
CCGTAAGAAGTACAGAAAGTA	543	TRCN0000062723
GAGACTCAGGAGTCGCAATTT	544	TRCN0000431574
CCTCATGTAATTAGCTCATTC	545	TRCN0000427726
GTGGATCTAGCCACGCTAATG	546	TRCN0000432208
CCACAGTGTAACCTGCAGAAA	547	TRCN0000062725
CCAGCCAGAGTCTAACTGAAT	548	TRCN0000062724
GCGTTAGAAACACTTCAAGAA	549	TRCN0000062726
GCTGGAATTGTTCTACTGTTT	550	TRCN0000062727
CCACATGACTTCCAGGAGTT	551	TRCN0000101069

[00435] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламасомы NLRP3 представляет собой агент кРНК. Примерные последовательности кРНК, которые ингибируют NLRP3, показаны в Таблице 5В.

[00436] Таблица 5В: Примерные кРНК, которые ингибируют NLRP3

20

25

30

35

40

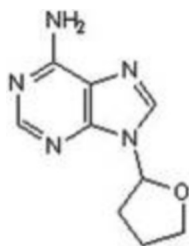
45

Идентификатор клона	Последовательность-мишень	Прямые и обратные олигонуклеотидные последовательности
TRCN0000419896	GGCTGTAACATTCGGAGATTG (SEQ ID NO: 552)	Прямая: CCGGGGCTGTAACATTCGGAGATTGCTCGAGCAA TCTCCGAATGTTACAGCCTTTTGT (SEQ ID NO: 553) Обратная: AATTCAAAAAGGCTGTAACATTCGGAGATTGCT CGAGCAATCTCCGAATGTTACAGCC (SEQ ID NO: 554)
TRCN0000420883	TCATCATTCCTCGCTATCTTTC (SEQ ID NO: 555)	Прямая: CCGGTCATCATTCCTCGCTATCTTTCCTCGAGGAAA GATAGCGGAATGATGATTTTGT (SEQ ID NO: 556) Обратная: AATTCAAAAATCATCATTCCTCGCTATCTTTCCTC GAGGAAAGATAGCGGGAATGATGA (SEQ ID NO: 557)
TRCN0000062723	CCGTAAGAAGTACAGAAAGTA (SEQ ID NO: 558)	Прямая: CCGGCCGTAGAAGTACAGAAAGTACTCGAGTAC TTTCTGACTTCTTACGGTTTTGT (SEQ ID NO: 559) Обратная: AATTCAAAAACCGTAAGAAGTACAGAAAGTACT CGAGTACTTCTGACTTCTTACGG (SEQ ID NO: 560)
TRCN0000431574	GAGACTCAGGAGTCGCAATTT (SEQ ID NO: 561)	Прямая: CCGGGAGACTCAGGAGTCGCAATTTCTCGAGAAA TTGCGACTCCTGAGTCTCTTTTGT (SEQ ID NO: 562) Обратная: AATTCAAAAAGAGACTCAGGAGTCGCAATTTCT CGAGAAATTGCGACTCCTGAGTCTC (SEQ ID NO: 563)
TRCN0000427726	CCTCATGTAATTAGCTCATTC (SEQ ID NO: 564)	Прямая: CCGGCCTCATGTAATTAGCTCATTCCTCGAGGAAT GAGCTAATTACATGAGTTTTTGT (SEQ ID NO: 565) Обратная: AATTCAAAAACCTCATGTAATTAGCTCATTCCTC GAGGAATGAGCTAATTACATGAGG (SEQ ID NO: 566)
TRCN0000432208	GTGGATCTAGCCACGCTAATG (SEQ ID NO: 567)	Прямая: CCGGGTGGATCTAGCCACGCTAATGCTCGAGCAT TAGCGTGGCTAGATCCACTTTTGT (SEQ ID NO: 568) Обратная: AATTCAAAAAGTGGATCTAGCCACGCTAATGCT CGAGCATTAGCGTGGCTAGATCCAC (SEQ ID NO: 569)
TRCN0000062725	CCACAGTGTAACCTGCAGAAA (SEQ ID NO: 570)	Прямая: CCGGCCACAGTGTAACCTGCAGAACTCGAGTTT CTGCAGGTTACACTGTGGTTTTGT (SEQ ID NO: 570) Обратная: AATTCAAAAACACAGTGTAACCTGCAGAACT CGAGTTTCTGCAGGTTACACTGTGG (SEQ ID NO: 571)
TRCN0000062724	CCAGCCAGAGTCTAACTGAAT (SEQ ID NO: 572)	Прямая: CCGGCCAGCCAGAGTCTAACTGAATCTCGAGATT CAGTTAGACTCTGGCTGGTTTTGT (SEQ ID NO: 573) Обратная: AATTCAAAAACAGCCAGAGTCTAACTGAATCT CGAGATTAGTTAGACTCTGGCTGG (SEQ ID NO: 574)
TRCN0000062726	GCGTTAGAAACACTTCAAGAA (SEQ ID NO: 575)	Прямая: CCGGGCGTTAGAAACACTTCAAGAACTCGAGTTC TTGAAGTGTCTTCAACGTTTTTGT (SEQ ID NO: 576) Обратная: AATTCAAAAAGCGTTAGAAACACTTCAAGAACT CGAGTTCTGAAGTGTCTTCAACGC (SEQ ID NO: 577)
TRCN0000062727	GCTGGAATTGTTCTACTGTTT (SEQ ID NO: 578)	Прямая: CCGGGCTGGAATTGTTCTACTGTTTCTCGAGAAAC AGTAGAACAATTCAGCTTTTTGT (SEQ ID NO: 579)

		Обратная: AATTCAAAAAGCTGGAATTGTTCTACTGTTTCTC GAGAAACAGTAGAACAATTCCAGC (SEQ ID NO: 580)
TRCN0000101069	CCACATGACTTTCCAGGAGTT (SEQ ID NO: 581)	Прямая: CCGGCCACATGACTTTCCAGGAGTTCTCGAGAAGT CCTGGAAAGTCATGTGTTTTTG (SEQ ID NO: 582) Обратная: AATTCAAAAACCACATGACTTTCCAGGAGTTCT CGAGAAGTCTCGAAAGTCATGTGG (SEQ ID NO: 583)
TRCN0000191875	GAAAGCCAAAGCTAAGAAGTA (SEQ ID NO: 584)	Прямая: CCGGGAAAGCCAAAGCTAAGAAGTACTCGAGTAC TTCTTAGCTTTGGCTTTCTTTTG (SEQ ID NO: 585) Обратная: AATTCAAAAAGAAAGCCAAAGCTAAGAAGTAC TCGAGTACTTCTTAGCTTTGGCTTTC (SEQ ID NO: 586)

[00437] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3 представляет собой миРНК (miR), которая ингибирует экспрессию NLRP3, или агонист miR, которая ингибирует экспрессию NLRP3. Примерные miR, которые ингибируют NLRP3, представляют собой miR-9 и miR-223.

[00438] miR-9 ингибирует активацию инфламماسомы NLRP3 (Wang, Yue, et al. «MicroRNA-9 inhibits NLRP3 inflammasome activation in human atherosclerosis inflammation cell models through the JAK1/STAT signaling pathway.» Cellular Physiology and Biochemistry 41.4 (2017): 1555-1571.). Соответственно, пре-miR-9 (предшественник miR-9) или miR-9 можно применять для ингибирования NLRP3. Последовательность зрелой miR-9 (MIMAT0000441) представляет собой 5'-UCU UUG GUU AUC U AG CUG UAU GA-3' (SEQ ID NO: 587). hsa-miR-9-5p (UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA) (SEQ ID NO: 588). Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3 представляет собой агонист miR-9 SQ22538 (SQ; 9-(тетрагидро-2-фуранил)-9Н-пурин-6-амин), который, как сообщалось, повышает экспрессию miR-9 (Ham, Onju, et al. «Small molecule-mediated induction of miR-9 suppressed vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation after balloon injury.» Oncotarget 8.55 (2017): 93360.). Формула SQ22538 показана ниже:



[00439] miR-223 ингибирует активность инфламماسомы NLRP3. (Bauernfeind, Franz, et al. «NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223.» The Journal of Immunology 189.8 (2012): 4175-4181; Feng, Zunyong, et al. «Ly6G+ neutrophil-derived miR-223 inhibits the NLRP3 inflammasome in mitochondrial DAMP-induced acute lung injury.» Cell death & disease 8.11 (2017): e3170). miR-223 может быть синтезирована как mmu-miR-223. По меньшей мере один или 2- или 3, или 4 блока последовательности, комплементарной miR-223 (5'-TG GGGTATTTGACAACTGACA-3' (SEQ ID NO:589), можно применять для ингибирования NLRP3. cbn-mir-233 MI0024890 имеет последовательность: UCGCC CAUCCCGUUGUUC CAUAUUC CAACAACAAGUGAUUAUUGAGCA AUGCGCAUGU GCGG (SEQ ID NO: 590); cbr-mir-233 MI0000530 имеет последовательность: AAGCAU UUCUGUCCCGCGCAUCCCUUUGUUC CAUAUUC AAACCAGUAGAAAGAUUAU GAGCA AUGCGCAUGUGCGGGACAGAUUGAAUAGCUG (SEQ ID NO: 591); cel-mir-233 MI0000308 имеет последовательность: AUAUAGCAUCUUCUGUCUCGCCCAUCCCG UUGCUC CAUAUUCUAACAACAAGUGAUUAUUGAGCA AUGCGCAUGUGCGGGAU AGACUGAUGGCUGC (SEQ ID NO: 592); crm-mir-233 MI0011059 имеет последовательность: UGAAGCGUCUCUCUGUCCCGCUCAUCCUGUUGUUC CAUAU UC CAACAGCCCAGUGAUUAUUGAGCA AUGCGCAUGUGCGGGACAGAUUGUAUGC

UGCCAУ (SEQ ID NO: 593).

[00440] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы NLRP3 представляет собой анти-миРНК (анти-miR), которая ингибирует экспрессию miR, подавляющей экспрессию или функцию NLRP3. Примерные анти-miR представляют собой анти-miR-22 и анти-miR-33. Было продемонстрировано, что miR22 поддерживает экспрессию NLRP3 (Li, S., et al., «MiR-22 sustains NLRP3 expression and attenuates H. pylori-induced gastric carcinogenesis.» *Oncogene* 37.7 (2018): 884.). Зрелая последовательность miR-22 представляет собой hsa-miR-22 (hsa-miR-22-5p MIMAT000449) и имеет следующий вид: AGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUA (SEQ ID NO: 594) с последовательностью «стебель-петля», которая представлена далее: hsa-mir-22 MI0000078 имеет последовательность: GGCUGAGCCGCGAGUAGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCC UGACCCAGCUAAAGCUGCCAGUUGAAGAACUGUUGCCCUCUGCC (SEQ ID NO: 595).

[00441] Сообщалось, что miR-33 положительно регулирует экспрессию мРНК и белка NLRP3, а также активность каспазы-1 в первичных макрофагах (Xie, Qingyun, et al. «MicroRNA - 33 regulates the NLRP3 inflammasome signaling pathway in macrophages.» *Molecular medicine reports* 17.2 (2018): 3318-3327). Зрелая последовательность miR-33 представляет собой mmu-miR-33-5p или MIMAT0000667; и представляет собой: GUGCAUUGUAGUUGCAUUGCA (SEQ ID NO: 596); при этом последовательность «стебель-петля» имеет следующий вид: mmu-mir-33 MI0000707: CUGUGGUGCAUUGU AGUUGCAUUGCAUGUUCUGGCAAUACCUGUGCAAUGUUCCACAGUGCAUCACGG (SEQ ID NO: 597).

[00442] Соответственно, в некоторых вариантах реализации, ингибитор NLRP3 представляет собой анти-miR-22, которая комплементарна по меньшей мере части, например, 15-25 звеньям SEQ ID NO: 594 или SEQ ID NO: 595, или анти-miR-33, которая комплементарна по меньшей мере части, например, 15-21 звену SEQ ID NO: 596 или SEQ ID NO: 597.

[00443] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор инфламماسомы NLRP3 представляет собой антитело к NLRP3 человека (номер по каталогу AF6789) от R&D Systems (Миннеаполис, Миннесота). Согласно некоторым вариантам реализации антитело-ингибитор NLRP3 кодируется зкДНК.

Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор NLRP3 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает NLRP3. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает NLRP3, кодируется зкДНК.

Ингибитор инфламماسомы NLRP3 относится к соединениям, которые ингибируют или по меньшей мере уменьшают активность инфламماسомы, включая глибурид и его функционально эквивалентные предшественники или производные, ингибиторы каспазы-1, активаторы аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) и ингибиторы P2X7. Ингибирование инфламماسомы NLRP3 может быть достигнуто с помощью одного соединения или комбинации соединений, которые ингибируют инфламмасому или каспазу-1, но не приводят к изменениям ферментативной активности цитохрома P450 (сур), включая изоформы сур, 3A4, 2C9 и 2C19, что может отрицательно повлиять на метаболизм статинов и тем самым уменьшить биодоступность статинов.

Ингибиторы пути инфламماسомы AIM2

[00444] Согласно некоторым вариантам реализации антагонист инфламماسомы

ингибирует AIM2. AIM2, альтернативно известный как PISA, представляет собой полипептид из 343 аминокислот (см. номер доступа Genbank AF024714.1; номер доступа RefSeq NP_004824.1) (SEQ ID NO: 598). AIM2 является членом семейства IFI202X/IFI16 и, как известно, экспрессируется в селезенке, тонком кишечнике, лейкоцитах периферической крови и семенниках. AIM2 содержит домен PYD, который участвует во взаимодействии с ASC, а также домен HIN200, который участвует во взаимодействии с дцДНК. AIM2, как предполагают, играет роль в онкогенной реверсии и может контролировать пролиферацию клеток. Экспрессия AIM2 индуцируется интерфероном-гамма.

[00445] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор AIM2 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает AIM2. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает NLRP3, кодируется зкДНК. Ингибиторы AIM2 раскрыты в Farshchian et al., *Oncotarget* 2017; 8(28); 45825-45836, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00446] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой моноклональное антитело к ASC человека (клон 23-4, MBL, Нагоя, Япония), которое, как сообщается, создает помехи для PYD из ASC. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой антитело к AIM2 человека (номер по каталогу 8055) (Cell Signaling Technology® (Бeverly, Массачусетс). Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой эндогенный ингибитор AIM2, такой как пиринсодержащие белки, недавно описанные (Khare et al., 2014; de Almeida et al., 2015), или антимикробные пептиды кателицидины, о которых сообщили Schaubert и коллеги (Dombrowski et al., 2011). Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой любое соединение, раскрытое в небольшом обзоре Miriam Canavase «the duality of AIM2 inflammasome: A focus on its role in autoimmunity and Skin diseases. *Am. J. Pharm & Toxicology*; 2016).

[00447] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой P202, который представляет собой тетрамер p202 и, как сообщается, уменьшает активацию AIM2 и предотвращает зависимую от дцДНК кластеризацию ASC и активацию инфламмасомы AIM2 (Fernandes-Alnemri, Teresa, et al. «The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*.» *Nature immunology* 11.5 (2010): 385; Yin, Qian, et al. «Molecular mechanism for p202-mediated specific inhibition of AIM2 inflammasome activation.» *Cell reports* 4.2 (2013): 327-339). Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, P202 кодируется зкДНК.

[00448] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой любое из низкомолекулярных соединений, описанных в WO 2017138586A или US 2013/0158100 A1, содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00449] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор AIM2 представляет собой ингибитор AIM2 на основе РНК, такой как киРНК, специфичная в отношении AIM2. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор AIM2 на основе РНК кодируется зкДНК. Белок AIM2 человека кодируется геном AIM2, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты

NM_004833.2 (SEQ ID NO: 600), и белок AIM2 человека имеет аминокислотную последовательность NP_004824.1 (SEQ ID NO: 598). Ингибиторы AIM2 дополнительно включают антисмысловые полинуклеотиды, которые можно применять для ингибирования транскрипции гена AIM2 и, соответственно, активации инфламмосомы AIM2. Полинуклеотиды, комплементарные сегменту полинуклеотида, кодирующего AIM2 (например, полинуклеотида, представленного в SEQ ID NO: 600), разработаны для связывания с мРНК, кодирующей AIM2, и ингибирования трансляции такой мРНК. Антисмысловые полинуклеотиды могут кодироваться зкДНК-вектором, раскрытым в настоящем документе, и необязательно могут быть функционально связаны с тканеспецифическим или индуцируемым промотором, раскрытым в настоящем документе. Ингибирование мРНК AIM2 можно осуществлять с помощью молекул подавляющих ген РНК в соответствии со способами, обычно известными специалистам в данной области техники. Например, олигонуклеотидные дуплексы подавляющих ген киРНК, специфично нацеленных на AIM2 человека (NM_004833.2), можно легко применять для подавления экспрессии AIM2. Нацеливание на мРНК AIM2 может быть успешно выполнено с использованием киРНК; и другие молекулы киРНК могут быть легко получены специалистами в данной области техники на основе известной последовательности мРНК-мишени. Соответственно, во избежание каких-либо сомнений, обычный специалист в данной области техники может разработать ингибиторы на основе нуклеиновых кислот, такие как агенты РНК (подавляющие РНК), для последовательности нуклеиновой кислоты NM_004833.2, которая представлена ниже:

```

1 atagacattt tcttctgtgg ctgctagtga gaacccaac cagctcagcc aattagagct
61 ccagttgca ctctaccca cactgggcct ggggggtgaag ggaagtgtt attaggggta
121 catgtgaagc cgtccagaag tgcagagtc ttttagctt tgaaagtcac ctagggtatt
181 tgggcatgct ctctgagtc ctctgctagt taagctctct gaaaagaagg tggcagacc
241 ggtttgctga tcgccccagg gatcaggagg ctgatccaa agttgtcaga tggagagtaa
301 atacaaggag atactcttg taacaggcct ggataacatc actgatgagg aactggatag
361 gtttaagttc tttcttcag acgagtttaa tattgccaca ggcaaactac atactgcaa
421 cagaatacaa gtactacct tgatgattca aaatgctggg gcggtgtctg cagtgatgaa
481 gaccattcgt attttcaga agttgaatta tatgctttt gcaaacgctc ttcaggagga
541 gaaggagaaa gttgataagc aatacaaatc ggtaacaaaa ccaagccac taagtcaagc
601 tgaatgagt cctgctgcat ctgcagccat cagaaatgat gtcgcaaagc aacgtgctgc
661 accaaaagtc tctcctcatg ttaagcctga acagaaacag atggtggccc agcaggaatc
721 tatcagagaa gggtttcaga agcgtgttt gccagttatg gtactgaaag caaagaagcc
781 cttcacgttt gagaccaag aaggcaagca ggagatgttt catgctacag tggctacaga
841 aaaggaattc ttctttgtaa aagtttttaa tacactgctg aaagataaat tcattccaaa
901 gagaataatt ataatagcaa gatattatcg gcacagtggg ttcttagagg taaatagcgc
961 ctcacgtgtg ttagatgctg aatctgacca aaaggttaat gtcccgtga acattatcag
1021 aaaagctggt gaaaccccg agatcaaac gttcaaaact cagccccttg gaacaattgt
1081 gaatggtttg ttgtagtcc agaaggtaac agaaaagaag aaaaacatat tattgacct
1141 aagtgacaac actgggaaaa tggaagtact ggggggttaga aacgaggaca caatgaaatg
1201 taaggaagga gataaggttc gacttacatt cttcacactg tcaaaaaatg gagaaaaact
1261 acagctgaca tctggagttc atagcaccat aaaggttatt aaggccaaaa aaaaaacata
1321 gagaagtaaa aaggaccaat tcaagccaac tgggtctaagc agcatttaat tgaagaatat
1381 gtgatacagc ctcttcaatc agattgtaag ttacctgaaa gctgcagttc acaggctcct
1441 ctctccacca aattaggata gaataattgc tggataaaca aattcagaat atcaacagat
gatcacaata aacatctgtt tctcattcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
(SEQ ID NO: 600)

```

Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой киРНК, ингибируя посредством этого мРНК инфламмасомы AIM2. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой 5'-CCCGAAGATCAACACGCTTCA-3' (SEQ ID NO: 601) или 5'-AAAGGTТААТGTCCCGCTGAA-3' (SEQ ID NO: 665) (обе из Farshchian et al. Oncotarget (2017) 8: 45825-45836), которая ингибирует экспрессию AIM2 человека или его фрагмента или гомолога, который по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90% идентичен ему.

[00450] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой ингибитор AIM2 на основе РНК, такой как киРНК, специфичная в отношении AIM2. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор AIM2 на основе РНК кодируется зкДНК. КиРНК AIM2 может быть коммерчески доступна, например, SI04261432 (Qiagen®); или RCN0000096104 (#1), TRCN0000096105 (#2), TRCN0000096106 (#3) от OpenBiosystems® (Хантсвилл, Алабама).

[00451] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой A151 (5'-TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG-3' (SEQ ID NO: 602) или C151 (5'-TTCAAATTCAAATTCAAATTCAA-3' (SEQ ID NO: 603), который синтезирован с фосфотиоатным (PO) остовом. A151 (также называемый ODN TTAGGG) представляет собой синтетический олигонуклеотид (ODN), содержащий 4 повтора иммуносупрессорного мотива TTAGGG (SEQ ID NO: 604), обычно обнаруживаемого в теломерной ДНК млекопитающих (Steinhagen F. et al., 2017. Suppressive oligodeoxynucleotides containing TTAGGG motifs inhibit cGAS activation in human monocytes. Eur J Immunol). A151 блокирует активацию инфламмасомы AIM2 в ответ на цитозольную дцДНК, но требует фосфотиоатного (PO) остова (Kaminsji et al., J Immunol 2013; 191: 3876-3883, Synthetic Oligodeoxynucleotides Containing Suppressive TTAGGG Motifs Inhibit AIM2 Inflammasome Activation; Eichholz K. et al., 2016. Immune-Complexed Adenovirus Induce AIM2-Mediated Pyroptosis in Human Dendritic Cells. PLoS Pathog. 12(9): e1005871). Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой A151 (5'-TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG-3' (SEQ ID NO: 602) или по меньшей мере один повтор TTAGGG (SEQ ID NO: 604), каждый с фосфотиоатным (PO) остовом. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой A151 (5'-TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG-3' (SEQ ID NO: 602) или по меньшей мере один повтор TTAGGG (SEQ ID NO: 604), который не имеет фосфодиэфирного (PE) остова. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор инфламмасомы AIM2 кодируется зкДНК, вводимой субъекту (включая, например, последующую доставку зкДНК). Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор инфламмасомы AIM2, кодируемый зкДНК, вводимой субъекту, представляет собой A151 (SEQ ID NO: 602).

[00452] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмасомы AIM2 представляет собой РНКи, которая комплементарна последовательности-мишени РНКи в NM_001348247.1 человека (SEQ ID NO: 566), ген 9447 NCBI (AIM2). Агент РНКи, который ингибирует AIM2, может представлять собой нуклеиновую кислоту, комплементарную 17-21 последовательному основанию SEQ ID NO: 605-610, показанным в Таблице 5C.

[00453] Таблица 5C: Последовательности-мишени РНК для ингибирования AIM2:

Последовательность-мишень	SEQ ID NO:	Идентификатор клона
AGCCACTAAGTCAAGCTGAAA	605	TRCN0000107503
CCAAGTGGTCTAAGCAGCATT	606	TRCN0000107500
GAAACGAGGACACAATGAAAT	607	TRCN0000413154
GCCACTAAGTCAAGCTGAAAT	608	TRCN0000107502
CTGGAGTTCATAGCACCATAA	609	TRCN0000107504
CCCGCTGAACATTATCAGAAA	610	TRCN0000107501

[00454] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламмосомы AIM2 представляет собой агент кРНК. Примерные последовательности кРНК, которые ингибируют AIM2, показаны в Таблице 5D.

[00455] Таблица 5D: Примерные кРНК, которые ингибируют AIM2

Идентификатор клона	Последовательность-мишень	Прямая и обратная олигонуклеотидная последовательность
15	TRCN0000107503	Прямая: CCGGAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAGTTTCAGC TTGACTTAGTGGCTTTTTTG (SEQ ID NO: 667)
		Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAG TTTCAGCTTGACTTAGTGGCT (SEQ ID NO: 668)
20	TRCN0000107500	Прямая: CCGGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAGAATGCTGC TTAGACCAGTTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 670)
		Обратная: AATTCAAAAAACCACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAG AATGCTGCTTAGACCAGTTGG (SEQ ID NO: 671)
25	TRCN0000413154	Прямая: CCGGGAACGAGGACACAATGAAATCTCGAGATTTTCAT TGTGTCCTCGTTTCTTTTTG (SEQ ID NO: 673)
		Обратная: AATTCAAAAAAGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGA GATTCATTGTGTCCTCGTTTC (SEQ ID NO: 674)
30	TRCN0000107502	Прямая: CCGGGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAGATTTTCAG CTTGACTTAGTGGCTTTTTTG (SEQ ID NO: 676)
		Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAG ATTTCAGCTTGACTTAGTGGC (SEQ ID NO: 677)
35	TRCN0000107504	Прямая: CCGGCTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAGTTATGGTG CTATGAACTCCAGTTTTTG (SEQ ID NO: 679)
		Обратная: AATTCAAAAACTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAG TTATGGTGCTATGAACTCCAG (SEQ ID NO: 680)
40	TRCN0000107501	Прямая: CCGGCCCCTGAACATTATCAGAACTCGAGTTTCTGAT AATGTTTCAGCGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 682)
		Обратная: AATTCAAAAAACCCGCTGAACATTATCAGAAACTCGAG TTTCGATAATGTTTCAGCGGG (SEQ ID NO: 683)
45	TRCN0000107503	Прямая: CCGGAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAGTTTCAGC TTGACTTAGTGGCTTTTTTG (SEQ ID NO: 685)
		Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAG TTTCAGCTTGACTTAGTGGCT (SEQ ID NO: 686)
50	TRCN0000107500	Прямая: CCGGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAGAATGCTGC TTAGACCAGTTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 688)
		Обратная: AATTCAAAAAACCACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAG AATGCTGCTTAGACCAGTTGG (SEQ ID NO: 689)
55	TRCN0000413154	Прямая: CCGGGAACGAGGACACAATGAAATCTCGAGATTTTCAT TGTGTCCTCGTTTCTTTTTG (SEQ ID NO: 691)
		Обратная: AATTCAAAAAAGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGA GATTCATTGTGTCCTCGTTTC (SEQ ID NO: 692)
60	TRCN0000107502	Прямая: CCGGGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAGATTTTCAG CTTGACTTAGTGGCTTTTTTG (SEQ ID NO: 694)
		Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAG ATTTCAGCTTGACTTAGTGGC (SEQ ID NO: 695)
65	TRCN0000107504	Прямая: CCGGCTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAGTTATGGTG CTATGAACTCCAGTTTTTG (SEQ ID NO: 697)
		Обратная: AATTCAAAAACTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAG TTATGGTGCTATGAACTCCAG (SEQ ID NO: 698)
70	TRCN0000107501	Прямая: CCGGCCCCTGAACATTATCAGAACTCGAGTTTCTGAT AATGTTTCAGCGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 700)
		Обратная: AATTCAAAAAACCCGCTGAACATTATCAGAAACTCGAG TTTCGATAATGTTTCAGCGGG (SEQ ID NO: 701)

	TRCN0000107503	AGCCACTAAGTCAAGCTGAAA (SEQ ID NO: 702)	Прямая: CCGGAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAGTTTCAGC TTGACTTAGTGGCTTTTGTG (SEQ ID NO: 703)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAG TTTCAGCTTGAAGTGGCT (SEQ ID NO: 704)
5	TRCN0000107500	CCAAGTGGTCTAAGCAGCATT (SEQ ID NO: 705)	Прямая: CCGGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAGAATGCTGC TTAGACCAGTTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 706)
			Обратная: AATTCAAAAAACCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAG AATGCTGCTTAGACCAGTTGG (SEQ ID NO: 707)
	TRCN0000413154	GAAACGAGGACACAATGAAAT (SEQ ID NO: 708)	Прямая: CCGGGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGAGATTTTCAT TGTGTCCTCGTTTCTTTTG (SEQ ID NO: 709)
			Обратная: AATTCAAAAAAGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGA GATTTTCATTGTGTCCTCGTTTC (SEQ ID NO: 710)
10	TRCN0000107502	GCCACTAAGTCAAGCTGAAAT (SEQ ID NO: 711)	Прямая: CCGGGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAGATTTTCAG CTTGACTTAGTGGCTTTTGTG (SEQ ID NO: 712)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAG ATTTTCAGCTTGAAGTGGC (SEQ ID NO: 713)
	TRCN0000107504	CTGGAGTTCATAGCACCATAA (SEQ ID NO: 714)	Прямая: CCGGCTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAGTTATGGTG CTAGAACTCCAGTTTGTG (SEQ ID NO: 715)
			Обратная: AATTCAAAAACTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAG TTATGGTGCTATGAAGTCCAG (SEQ ID NO: 716)
15	TRCN0000107501	CCCGCTGAACATTATCAGAAA (SEQ ID NO: 717)	Прямая: CCGGCCCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAGTTTCTGAT AATGTCAGCGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 718)
			Обратная: AATTCAAAAAACCGCTGAACATTATCAGAACTCGAG TTTCTGATAATGTTTCAGCGGG (SEQ ID NO: 719)
	TRCN0000107503	AGCCACTAAGTCAAGCTGAAA (SEQ ID NO: 720)	Прямая: CCGGAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAGTTTCAGC TTGACTTAGTGGCTTTTGTG (SEQ ID NO: 721)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAG TTTCAGCTTGAAGTGGCT (SEQ ID NO: 722)
20	TRCN0000107500	CCAAGTGGTCTAAGCAGCATT (SEQ ID NO: 723)	Прямая: CCGGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAGAATGCTGC TTAGACCAGTTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 724)
			Обратная: AATTCAAAAAACCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAG AATGCTGCTTAGACCAGTTGG (SEQ ID NO: 725)
	TRCN0000413154	GAAACGAGGACACAATGAAAT (SEQ ID NO: 726)	Прямая: CCGGGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGAGATTTTCAT TGTGTCCTCGTTTCTTTTG (SEQ ID NO: 727)
			Обратная: AATTCAAAAAAGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGA GATTTTCATTGTGTCCTCGTTTC (SEQ ID NO: 728)
	TRCN0000107502	GCCACTAAGTCAAGCTGAAAT (SEQ ID NO: 729)	Прямая: CCGGGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAGATTTTCAG CTTGACTTAGTGGCTTTTGTG (SEQ ID NO: 730)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAG ATTTTCAGCTTGAAGTGGC (SEQ ID NO: 731)
30	TRCN0000107504	CTGGAGTTCATAGCACCATAA (SEQ ID NO: 732)	Прямая: CCGGCTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAGTTATGGTG CTAGAACTCCAGTTTGTG (SEQ ID NO: 733)
			Обратная: AATTCAAAAACTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAG TTATGGTGCTATGAAGTCCAG (SEQ ID NO: 734)
	TRCN0000107501	CCCGCTGAACATTATCAGAAA (SEQ ID NO: 735)	Прямая: CCGGCCCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAGTTTCTGAT AATGTCAGCGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 736)
			Обратная: AATTCAAAAAACCGCTGAACATTATCAGAACTCGAG TTTCTGATAATGTTTCAGCGGG (SEQ ID NO: 737)
35	TRCN0000107503	AGCCACTAAGTCAAGCTGAAA (SEQ ID NO: 738)	Прямая: CCGGAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAGTTTCAGC TTGACTTAGTGGCTTTTGTG (SEQ ID NO: 738)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAACTCGAG TTTCAGCTTGAAGTGGCT (SEQ ID NO: 740)
	TRCN0000107500	CCAAGTGGTCTAAGCAGCATT (SEQ ID NO: 741)	Прямая: CCGGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAGAATGCTGC TTAGACCAGTTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 742)
			Обратная: AATTCAAAAAACCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAG AATGCTGCTTAGACCAGTTGG (SEQ ID NO: 742)
40	TRCN0000413154	GAAACGAGGACACAATGAAAT (SEQ ID NO: 743)	Прямая: CCGGGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGAGATTTTCAT TGTGTCCTCGTTTCTTTTG (SEQ ID NO: 744)
			Обратная: AATTCAAAAAAGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGA GATTTTCATTGTGTCCTCGTTTC (SEQ ID NO: 745)
	TRCN0000107502	GCCACTAAGTCAAGCTGAAAT (SEQ ID NO: 746)	Прямая: CCGGGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAGATTTTCAG CTTGACTTAGTGGCTTTTGTG (SEQ ID NO: 747)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAG ATTTTCAGCTTGAAGTGGC (SEQ ID NO: 748)
45	TRCN0000107504	CTGGAGTTCATAGCACCATAA (SEQ ID NO: 749)	Прямая: CCGGCTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAGTTATGGTG CTAGAACTCCAGTTTGTG (SEQ ID NO: 750)
			Обратная: AATTCAAAAACTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAG TTATGGTGCTATGAAGTCCAG (SEQ ID NO: 751)

	TRCN0000107501	CCCGCTGAACATTATCAGAAA (SEQ ID NO: 752)	Прямая: CCGGCCCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAGTTTCTGAT AATGTTTCAGCGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 753)
			Обратная: AATTCAAAAACCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAG TTTCTGATAATGTTTCAGCGGG (SEQ ID NO: 754)
5	TRCN0000185775	GATTGTTTCAACACAAGAGTA (SEQ ID NO: 755)	Прямая: CCGGGATTGTTTCAACACAAGAGTACTCGAGTACTCTTG TGTTGAAACAATCTTTTTG (SEQ ID NO: 756)
			Обратная: AATTCAAAAAGATTGTTTCAACACAAGAGTACTCGAG TACTCTTGTTGAAACAATC (SEQ ID NO: 757)
	TRCN0000107503	AGCCACTAAGTCAAGCTGAAA (SEQ ID NO: 758)	Прямая: CCGGAGCCACTAAGTCAAGCTGAACTCGAGTTTCAGC TTGACTTAGTGGCTTTTTTG (SEQ ID NO: 759)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAACTCGAG TTTCAGCTTGACTTAGTGGCT (SEQ ID NO: 760)
10	TRCN0000107500	CCAAGTGGTCTAAGCAGCATT (SEQ ID NO: 761)	Прямая: CCGGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAGAATGCTGC TTAGACCAGTTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 762)
			Обратная: AATTCAAAAACCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAG AATGCTGCTTAGACCAGTTGG (SEQ ID NO: 763)
	TRCN0000413154	GAAACGAGGACACAATGAAAT (SEQ ID NO: 764)	Прямая: CCGGGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGAGATTTTCAT TGTGTCCTCGTTTCTTTTTG (SEQ ID NO: 765)
			Обратная: AATTCAAAAAGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGA GATTCATTGTGTCCTCGTTTC (SEQ ID NO: 766)
15	TRCN0000107502	GCCACTAAGTCAAGCTGAAAT (SEQ ID NO: 767)	Прямая: CCGGGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAGATTTTCAG CTTGACTTAGTGGCTTTTTG (SEQ ID NO: 768)
			Обратная: AATTCAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAG ATTCAGCTTGACTTAGTGGC (SEQ ID NO: 769)
	TRCN0000107504	CTGGAGTTCATAGCACCATAA (SEQ ID NO: 780)	Прямая: CCGGCTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAGTTATGGTG CTATGAACTCCAGTTTTTG (SEQ ID NO: 781)
			Обратная: AATTCAAAAAGTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAG TTATGGTGCTATGAACTCCAG (SEQ ID NO: 782)
20	TRCN0000107501	CCCGCTGAACATTATCAGAAA (SEQ ID NO: 783)	Прямая: CCGGCCCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAGTTTCTGAT AATGTTTCAGCGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 784)
			Обратная: AATTCAAAAACCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAG TTTCTGATAATGTTTCAGCGGG (SEQ ID NO: 785)
	TRCN0000107503	AGCCACTAAGTCAAGCTGAAA (SEQ ID NO: 786)	Прямая: CCGGAGCCACTAAGTCAAGCTGAACTCGAGTTTCAGC TTGACTTAGTGGCTTTTTTG (SEQ ID NO: 787)
			Обратная: AATTCAAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAACTCGAG TTTCAGCTTGACTTAGTGGCT (SEQ ID NO: 788)
25	TRCN0000107500	CCAAGTGGTCTAAGCAGCATT (SEQ ID NO: 789)	Прямая: CCGGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAGAATGCTGC TTAGACCAGTTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 790)
			Обратная: AATTCAAAAACCAACTGGTCTAAGCAGCATTCTCGAG AATGCTGCTTAGACCAGTTGG (SEQ ID NO: 791)
	TRCN0000413154	GAAACGAGGACACAATGAAAT (SEQ ID NO: 792)	Прямая: CCGGGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGAGATTTTCAT TGTGTCCTCGTTTCTTTTTG (SEQ ID NO: 793)
			Обратная: AATTCAAAAAGAAACGAGGACACAATGAAATCTCGA GATTCATTGTGTCCTCGTTTC (SEQ ID NO: 794)
30	TRCN0000107502	GCCACTAAGTCAAGCTGAAAT (SEQ ID NO: 795)	Прямая: CCGGGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAGATTTTCAG CTTGACTTAGTGGCTTTTTG (SEQ ID NO: 796)
			Обратная: AATTCAAAAAGCCACTAAGTCAAGCTGAAATCTCGAG ATTCAGCTTGACTTAGTGGC (SEQ ID NO: 797)
35	TRCN0000107504	CTGGAGTTCATAGCACCATAA (SEQ ID NO: 798)	Прямая: CCGGCTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAGTTATGGTG CTATGAACTCCAGTTTTTG (SEQ ID NO: 799)
			Обратная: AATTCAAAAAGTGGAGTTCATAGCACCATAACTCGAG TTATGGTGCTATGAACTCCAG (SEQ ID NO: 800)
40	TRCN0000107501	CCCGCTGAACATTATCAGAAA (SEQ ID NO: 801)	Прямая: CCGGCCCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAGTTTCTGAT AATGTTTCAGCGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 802)
			Обратная: AATTCAAAAACCCGCTGAACATTATCAGAACTCGAG TTTCTGATAATGTTTCAGCGGG (SEQ ID NO: 803)

[00456] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор инфламماسомы AIM2 представляет собой миРНК (miR), которая ингибирует экспрессию AIM2, или агонист miR, которая ингибирует экспрессию AIM2. Примерные miR, которые ингибируют AIM2, представляют собой miR-223 (Yang, Fan, et al. «MicroRNA-223 acts as an important regulator to Kupffer cells activation at the early stage of Con A-induced acute liver failure via AIM2 signaling pathway.» Cellular Physiology and Biochemistry 34.6 (2014): 2137-2152). Соответственно, ингибитор AIM2 для применения в настоящем изобретении представляет собой miR-223, соответствующую любой из SEQ ID NO: 589-593.

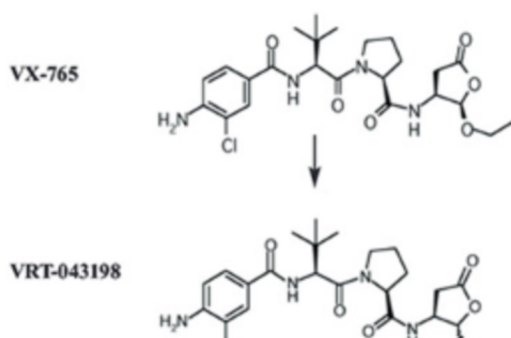
[00457] Инфламмасому AIM2, восстановленную в бесклеточной системе *in vitro*, можно применять в качестве инструмента для скрининга ингибиторов инфламмасы AIM2 в соответствии с методами, раскрытыми в Kaneko et al., 2015, или методами, раскрытыми в заявке США US2013/0158100A1, которая полностью включена в

настоящий документ посредством ссылки.

Ингибиторы каспазы-1

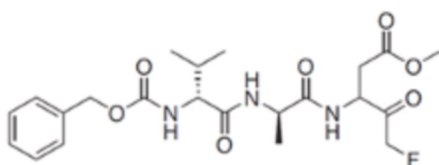
[00458] Согласно некоторым вариантам реализации антагонист инфламмасы ингибирует каспазу-1. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 для применения в способах и композициях представляет собой белнаказан (VX-765).

VX-765 представляет собой всасываемое перорально пролекарство VRT-043198, сильного и селективного ингибитора каспаз, принадлежащих к подсемейству ICE/каспазы-1, и имеет следующую формулу:



(см. Wannamaker W. et al., 2007. (S)-1-((S)-2-[[1-(4-amino-3-chloro-phenyl)-methanoyl]-amino]-3,3-dimethyl-butanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((2R,3S)-2-ethoxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-amide (VX-765), an orally available selective interleukin (IL)-converting enzyme/caspase-1 inhibitor, exhibits potent anti-inflammatory activities by inhibiting the release of IL-1beta and IL-18. J Pharmacol Exp Ther. 321(2):509-16).

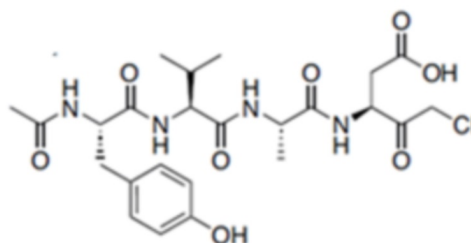
[00459] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой Z-VAD-FMK, который имеет следующую структуру:



и представляет собой проникающий в клетки ингибитор одной или более каспаз и сильный ингибитор активации каспазы-1 в NLRP3-индуцированных клетках (Dostert C. et al., 2009. Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. PLoS One. 4 (8):e6510.). Z-VAD-FMK необратимо связывается с каталитическим сайтом протеаз каспаз (Slee EA. et al., 1996. Benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp (OMe) fluoromethylketone (Z-VAD.FMK) inhibits apoptosis by blocking the processing of CPP32. Biochem J. 315 (Pt 1):21-4.).

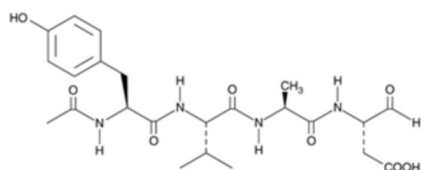
[00460] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой Ac-YVAD-cmk, который имеет следующую структуру:

Формула: $C_{24}H_{33}ClN_4O_8$
Молекулярная масса: 541
Структура:



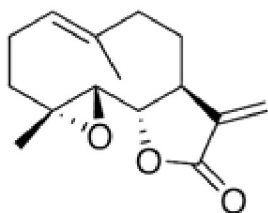
и представляет собой ингибитор каспазы-1 и хлорметилкетон тетрапептид на основе последовательности-мишени в proIL-1 β (YVHD). Сообщалось, что Ас-YVAD смк блокирует активацию инфламмосомы и, следовательно, проявляет противовоспалительный, антиапоптотический и антипироптотический эффекты.

[00461] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой Ас-YVAD-CHO, который имеет следующую структуру:



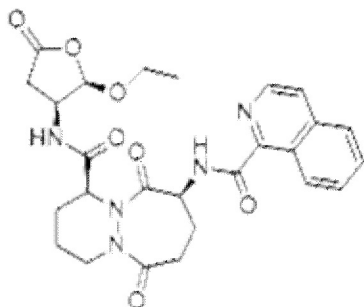
(Brenner, B., et al. 1998. Cell Death Differ. 5: 29-37. PMID: 10200443) Субстрат каспазы-1 (CAS 143305-11-7)

[00462] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой партеналид, который имеет следующую структуру:



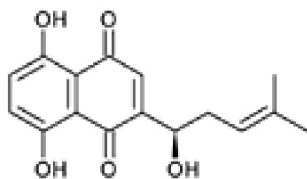
[00463] Партеналид, сесквитерпеновый лактон, полученный из пиретрума, является известным ингибитором активации NF- κ B, а также непосредственным ингибитором каспазы-1 и множества инфламмасом, включая инфламмосомы NLRP3 и NLRP1 (Juliana C. et al., 2010. Anti-inflammatory compounds parthenolide and Bay 11-7082 are direct inhibitors of the inflammasome. J Biol Chem. 285(13):9792-802.). Партеналид непосредственно ингибирует инфламмасому NLRP3, нарушая активность АТФазы NLRP3.

[00464] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой один или комбинацию: пралнаказана (VX-740), который имеет следующую структуру:

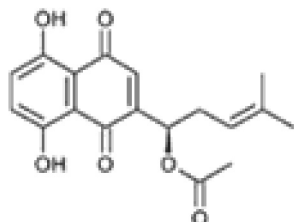


[00465] Z-WEHD-FMK (также известного как бензилоксикарбонил-V-A-D-О-метилфторметилкетон).

[00466] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой шиконин или ацетилшиконин, причем шиконин представляет собой:



и ацетилшиконин представляет собой:



Шиконин представляет собой высоколипофильный нафтохинон, обнаруженный в корнях *Lithospermum erythrorhizon*, который используется в традиционной китайской медицине из-за его плейотропных эффектов, и подавляет активацию инфламماسомы NLRP3 (Zorman et al., PLOS One, 2016; 11(7); e0159826.).

[00467] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 может представлять собой низкомолекулярный ингибитор, как будет понятно специалисту в данной области техники. Неограничивающие примеры включают содержащие цианопропанат молекулы, такие как (S)-3-((S)-1-((S)-2-(4-амино-3-хлорбензамидо)-3,3-диметилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамидо)-3-цианопропановая кислота, а также другие низкомолекулярные ингибиторы каспазы-1, такие как ((2R,3S)-2-этокси-5-оксотетрагидрофуран-3-ил)амид (S)-1-((S)-2-{{1-(4-амино-3-хлорфенил)метаноил}амино}-3,3-диметилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. Такие ингибиторы могут быть синтезированы химическим путем.

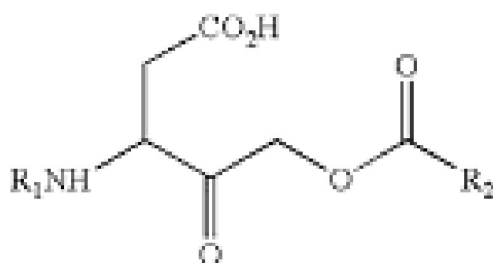
[00468] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 может представлять собой прямой ингибитор ферментативной активности каспазы-1 или может представлять собой непрямой ингибитор, который ингибирует инициацию сборки инфламماسомы или распространение сигнала инфламماسомы. Ингибиторы каспазы-1 для применения в настоящем изобретении могут представлять собой антиоксиданты, включая ингибиторы активных форм кислорода (АФК). Примеры таких ингибиторов каспазы-1 включают, но не ограничиваются перечисленными, флавоноиды, включая флавоны, такие как апигенин, лютеолин и диосмин; флавонолы, такие как мирицетин, физетин и кверцетин; флаванолы и их полимеры, такие как катехин, галлокатехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпигаллокатехин-3-галлат и теафлавин; изофлавоновые фитоэстрогены; и стильбеноиды, такие как ресвератрол. Также включены фенольные кислоты и их сложные эфиры, такие как галловая кислота и салициловая кислота; терпеноиды или изопреноиды, такие как андрографолид и партенолид; витамины, такие как витамины А, С и Е; кофакторы витаминов, такие как кофермент Q10, марганец и йодид, другие органические антиоксиданты, такие как лимонная кислота, щавелевая кислота, фитиновая кислота и альфа-липоевая кислота, и экстракт лакового дерева *Rhus verniciflua* Stokes. Ингибитор каспазы-1 может представлять собой комбинацию этих соединений, например, комбинацию α -липоевой кислоты, кофермента Q10 и витамина Е, или комбинацию ингибитора (ов) каспазы 1 с другим ингибитором инфламماسомы, таким как глибурид или его функционально эквивалентный

предшественник или производное.

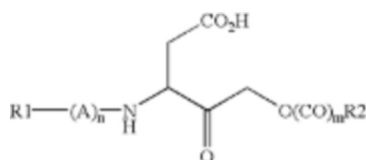
[00469] Примеры дозировок некоторых ингибиторов инфламмасом перечислены далее: апигенин (примерно 0,1-10 мг/кг), лютеолин (примерно 1-100 мг), диосмин (примерно 100-900 мг), мирицетин (примерно 10-300 мг), кверцетин (примерно 10-1000 мг), физетин (1-200 мг/кг), экстракт *Rhus verniciflua* Stokes (1-100 мг/кг), катехин (примерно 50-500 мг), галлокатехин (примерно 100-1000 мг), эпикатехин (примерно 0,1-10 мг/кг), эпигаллокатехин (примерно 100-1000 мг), эпигаллокатехин-3-галлат (примерно 100-1000 мг), теафлавин (примерно 75-750 мг), изофлавоновые фитоэстрогены (примерно 25-250 мг), ресвератрол (примерно 100-1000 мг), андрографолид (примерно 100-500 мг), партенолид (примерно 0,1-50 мг), витамин А (примерно 5000-20000 МЕ), витамин С (примерно 100-2000 мг), кофермент Q10 (примерно 30-500 мг), витамин Е (примерно 10-1000 МЕ), α -липоевая кислота (примерно 10-1000 мг), кофермент Q10 (30-500 мг), марганец (примерно 1-100 мг), α -липоевая кислота, кофермент Q10 и витамин Е (примерно 10-1000 мг, 30-500 мг, 10-1000 МЕ, соответственно), глибурид (примерно 1-20 мг) и производное глибурида, в котором отсутствует группа циклогексилмочевины (примерно 1-200 мг).

[00470] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой любое из низкомолекулярных соединений, описанных в патентах США 6355618; 6632962, 5756466 или международных заявках: WO2001/042216; WO2004/064713, WO98/16502, WO 97/24339, EP623592 и Dolle et al., J. Med. Chem. 39, 2438 (1996); Dolle et al., J. Med. Chem. 40, 1941 (1997), содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации, как сообщалось, ингибитор каспазы-1 представляет собой непептидные ингибиторы каспазы-1. Патент США № (Bemis et al.);

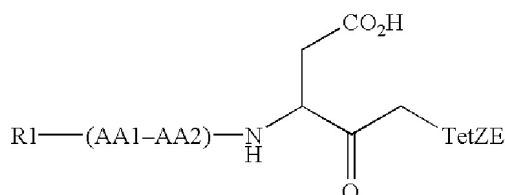
[00471] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой ингибиторы ICE (каспазы-1), имеющие структуру:



где R_1 представляет собой, помимо прочего, R_3CO- , R_3 представляет собой, помимо прочего, C_1-C_6 алкил, арил, гетероарил, $-(CHR)_n$ -арил и $-(CHR)_n$ -гетероарил, и R_2 выбран из различных групп. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой ингибитор ICE (каспазы-1), имеющий структуру:



где R_1 включает арил и гетероарил; А представляет собой аминокислоту; n равно 0-4; m равно 0 или 1; и R_2 представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой ингибиторы ICE (каспазы-1), имеющие структуру:



где R_1 включает арил и гетероарил; AA1 и AA2 представляют собой одинарные связи или аминокислотные остатки; Tet представляет собой тетразольное кольцо; Z представляет собой алкилен, алкенилен, O, S и т.д.; и E представляет собой H, алкил и т.д.

[00472] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор каспазы-1 представляет собой ингибитор каспазы-1 на основе РНК, такой как киРНК, специфичная в отношении каспазы-1. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор AIM2 на основе РНК кодируется зкДНК.

[00473] Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор каспазы-1 представляет собой ингибитор каспазы-1 на основе РНК, такой как киРНК, специфичная в отношении каспазы-1. Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор каспазы-1 на основе РНК кодируется зкДНК. Примеры последовательностей киРНК для каспазы-1, предусмотренных для применения в наборах и композициях, описанных в настоящем документе, раскрыты в WO2008/033285; Keller, M., et al. Cell. 2008; 132(5): 818-831; Artlett, C.M., et al. Arthritis and Rheumatology. 2011 Jul; 63 (11): 3563-3574; Burdette, D., et al. J Gen Virology. 2012, 93: 235-246, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Последовательности киРНК для каспазы-1 также коммерчески доступны и известны обычным специалистам.

[00474] Белок каспазы-1 человека кодируется геном CASP1, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты NM_033292.3 (SEQ ID NO: 611), и белок каспазы-1 человека имеет аминокислотную последовательность NP_150634.1 (SEQ ID NO: 612). Ингибиторы каспазы-1 дополнительно включают антисмысловые полинуклеотиды, которые можно применять для ингибирования транскрипции гена каспазы-1 и ингибирования посредством этого каспазы-1 и последующих путей инфламмосомы NLRP3 и инфламмосомы AIM2. Полинуклеотиды, которые комплементарны сегменту полинуклеотида, кодирующего каспазу-1 (например, полинуклеотида, представленного в SEQ ID NO: 611), разработаны для связывания с мРНК, кодирующей каспазу-1, и для ингибирования трансляции такой мРНК. Антисмысловые полинуклеотиды могут кодироваться зкДНК-вектором, раскрытым в настоящем документе, и необязательно могут быть функционально связаны с тканеспецифическим или индуцируемым промотором, раскрытым в настоящем документе.

[00475] Ингибирование мРНК каспазы-1 или прокаспазы-1 может быть выполнено с помощью молекул подавляющих ген РНК в соответствии со способами, обычно известными специалистам в данной области техники. Например, олигонуклеотидные дуплексы подавляющих ген киРНК, специфично нацеленных на каспазу-1 человека (NM_033292.3), можно легко применять для подавления экспрессии прокаспазы-1. Нацеливание на мРНК каспазы-1 может быть успешно выполнено с использованием киРНК; и другие молекулы киРНК могут быть легко получены специалистами в данной

области техники на основе известной последовательности мРНК-мишени.

Соответственно, во избежание каких-либо сомнений, обычный специалист в данной области техники может разработать ингибиторы нуклеиновых кислот, такие как агенты РНКи (подавляющие РНК), для последовательности нуклеиновой кислоты NM_033292.3, которая представлена ниже:

```

1 atactttcag ttccagtcac acaagaaggg aggagagaaa agccatggcc gacaaggctc
61 tgaaggagaa gagaagctg ttatccgtt ccattgggtga aggtacaata aatggcttac
121 tggatgaatt attacagaca aggtgctga acaaggaaga gatggagaaa gtaaacctg
181 aaaatgctac agttatggat aagacccgag ctttgattga ctccgttatt ccgaaagggg
241 cacaggcatg ccaaatgtgc atcacatata ttgtgaaga agacagttac ctggcaggga
301 cgctgggact ctacagcatg caaacatctg gaaattacct taatatgcaa gactctcaag
361 gactactttc ttctttcca gctctcagg cagtgcagga caaccagct atgccacat
421 cctcaggctc agaagggaat gtcaagcttt gctccctaga agaagctcaa aggatatgga
481 aacaaaagtc ggcagagatt tatccaataa tggacaagtc aagccgcaca cgtctgtc
541 tcattatctg caatgaagaa ttgacagta ttctagaag aactggagct gaggttgaca
601 tcacaggcat gacaatgctg ctacaaaatc tggggtacag cgtagatgtg aaaaaaatc
661 tactgttc ggacatgact acagagctgg aggcatttgc acaccgcca gagcacaaga
721 cctctgacag cacgttctg gtgtcatgt ctcattgtat tcgggaaggc attgtggga
781 agaaacactc tgagcaagtc ccagatatac tacaactcaa tgcaatctt aacatgttga
841 ataccaagaa ctgccaagt ttgaaggaca aaccgaaggt gatcatcatc caggcctgcc
901 gtgtgacag cctgtgtgtg gtgtgttta aagattcagt aggagttct ggaaacctat
961 cttaccaac tacagaagag ttgaggatg atgctatta gaaagccac atagagaagg
1021 atttatcgc ttctgtct tccacaccag ataattgtt ttggagacat cccacaatgg
1081 gctctgttt tattggaaga ctattgaac atatgcaaga atatgcctgt tctgtgatg
1141 tggaggaaat ttccgcaag gtgcatttt catttgagca gccagatggt agagcgaga
1201 tgcccaccac tgaagagtg actttgaca gatgttteta cctcttcca ggacattaaa
1261 ataaggaaac tgtatgaatg tctgtgggca ggaagtgaag agatcctct gtaaaggttt
1321 ttggaattat gtctgtgaa taataaact tttgaaata ataatctgg tagaaaaatg
1381 aaaaaaaaaaaa aaa (SEQ ID NO: 611)

```

[00476] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой РНКи, которая комплементарна последовательности-мишени РНКи в NM_033292.3 (SEQ ID NO: 611); также обозначается как ген 834 NCBI (CASP1). В настоящее время транскрипты каспазы-1 дикого типа включают: NM_001223.4, NM_001257118.2, NM_001257119.2, NM_033292.3 (SEQ ID NO: 611), NM_033293.3, NM_033294.3, NM_033295.3, XM_017018393.1, XM_017018394.1, XM_017018395.1, XM_017018396.1. Агент РНКи, который ингибирует каспазу-1, может представлять собой нуклеиновую кислоту, комплементарную 17-21 последовательному основанию SEQ ID NO: 613-619, которые показаны в Таблице 5Е.

[00477] Таблица 5Е: Последовательности-мишени РНКи для ингибирования каспазы-1:

Последовательность-мишень	SEQ ID NO:	Идентификатор клона
CACACGTCTTGCTCTCATTA	613	TRCN0000003504
CTACAACCTCAATGCAATCTTT	614	TRCN0000003503
CCAGATATACTACAACCTCAAT	615	TRCN0000003502
GAAGAGTTTGAGGATGATGCT	616	TRCN0000010796
CCATGGGTGAAGGTACAATAA	617	TRCN0000118461
GCTTTGATTGACTCCGTTATT	618	TRCN0000118459
GAAGGTACAATAAATGGCTTA	619	TRCN0000118460

[00478] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой агент киРНК. Примерные последовательности киРНК, которые ингибируют каспазу-1, показаны в Таблице 5F.

[00479] Таблица 5F: Примерные киРНК, которые ингибируют каспазу-1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Транскрипт	Идентификатор клона	Последовательность-мишень	Прямые и обратные олигонуклеотидные последовательности
NM_033294.3	TRCN0000003504	CACACGCTCTTGCTCTCATAT (SEQ ID NO: 620)	Прямая: CCGGCACACGCTCTTGCTCTCATATCTCGA GATAATGAGAGCAAGACGCTGTGTTTTTG (SEQ ID NO: 621)
			Обратная: AATTCAAAAACACACGCTCTTGCTCTCAT TATCTCGAGATAATGAGAGCAAGACGCTGTG (SEQ ID NO: 622)
NM_033294.3	TRCN0000003503	CTACAACCTCAATGCAATCTTT (SEQ ID NO: 623)	Прямая: CCGGCTACAACCTCAATGCAATCTTTCTCGA GAAAGATTGCATTGAGTTGTAGTTTTTG (SEQ ID NO: 624)
			Обратная: AATTCAAAAACCTACAACCTCAATGCAATC TTTCTCGAGAAAGATTGCATTGAGTTGTAG (SEQ ID NO: 625)
NM_033294.3	TRCN0000003502	CCAGATATACTACAACCTCAAT (SEQ ID NO: 626)	Прямая: CCGGCCAGATATACTACAACCTCAATCTCG AGATTGAGTTGTAGTATATCTGGTTTTTG (SEQ ID NO: 627)
			Обратная: AATTCAAAAACAGATATACTACAACCTC AATCTCGAGATTGAGTTGTAGTATATCTGG (SEQ ID NO: 628)
NM_033294.3	TRCN0000010795	TGTATGAATGCTCTGCTGGGCA (SEQ ID NO: 629)	Прямая: CCGGTGTATGAATGCTCTGCTGGGCACTCGA GTGCCAGCAGACATTCATATTTTTTG (SEQ ID NO: 630)
			Обратная: AATTCAAAAATGTATGAATGCTCTGCTGG GCACTCGAGTGCCAGCAGACATTCATACA (SEQ ID NO: 631)
NM_033294.3	TRCN0000139687	CAAGGACCTGAAGGAGAAGAA (SEQ ID NO: 632)	Прямая: CCGGCAAGGACCTGAAGGAGAAGAACTCG AGTTCTTCTCCTTCAGGTCCTGTTTTTG (SEQ ID NO: 633)
			Обратная: AATTCAAAAACAAGGACCTGAAGGAGA AGAACTCGAGTTCTTCTCCTTCAGGTCCTTG (SEQ ID NO: 634)
NM_033294.3	TRCN0000138367	CAATGCTCTGTGGGAGGAAGAA (SEQ ID NO: 635)	Прямая: CCGGCAATGTCTGTGGGAGGAAGAACTCG AGTTCTTCTCCTCCACAGACATTGTTTTTG (SEQ ID NO: 636)
			Обратная: AATTCAAAAACAATGTCTGTGGGAGGAAG AACTCGAGTTCTTCTCCTCCACAGACATTG (SEQ ID NO: 637)
NM_033294.3	TRCN0000072917	CAAGGTCCTGTAGGGAGAAGA (SEQ ID NO: 638)	Прямая: CCGGCAAGGTCCTGTAGGGAGAAGACTCG AGTCTTCTCCCTACAGGACCTGTTTTTG (SEQ ID NO: 639)
			Обратная: AATTCAAAAACAAGGTCCTGTAGGGAGA AGACTCGAGTCTTCTCCCTACAGGACCTTG (SEQ ID NO: 640)
NM_033294.3	TRCN0000233250	CAAGGTCCTGTAGGGAGAAGA (SEQ ID NO: 641)	Прямая: CCGGCAAGGTCCTGTAGGGAGAAGACTCG AGTCTTCTCCCTACAGGACCTGTTTTTG (SEQ ID NO: 642)
			Обратная: AATTCAAAAACAAGGTCCTGTAGGGAGA AGACTCGAGTCTTCTCCCTACAGGACCTTG (SEQ ID NO: 643)
NM_033294.3	TRCN0000321071	ACAAGCCCAAGGTGATCATTA (SEQ ID NO: 644)	Прямая: CCGGACAAGCCCAAGGTGATCATTAATCTCG AGTAATGATCACCTTGGGCTTGTTTTTTG (SEQ ID NO: 645)
			Обратная: AATTCAAAAACAAGCCCAAGGTGATCA TTAATCGAGTAATGATCACCTTGGGCTTGT (SEQ ID NO: 646)
NM_033294.3	TRCN0000125361	CAAGGACTTGAAGGAGAAGAA (SEQ ID NO: 647)	Прямая: CCGGCAAGGACTTGAAGGAGAAGAACTCG AGTTCTTCTCCTTCAAGTCTTGTTTTTTG (SEQ ID NO: 648)
			Обратная: AATTCAAAAACAAGGACTTGAAGGAGA AGAACTCGAGTTCTTCTCCTTCAAGTCTTG (SEQ ID NO: 649)
NM_033294.3	TRCN0000006653	CCCAAGTTTGAAGTACAAGTA (SEQ ID NO: 650)	Прямая: CCGGCCCAAGTTTGAAGTACAAGTACTCG AGTACTTGACTTCAAAGTGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 651)

			Обратная: AATTCAAAAACCCAAGTTTGAAGTACAA GTACTCGAGTACTGTACTTCAAACTTGGG (SEQ ID NO: 652)
5	NM_033294.3	TRCN0000058747	CCCAGGACATGATAATAAGAT (SEQ ID NO: 653)
			Прямая: CCGGCCCAGGACATGATAATAAGATCTCG AGATCTTATTATCATGTCCTGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 654)
			Обратная: AATTCAAAAACCCAAGGACATGATAATAA GATCTCGAGATCTTATTATCATGTCCTGGG (SEQ ID NO: 655)
10	NM_033294.3	TRCN0000153291	GAATTTGACAGTTTCCTGCCA (SEQ ID NO: 656)
			Прямая: CCGGGAATTTGACAGTTTCCTGCCACTCGA GTGGCAGGAACTGTCAAATCTTTTTTG (SEQ ID NO: 657)
			Обратная: AATTCAAAAACCAATTTGACAGTTTCCTG CCTCGAGTGGCAGGAACTGTCAAATTC (SEQ ID NO: 658)
15	NM_033294.3	TRCN0000073644	CCCAAGTTTGAGGTCAAAGTT (SEQ ID NO: 659)
			Прямая: CCGGCCCAAGTTTGAGGTCAAAGTTCTCG AGAACTTTGACCTCAAACCTTGGGTTTTTG (SEQ ID NO: 660)
			Обратная: AATTCAAAAACCCAAGTTTGAGGTCAA GTTCTCGAGAACTTTGACCTCAAACCTTGGG (SEQ ID NO: 661)
	NM_033294.3	TRCN0000038805	CGACAAGATGTTCTCCCTCAA (SEQ ID NO: 662)
			Прямая: CCGGCGACAAGATGTTCTCCCTCAACTCGA GTTGAGGGAGAACATCTTGTCTGTTTTTG (SEQ ID NO: 663)
			Обратная: AATTCAAAAACGACAAGATGTTCTCCCT CAACTCGAGTTGAGGGAGAACATCTTGTCTG (SEQ ID NO: 664)

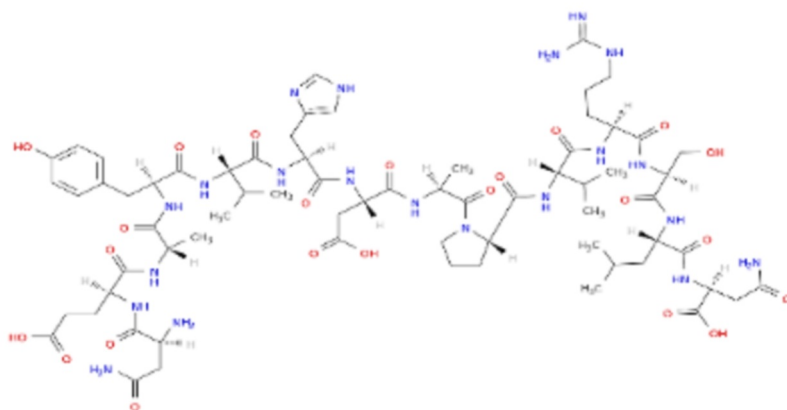
[00480] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой киРНК, ингибируя посредством этого мРНК каспазы-1 (или пробелка прокаспазы-1), что приводит к ингибированию последующих путей инфламмасы NLRP3 и/или инфламмасы AIM2. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой GAA GGC CCA UAU AGA GAA A (SEQ ID NO: 904; показана последовательность смысловой цепи), который ингибирует экспрессию каспазы-1 человека или ее фрагмента или гомолога, который по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90% идентичен ей. Примеры последовательностей киРНК для каспазы-1, предусмотренных для применения в наборах и композициях, описанных в настоящем документе, раскрыты в WO 2008/033285 или заявке США US20090280058, Keller, M., et al. Cell. 2008; 132(5): 818-831; Artlett, C.M., et al. Arthritis and Rheumatology. 2011 Jul; 63 (11): 3563-3574; Burdette, D., et al. J Gen Virology. 2012, 93: 235-246; которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00481] Изготовленные на заказ киРНК для NLRP3, AIM2 и каспазы-1 могут быть созданы по заказу в Dharmacon Research, Inc., Лафайет, Колорадо. Другие источники для изготовления на заказ киРНК включают Xeragon Oligonucleotides, Хантсвилл, Алабама, и Ambion из Остина, Техас. В качестве альтернативы, киРНК могут быть синтезированы химическим путем с использованием фосфоамидитов рибонуклеозидов и синтезатора ДНК/РНК. Согласно некоторым вариантам реализации РНКи или киРНК для NLRP3, AIM2 и каспазы-1 могут кодироваться в зкДНК, раскрытых в настоящем документе.

[00482] Согласно некоторым вариантам реализации ингибитор каспазы-1 представляет собой субстрат каспазы-1 (CAS 143305-11-7), имеющий структуру:

5

10



и который имеет следующую последовательность: Asn-Glu-Ala-Tyr-Val-His-Asp-Ala-Pro-Val-Arg-Ser-Leu-Asn (SEQ ID NO: 538). Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор каспазы-1 кодируется зкДНК, вводимой субъекту (включая, например, последующую доставку зкДНК). Согласно некоторым вариантам реализации композиций и способов, описанных в настоящем документе, ингибитор каспазы-1, кодируемый зкДНК, вводимой субъекту, представляет собой субстрат каспазы-1 (SEQ ID NO: 538).

20

25

30

[00483] РНКи может быть разработана для нацеливания на различные мРНК. Общая стратегия разработки РНКи, например, киРНК, включает начало со стоп-кодона AUG и затем сканирование длины целевой кДНК-мишени для поиска динуклеотидных последовательностей AA. 19 3'-концевых нуклеотидов, примыкающих к последовательностям AA, как сообщалось, являются потенциальными сайтами-мишенями киРНК. Затем потенциальные сайты-мишени сравнивали с соответствующей базой данных генома так, что могли быть отброшены любые последовательности-мишени, которые имеют значительную гомологию с нецелевыми генами. Было локализовано множество последовательностей-мишеней по длине гена, поэтому последовательности-мишени происходили из 3', 5' и медиальной частей мРНК. КиРНК для отрицательного контроля получали с использованием той же нуклеотидной композиции, что и киРНК согласно настоящему изобретению, но скремблировали и проверяли на отсутствие гомологии последовательностей с какими-либо генами трансфицируемых клеток. (Elbashir, S. M., et al., 2001, Nature, 411, 494-498; Ambion siRNA Design Protocol, at www.ambion.com).

35

[00484] Последовательности-мишени могут иметь 17-25 оснований в длину, и оптимально 21 основание в длину, начиная с AA. РНКи или киРНК, которые связываются с последовательностями-мишенями, были модифицированы тиоловой группой у 5 атома углерода С6 на одной цепи.

VII. Способы применения

40

45

[00485] ЗкДНК-вектор для экспрессии, например, ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытый в настоящем документе, также можно применять в способе доставки представляющей интерес нуклеотидной последовательности (например, кодирующей ингибитор врожденного иммунного ответа) в клетку-мишень (например, клетку-хозяина). Способ может представлять собой, в частности, способ доставки ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) в клетку субъекта, который нуждается в этом, и лечения иммунного нарушения, или ослабления или подавления врожденной иммунной системы. Настоящее изобретение обеспечивает экспрессию *in vivo* ингибитора иммунного ответа

(например, врожденного иммунного ответа), закодированного в зкДНК-векторе, в клетке у субъекта так, чтобы возник терапевтический эффект экспрессии антагониста инфламмасы. Эти результаты наблюдаются как в *in vivo*, так и в *in vitro* режимах доставки зкДНК-вектора.

5 [00486] Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ доставки ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, в клетку субъекта, нуждающегося в этом, включающий многократные введения зкДНК-вектора согласно настоящему изобретению, кодирующего указанный антагонист инфламмасы. Поскольку зкДНК-вектор согласно настоящему изобретению не
10 индуцирует иммунный ответ, подобный тому, который обычно наблюдается против инкапсидированных вирусных векторов, такая стратегия многократного введения, вероятно, будет иметь больший успех в системе на основе зкДНК. ЗкДНК-вектор вводят в количествах, достаточных для трансфекции клеток целевой ткани и обеспечения достаточных уровней переноса генов и экспрессии ингибитора иммунного ответа
15 (например, врожденного иммунного ответа), например, без неоправданных нежелательных эффектов. Обычные и фармацевтически приемлемые пути введения включают, но не ограничиваются перечисленными, введение в сетчатку (например, субретинальную инъекцию, супрахориоидальную инъекцию или интравитреальную инъекцию), внутривенное введение (например, в липосомальном составе), прямую
20 доставку в выбранный орган (например, в любую одну или более тканей, выбранных из: печени, почек, желчного пузыря, предстательной железы, надпочечников, сердца, кишечника, легких и желудка), внутримышечный и другие парентеральные пути введения. Пути введения могут быть скомбинированы, если требуется.

[00487] Доставка зкДНК-вектора для экспрессии, например, ингибитора иммунного
25 ответа (например, врожденного иммунного ответа), описанного в настоящем документе, не ограничивается доставкой экспрессируемого ингибитора. Например, зкДНК-векторы, полученные с помощью обычного способа (например, с использованием способа продуцирования на основе клеток (например, способов продуцирования в клетках насекомых)) или синтетического способа, как описано в настоящем документе, можно
30 применять с другими предложенными системами доставки, чтобы обеспечить часть генной терапии. Один неограничивающий пример системы, которую можно комбинировать с зкДНК-векторами в соответствии с настоящим раскрытием, включает системы, которые доставляют по отдельности один или более кофакторов или иммунных супрессоров для эффективной генной экспрессии зкДНК-вектора, экспрессирующего
35 ингибитор.

[00488] Согласно настоящему изобретению также предложен способ подавления у субъекта иммунного ответа, например, врожденного иммунного ответа, включающий введение в нуждающуюся в этом целевую клетку (в частности, в мышечную клетку или ткань) указанного субъекта терапевтически эффективного количества зкДНК-вектора,
40 необязательно с фармацевтически приемлемым носителем. Несмотря на то, что указанный зкДНК-вектор может быть введен в присутствии носителя, такой носитель не является необходимым. Выбранный зкДНК-вектор содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, который можно применять для лечения
45 или подавления иммунной системы. В частности, указанный зкДНК-вектор может содержать целевую последовательность антагониста инфламмасы, функционально связанную с контрольными элементами, способными управлять транскрипцией целевого антагониста инфламмасы, кодируемого указанной экзогенной последовательностью

ДНК, при введении субъекту. Указанный зкДНК-вектор может быть введен любым подходящим путем, как описано выше и в других разделах настоящего документа.

[00489] Композиции и векторы, предложенные в настоящем документе, можно применять для доставки ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, для различных целей. Согласно некоторым вариантам реализации трансген кодирует ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), который предназначен для применения в исследовательских целях, например, для создания соматической трансгенной модели на животных, несущей трансген, например, для исследования функции ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа). В другом примере трансген кодирует ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), который предназначен для применения в создании модели подавленной иммунной системы на животных или у субъекта с ослабленным иммунитетом. Согласно некоторым вариантам реализации кодируемый ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) можно применять для лечения или предотвращения повышенных иммунных ответов или состояния повышенной реактивности врожденного иммунитета у субъекта, например, в ответ на генную терапию или подобное, у субъекта-млекопитающего. Ингибитор иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) может быть перенесен пациенту (например, экспрессирован у пациента) в количестве, достаточном для уменьшения или предотвращения повышенных иммунных ответов у субъекта.

[00490] ЗкДНК-вектор не ограничивается одной молекулой зкДНК-вектора. Таким образом, в другом аспекте, несколько зкДНК-векторов, экспрессирующих разные белки или одни и те же ингибиторы иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, но функционально связанные с различными промоторами или цис-регуляторными элементами, могут быть доставлены одновременно или последовательно в целевую клетку, ткань, орган или в организм субъекта. Таким образом, эта стратегия может обеспечить одновременную генную терапию несколькими антагонистами инфламмасом или доставку их генов. Также можно разместить разные части ингибитора в отдельных зкДНК-векторах (например, разные домены и/или кофакторы, необходимые для функциональности ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа)), например, которые могут быть введены одновременно или в разные моменты времени, и которые можно регулировать по отдельности, добавляя посредством этого дополнительный уровень контроля экспрессии одного и более ингибиторов. Доставку также можно выполнять несколько раз и, что важно для генной терапии в клинических условиях, с последующим увеличением или снижением доз, учитывая отсутствие иммунного ответа хозяина против капсида благодаря отсутствию вирусного капсида. Ожидается, что ответ против капсида не возникнет из-за отсутствия капсида.

[00491] Согласно настоящему изобретению также предложен способ подавления у субъекта иммунного ответа, например, врожденного иммунного ответа, включающий введение в нуждающуюся в этом целевую клетку (в частности, в мышечную клетку или ткань) указанного субъекта терапевтически эффективного количества зкДНК-вектора, раскрытого в настоящем документе, необязательно с фармацевтически приемлемым носителем. Несмотря на то, что указанный зкДНК-вектор может быть введен в присутствии носителя, такой носитель не является необходимым. Реализованный зкДНК-вектор содержит представляющую интерес нуклеотидную последовательность, например, ингибитор иммунного ответа, который можно применять для подавления врожденной иммунной системы или ослабления состояния повышенной

иммунореактивности у субъекта. В частности, зкДНК-вектор может содержать целевую экзогенную последовательность ДНК, функционально связанную с контрольными элементами, способными управлять транскрипцией целевого полипептида, белка или олигонуклеотида, кодируемого указанной экзогенной последовательностью ДНК, при введении субъекту. ЗкДНК-вектор может быть введен любым подходящим путем, как описано выше и в других разделах настоящего документа.

Лечение ex vivo

[00492] Согласно некоторым вариантам реализации клетки извлекают из организма субъекта, вводят в них зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, раскрытый в настоящем документе, и затем клетки возвращают в организм субъекта. Способы извлечения клеток из организма субъекта для лечения ex vivo с последующим введением обратно в организм субъекта известны в данной области техники (см., например, патент США № 5399346; раскрытие которого полностью включено в настоящий документ). В качестве альтернативы, зкДНК-вектор вводят в клетки, полученные от другого субъекта, в культивируемые клетки или в клетки из любого другого подходящего источника, и указанные клетки вводят нуждающемуся в этом субъекту.

[00493] Клетки, трансдуцированные зкДНК-вектором для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, раскрытым в настоящем документе, предпочтительно вводят субъекту в «терапевтически эффективном количестве» в комбинации с фармацевтическим носителем. Специалисты в данной области техники поймут, что терапевтические эффекты не обязательно должны быть полными или обеспечивать исцеление при условии, что для субъекта они в какой-то мере благоприятны.

[00494] Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), например, раскрытый в настоящем документе, может кодировать антагонист инфламماسомы, описанный в настоящем документе (иногда называемый трансгеном или гетерологичной нуклеотидной последовательностью), который должен продуцироваться в клетке *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. Например, в отличие от применения зкДНК-векторов, описанных в настоящем документе, в способе лечения, который обсуждается в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) может быть введен в культивируемые клетки, и экспрессированный антагонист инфламماسомы может быть выделен из клеток, например, для получения антител и слитых белков. Согласно некоторым вариантам реализации культивируемые клетки, содержащие зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытый в настоящем документе, можно применять для коммерческого получения антител или слитых белков, например, в качестве источника клеток для мелкомасштабного или крупномасштабного биоизготовления антител или слитых белков. Согласно альтернативным вариантам реализации зкДНК-вектор для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытый в настоящем документе, вводят в клетки у субъекта-хозяина, не являющегося человеком, для продуцирования антител или слитых белков *in vivo*, включая мелкомасштабное получение, а также коммерческое крупномасштабное получение антагониста инфламماسомы.

[00495] ЗкДНК-векторы для экспрессии ингибитора иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа), раскрытые в настоящем документе, можно применять

как в ветеринарных, так и в медицинских приложениях. Подходящие субъекты для способов доставки генов *ex vivo*, описанных выше, включают как птиц (например, кур, уток, гусей, перепелов, индеек и фазанов), так и млекопитающих (например, человека, крупный рогатый скот, овечьих, козых, лошадиных, кошачьих, собачьих и зайцеобразных), при этом предпочтительными являются млекопитающие. Субъекты-люди являются наиболее предпочтительными. Субъекты-люди включают новорожденных, младенцев, детей и подростков, и взрослых людей.

[00496] Все патенты и другие публикации; включая литературные ссылки, выданные патенты, опубликованные заявки на патент и заявки на патент, находящиеся на рассмотрении одновременно с настоящей заявкой; упомянутые в настоящем описании, явным образом включены в настоящий документ посредством ссылки с целью описания и раскрытия, например, методологий, описанных в таких публикациях, которые могут быть использованы в связи с технологией, описанной в настоящем документе. Эти публикации представлены исключительно по причине их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто в этом отношении не должно истолковываться как признание того, что авторы изобретения не обладают правами на более раннее изобретение по отношению к такому раскрытию в силу предшествующего изобретения или по любой другой причине. Все утверждения, касающиеся дат, или представления относительно содержания этих документов основаны на информации, доступной заявителям, и не являются допущением каким-либо образом признания правильности дат или содержания этих документов.

[00497] Описание вариантов реализации настоящего раскрытия не должно рассматриваться как исчерпывающее или ограничивающее настоящее изобретение точной раскрытой формой. Несмотря на то, что в настоящем документе описаны в иллюстративных целях конкретные варианты реализации и примеры раскрытия, возможны различные эквивалентные модификации в пределах объема раскрытия, как будет понятно специалистам в соответствующей области техники. Например, хотя стадии или функции способа представлены в указанном порядке, согласно альтернативным вариантам реализации функции могут выполняться в другом порядке, или функции могут выполняться по существу одновременно. Принципиальные положения настоящего раскрытия, предоставленные в настоящем документе, могут быть применены к другим процедурам или способам в зависимости от ситуации. Различные варианты реализации, описанные в настоящем документе, могут быть объединены для обеспечения дополнительных вариантов реализации. Аспекты настоящего раскрытия могут быть модифицированы, при необходимости, для применения составов, функций и концепций вышеупомянутых ссылок и применения для обеспечения дополнительных вариантов реализации настоящего раскрытия. Кроме того, из соображений биологической функциональной эквивалентности могут быть сделаны некоторые изменения в структуре белка, не влияющие на биологическое или химическое действие в качественном или количественном отношении. Эти и другие изменения могут быть выполнены в раскрытии в свете подробного описания. Все такие модификации предусмотрены, как включенные в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00498] Конкретные элементы любого из вышеприведенных вариантов реализации могут быть объединены или заменены элементами других вариантов реализации. Кроме того, хотя преимущества, связанные с некоторыми вариантами реализации настоящего раскрытия, были описаны в контексте этих вариантов реализации, другие варианты реализации также могут демонстрировать такие преимущества, и не все варианты

реализации должны обязательно демонстрировать такие преимущества, чтобы попадать в объем раскрытия.

[00499] Описанная в настоящем документе технология дополнительно иллюстрируется следующими примерами, которые никоим образом не следует истолковывать как дополнительные ограничения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретной методологией, протоколами и реагентами, и т.п., описанными в настоящем документе, и потому допускает варианты. Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов реализации, и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который определен исключительно формулой изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: Конструирование ТТХ-плазмид

[00500] Получали плазмиды в формате ТТХ, структурная схема которых показана на ФИГ. 4С (ТТХ-R) или ФИГ. 4D (ТТХ-L). Примеры плазмид ТТХ-R и ТТХ-L описаны в Таблице 6А ниже. Плазмиды ТТХ-R и ТТХ-L различаются положением мутированной последовательности ITR AAB2, как показано на ФИГ. 4С и ФИГ. 4D, соответственно. Плазмиды ТТХ-R (ТТХ-плазида 1, 3, 5 и 7) получали путем молекулярного клонирования, раскрытого в настоящем документе, с получением ТТХ-векторов. Плазмиды ТТХ-L (ТТХ-плазида 2, 4, 6 и 8) для применения в получении ТТХ-векторов (ТТХ-вектор 2, 4, 6, 8). Каждая из плазмид ТТХ-R содержит (а) инвертированный концевой повтор дикого типа (ITR) AAB2; (b) экспрессионную кассету и (с) модифицированный инвертированный концевой повтор (ITR) AAB2, как проиллюстрировано на ФИГ. 4D.

[00501] Плазмиды зкДНК (т.е. плазмиды, содержащие матрицу зкДНК-вектора, используемую для последующего получения зкДНК-вектора) могут быть сконструированы с использованием известных методик, чтобы предпочтительно обеспечить по меньшей мере следующие элементы в виде функционально связанных компонентов в направлении транскрипции: 5'-ITR (мутантный или дикого типа AAB); контрольные элементы, включая промотор, представляющую интерес экзогенную последовательность ДНК; область терминции транскрипции; и 3'-ITR (мутантный или дикий тип соответствующего ITR AAB). Примечательно, что нуклеотидные последовательности в ITR по существу заменяют области, кодирующие гер и сар. Несмотря на то, что последовательности гер идеально кодируются вспомогательной плазмидой или вектором, альтернативно они могут быть перенесены самой векторной плазмидой. В таких случаях последовательности гер предпочтительно расположены вне области, помещенной между ITR, но также могут быть расположены внутри области, помещенной между ITR. Целевая экзогенная последовательность ДНК функционально связана с контрольными элементами, которые управляют транскрипцией или экспрессией кодируемого полипептида, белка или их олигонуклеотида в клетке, ткани, органе или в организме субъекта (т.е. *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*). Такие контрольные элементы могут содержать контрольные последовательности, обычно ассоциированные с выбранным геном. В качестве альтернативы, можно применять гетерологичные контрольные последовательности. Подходящие гетерологичные контрольные последовательности обычно включают те, которые происходят из последовательностей, кодирующих гены млекопитающих или вирусов.

[00502] Целевая экзогенная последовательность ДНК в зкДНК-векторе может быть функционально связана с контрольными элементами, которые управляют транскрипцией или экспрессией кодируемого полипептида, белка или их олигонуклеотида в клетке,

ткани, органе или в организме субъекта (т.е. *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*). Такие контрольные элементы могут содержать контрольные последовательности, обычно ассоциированные с выбранным геном. В качестве альтернативы, можно применять гетерологичные контрольные последовательности. Подходящие гетерологичные контрольные последовательности обычно включают те, которые происходят из последовательностей, кодирующих гены млекопитающих или вирусов. Примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, промоторы, такие как ранний промотор SV40; промотор из длинного концевой повтора (LTR) вируса опухоли молочной железы мышей; большой поздний промотор аденовируса (Ad MLP); промоторы вируса простого герпеса (HSV); промотор цитомегаловируса (CMV), такой как область немедленного раннего промотора CMV (CMVIE); промотор вируса саркомы Рауса (RSV); синтетические промоторы; гибридные промоторы; и тому подобное. Кроме того, в настоящем изобретении также можно применять последовательности, происходящие из невирусных генов, таких как ген металлотioneина мыши. Известны последовательности ITR многих серотипов AAV.

[00503] Экспрессионная кассета каждой из TTX-плазмид (как TTX-R, так и TTX-L) включает следующие элементы, расположенные между последовательностями ITR: (i) энхансер/промотор; (ii) сайт клонирования для трансгена; (iii) посттранскрипционный элемент ответа WHP (WPRE); и (iv) сигнал полиаденилирования из гена бычьего гормона роста (BGHrA). Между каждым компонентом также были введены уникальные сайты распознавания рестрикционных эндонуклеаз (R1-6) (например, см. ФИГ. 4C и ФИГ. 4D), чтобы облегчить введение новых генетических компонентов в конкретные сайты в конструкции. Сайты ферментов R3 и R4 конструируют в сайте клонирования для введения открытой рамки считывания трансгена. Эти последовательности клонировали в плазмиду pFastBac HT B, полученную от ThermoFisher Scientific.

[00504] Все TTX-плазмиды дополнительно содержат экзогенную последовательность, открытая рамка считывания которой для трансгена (люциферазы светлячка или «Luc» либо фактора IX человека или «FIX») также была получена путем вставки экзогенной последовательности в сайт клонирования. Каждую из структур нескольких примеров TTX-плазмид, представленных в Таблице 6A, конструировали по схеме, показанной на ФИГ. 4D (правый мутированный ITR AAV) или ФИГ. 4C (левый мутированный ITR). Каждая TTX-плазида включала энхансер/промотор и трансген (например, люциферазу с различными промоторами или FIX с промотором CAG), посттрансляционный регуляторный элемент (WPRE) и терминационный сигнал полиаденилирования (поли (A) BGH), фланкированные: (a) полинуклеотидной последовательностью мутированного инвертированного концевой повтора (ITR) AAB2, кодируемой в плазмиде либо на левой (L), либо на правой (R) стороне экспрессионной кассеты, и (b) последовательностью ITR AAB2 дикого типа (немутированного) на противоположном конце экспрессионной кассеты.

[00505] TTX-плазмиды в Таблице 6A конструировали с WPRE, содержащим SEQ ID NO: 8, и BGHrA, содержащим SEQ ID NO: 9, в качестве компонентов между трансгеном люциферазы и правым ITR. Кроме того, каждая из TTX-плазмид (от TTX-1 до TTX-10) также содержала сайт клонирования R3/R4 (SEQ ID NO: 7) по обе стороны от ORF репортерной последовательности люциферазы или фактора IX (Padua FIX из SEQ ID NO: 12 или FIX из SEQ ID NO: 11).

[00506] Касательно Таблицы 6A:

- «wt-L» относится к ITR AAB2 дикого типа, кодируемому в плазмиде на левой стороне экспрессионной кассеты (содержащему полинуклеотидную последовательность

SEQ ID NO: 51);

- «wt-R» относится к ITR AAB2 дикого типа, кодируемому в плазмиде на правой стороне экспрессионной кассеты (содержащему полинуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1);

- «mut-L» относится к мутированной последовательности ITR AAB2, представленной в SEQ ID NO: 52;

- «mut-R» относится к мутированной последовательности ITR AAB2, представленной в SEQ ID NO: 2;

- «CAG» относится к синтетическому промотору, сконструированному из (C)

элементов немедленного раннего энхансера и промотора цитомегаловируса, (A) первого экзона и первого интрона гена бета-актина курицы, (G) акцептора сплайсинга гена бета-глобина кролика, из SEQ ID NO: 3;

- «AAT w/SV40 intr» относится к AAT (альфа-1-антитрипсину человека) с интроном большого Т-антигена SV40 из SEQ ID NO: 4; и

- «hEF1- α » относится к фактору удлинения-1 альфа (EF-1 альфа) человека из SEQ ID NO: 6.

Таблица 6А

Плазмида	ITR-L	Промотор	Трансген	ITR-R
TTX-1	wt-L	CAG	Люцифераза	mut-R
TTX-2	mut-L	CAG	Люцифераза	wt-R
TTX-3	wt-L	AAT w/SV40 intr	Люцифераза	mut-R
TTX-4	mut-L	AAT w/SV40 intr	Люцифераза	wt-R
TTX-5	wt-L	LP1 w/SV40 intr	Люцифераза	mut-R
TTX-6	mut-L	LP1 w/SV40 intr	Люцифераза	wt-R
TTX-7	wt-L	hEF1- α	Люцифераза	mut-R
TTX-8	mut-L	hEF1- α	Люцифераза	wt-R
TTX-9	wt-L	CAG	Padua FIX	mut-R
TTX-10	wt-L	CAG	FIX	mut-R

Таблица 6В

Плазмида	ITR-L	Промотор	Трансген	ITR-R
α (альфа)	wt-L	CAG	Luc	mut-R
β (бета)	wt-L	LP-1 β	FIX	mut-R

Каждая конструкция в Таблице 6В содержит модифицированную последовательность поли(А) SV40 (SEQ ID NO: 10), расположенную в 3'-нетранслируемой области (UTR) между трансгеном и mut-R ITR.

«LP-1 β » относится к промотору LP-1 β (SEQ ID NO: 16), который аналогичен промотору LP-1 (SEQ ID NO: 5) с 2 дополнительными сайтами рестрикционного фермента.

[00507] Согласно одному варианту реализации векторный полинуклеотид (зкДНК-вектор) содержит пару двух разных ITR, выбранных из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 52; и SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 51. Согласно одному варианту реализации каждого из этих аспектов векторный полинуклеотид или невирусные бескапсидные ДНК-векторы с ковалентно замкнутыми концами содержат (ат) пару ITR, выбранных из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 101 и SEQ ID NO: 102; SEQ ID NO: 103 и SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106; SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110; SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 112; SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 114; и SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 116. Согласно некоторым вариантам реализации зкДНК-векторы не имеют ITR, который содержит какую-либо

последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 500-529.

ПРИМЕР 2: Бакмида и бакуловирус для получения линейных, непрерывных и бескапсидных ДНК-векторов

[00508] Компетентные клетки DH10Bac (компетентные клетки MAX Efficiency® DH10Bac™, Thermo Fisher, номер по каталогу 10361012) трансформировали либо ТТХ, либо контрольными плазмидами в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком, доступным на их веб-сайте (Thermo Fisher, можно найти в Интернете по адресу: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/10361012>). Чтобы получить рекомбинантные бакмиды («ТТХ-бакмиды»), в клетках DH10Bac индуцировали рекомбинацию между плазмидой и бакуловирусным челночным вектором. Рекомбинантные бакмиды отбирали путем положительного отбора на основании скрининга по сине-белому окрашиванию *E. coli* (маркер Ф80dlacZΔM15 обеспечивает α-комплементацию гена β-галактозидазы из бакмидного вектора) на чашке с бактериальным агаром, содержащим X-gal и IPTG. Белые колонии собирали и культивировали в 10 мл сред.

[00509] Рекомбинантные бакмиды («ТТХ-бакмиды») выделяли из *E. coli* и трансфицировали в клетки насекомых Sf9 или Sf21 с использованием EugeneHD™ с получением инфекционного бакуловируса. Адгезивные клетки насекомых Sf9 или Sf21 культивировали в 50 мл сред в колбах T25 при 25°C. Через четыре дня культуральную среду (содержащую вирус P0) удаляли от клеток, фильтровали через фильтр с размером пор 0,45 мкм и отделяли инфекционные рекомбинантные бакуловирусные частицы («ТТХ-бакуловирус» или «сравнительный бакуловирус») от клеток в культуре.

[00510] Необязательно первое поколение бакуловируса (P0) амплифицировали путем инфицирования наивных клеток насекомых Sf9 или Sf21 в 50-500 мл сред. Клетки культивировали при 130 об/мин и 25°C, отслеживая диаметр и жизнеспособность клеток до тех пор, пока клетки не достигали диаметра 18-19 нм (в отличие от диаметра наивных клеток, равного 14-15 нм) и плотности ~4,0×10⁶ клеток/мл. Через 3-8 дней после инфицирования бакуловирусные частицы P1 в среде собирали после центрифугирования для удаления клеток и клеточных фрагментов с последующей фильтрацией через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

[00511] Собирали ТТХ-бакуловирус и определяли инфекционную активность бакуловируса. В частности, 4×20 мл культур клеток Sf9 при 2,5×10⁶ клеток/мл обрабатывали бакуловирусом P1 в следующих разведениях 1/1000, 1/10000, 1/50000, 1/100000 и инкубировали. Инфективность определяли ежедневно на протяжении 4-5 дней по показателю увеличения диаметра клеток и остановке клеточного цикла, а также изменению жизнеспособности клеток.

[00512] Последовательность Rep 78 (SEQ ID NO: 13) функционально связывали с фрагментом промотора IE1 (SEQ ID NO: 15), а затем вставляли в сайт рестрикции BamHI/KpnI вектора для двойной экспрессии pFASTBAC™ (ThermoFisher, номер по каталогу 10712024) так, что последовательность Rep 78 связана с последовательностью поли(А) TK HSV на 3'-конце. Последовательность Rep 52 (SEQ ID NO: 14) затем клонировали в сайт SalI-HindIII вектора, чтобы функционально связать последовательность Rep52 с промотором рРН на 5' и последовательностью поли(А) SV40 на 3'. Полученная конструкция называется в настоящем документе «Rep-плазмидой».

[00513] Rep-плазмиду трансформировали в компетентные клетки DH10Bac (компетентные клетки MAX Efficiency® DH10Bac™, Thermo Fisher, номер по каталогу 10361012) в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком, доступным на их веб-сайте (Thermo Fisher®, <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/>

10361012). Для получения рекомбинантных бакмид («Rep-бакмид») в клетках DH10Bac индуцировали рекомбинацию между Rep-плазмидой и бакуловирусным челночным вектором. Рекомбинантные бакмиды отбирали путем положительного отбора на основании скрининга по сине-белому окрашиванию E. coli (маркер $\Phi 80\text{dlacZ}\Delta\text{M15}$ обеспечивает α -комплементацию гена β -галактозидазы из бакмидного вектора) на чашке с бактериальным агаром, содержащим X-gal и IPTG. Одиночные белые колонии собирали и инокулировали в 10 мл селективных сред (канамицин, гентамицин, тетрациклин в бульоне LB). Рекомбинантные бакмиды (Rep-бакмиды) выделяли из E.coli, и трансфицировали клетки насекомых Sf9 или Sf21 указанными Rep-бакмидами, чтобы получить инфекционный бакуловирус.

[00514] Клетки насекомых Sf9 или Sf21 культивировали в 50 мл сред в течение 4 дней и выделяли из культуры инфекционный рекомбинантный бакуловирус («Rep-бакуловирус»). Необязательно Rep-бакуловирус первого поколения (P0) амплифицировали путем инфицирования наивных клеток насекомых Sf9 или Sf21 и культивировали в 50-500 мл сред. Через 3-8 дней после инфицирования бакуловирусные частицы P1 в среде собирали, отделяя клетки путем центрифугирования или фильтрации, или используя другой способ фракционирования. Собирали Rep-бакуловирус и определяли инфекционную активность бакуловируса. В частности, 4×20 мл культур клеток Sf9 при $2,5 \times 10^6$ клеток/мл обрабатывали бакуловирусом P1 в следующих разведениях: 1/1000, 1/10000, 1/50000, 1/100000 и инкубировали. Инфективность определяли ежедневно на протяжении 4-5 дней по показателю увеличения диаметра клеток и остановке клеточного цикла, а также изменению жизнеспособности клеток.

[00515] Среды для культивирования клеток Sf, содержащие либо (1) ТТХ или α (альфа)-бакуловирус, либо (2) Rep-бакуловирус, описанный выше, затем добавляли к свежей культуре клеток Sf9 ($2,5 \times 10^6$ клеток/мл, 20 мл) при соотношении 1:1000 и 1:10000, соответственно. Затем клетки культивировали при 130 об/мин при 25°C. Через 4-5 дней после коинфицирования детектировали диаметр и жизнеспособность клеток. Когда диаметр клеток достигал 18-20 мкм при жизнеспособности ~70-80%, клеточные культуры центрифугировали, среду удаляли и собирали клеточные осадки. Клеточные осадки сначала ресуспендировали в достаточном объеме водной среды, либо воды, либо буфера. ТТХ или α (альфа)-векторы выделяли и очищали из клеток с использованием протокола очистки Qiagen Midi Plus (Qiagen, номер по каталогу 12945, 0,2 мг массы осадка клеток, обработанной на колонку).

[00516] Значения выхода ДНК-векторов (например, ТТХ-векторов), полученных и очищенных из клеток насекомых Sf9, первоначально определяли на основании поглощения в УФ-диапазоне при 260 нм. Значения выхода различных ТТХ-ДНК векторов, определенные на основании поглощения в УФ-диапазоне, представлены в Таблице 7 ниже.

Таблица 7

Конструкция	Объем культуры	Параметры культуры (Диаметр в микрометрах)	Выход (мг/л)	Расчетный выход (пг/клетку)
ТТХ-1	2×1 л	Всего: $6,02 \times 10^6$ Жизнеспособность: 53,3% Диаметр: 18,4 мкм	15,8	5,23
ТТХ-9	1 л	Всего: $6,65 \times 10^6$ Жизнеспособность: 81,8% Диаметр: 18,7 мкм	4,8	0,88
	4 л	Всего: $2,45 \times 10^6$ Жизнеспособность: 74,5% Диаметр: 18,5 мкм	5,9	3,5

	1 л	Всего: $4,92 \times 10^6$ Жизнеспособность: 84,4% Диаметр: 19,7 мкм	4,0	1,0
TTX-10	1 л	Всего: $5,55 \times 10^6$ Жизнеспособность: 77,4% Диаметр: 18,6 мкм	6,5	1,3

ПРИМЕР 3: Денатурирующий гель-электрофорез для идентификации продукции зкДНК-вектора

[00517] Чтобы качественным образом продемонстрировать, что выделенный материал ДНК-векторов имеет ковалентно замкнутые концы, как требует их определение, образцы расщепляют рестрикционной эндонуклеазой, идентифицированной на основании последовательности ДНК-вектора как эндонуклеаза с одним сайтом рестрикции, что предпочтительно приводит к получению двух продуктов расщепления неравного размера (пример: 1000 п.о. и 2000 п.о.). После расщепления и электрофореза на денатурирующем геле (который разделяет две комплементарные цепи ДНК) линейная, незамкнутая ковалентно ДНК будет разделяться на фрагменты размером 1000 п.о. и 2000 п.о., в то время как ковалентно замкнутая ДНК будет разделяться на фрагменты в 2 раза большего размера (2000 п.о. и 4000 п.о.), так как две цепи ДНК связаны, уже развернуты и имеют вдвое большую длину (но одноцепочечные). Кроме того, при расщеплении мономерных, димерных и n-мерных форм ДНК-вектора все они будут разделяться на фрагменты одинакового размера из-за связанных между собой концов мультимерного ДНК-вектора (см. ФИГ. 5В).

[00518] В настоящем документе выражение «Анализ для идентификации ДНК-вектора с помощью электрофореза в агарозном геле в условиях нативного и денатурирующего геля» относится к следующему анализу. В качестве рестрикционной эндонуклеазы выбирают фермент, выполняющий единственный разрез, чтобы получить продукты, длина которых составляет приблизительно $1/3 \times$ и $2/3 \times$ от длины ДНК-вектора. Это обеспечивает разделение полос как на нативном, так и на денатурирующем гелях. Перед денатурацией важно удалить буфер из образца. Набор для очистки ПЦР Qiagen (номер по каталогу Qiagen 28104) или «центрифужные колонки» для обессоливания, например, колонки GE Healthcare Illustra™ MicroSpin™ G-25 (GE Healthcare, номер по каталогу 27532501), хорошо работают с расщеплением эндонуклеазами.

1. Расщепите ДНК соответствующей рестрикционной эндонуклеазой (ами)
2. Внесите в набор для очистки ПЦР Qiagen, элюируйте dH_2O (30 мкл)
3. Добавьте 4 мкл 10-кратного денатурирующего раствора ($10 \times = 0,5 \text{ M NaOH}$, 10 мМ ЭДТА)
4. Добавьте 6 мкл 10-кратного раствора для загрузки в гель (краситель плюс глицерин или фиколл, НЕ забуференный)
5. Маркеры молекулярной массы ДНК могут быть приготовлены без набора Qiagen путем добавления 10-кратного денатурирующего раствора до конечной концентрации $4 \times$.
6. Подготовьте 0,8-1,0% гель в H_2O в микроволновой печи до кипения, оставьте при температуре окружающей среды на несколько минут.
7. Вылейте в лоток для геля с гребенкой и поместите в холодную комнату для ускорения полимеризации (2 часа)
8. Поместите лоток в бокс для электрофореза и уравновесьте 1 мМ ЭДТА и 200 мМ NaOH в течение 2 часов, периодически встряхивая, чтобы обеспечить одинаковую концентрацию NaOH в геле и в боксе для геля.
9. Приготовьте 1 л 1-кратного денатурирующего раствора (50 мМ NaOH, 1 мМ

ЭДТА)

10. Налейте в бокс для геля объем, достаточный для погружения геля на глубину более 0,5 см.

11. Большие гели (15-20 см) анализируйте в течение ночи при 25 В. Средние гели (8-11 см) анализируйте в течение ночи при 20 В.

Последующий анализ геля

12. Перенесите гель в лоток и промойте dH₂O

13. Слейте воду и нейтрализуйте гель в 1-кратном TBE или TAE (20 минут при осторожном перемешивании)

14. Перенесите гель в dH₂O (или 1-кратный TBE/TAE) с 1-кратным SYBR Gold (20 мин при осторожном встряхивании)

Thermo Fisher, краситель для окрашивания нуклеиновых кислот в геле SYBR® Gold (10000-кратный концентрат в ДМСО), номер по каталогу: S11494

15. Визуализируйте гель, используя эпифлуоресцентный свет (синий) или УФ (312 нм)

[00519] Выделенные ДНК-векторы/вектор идентифицируют с помощью электрофореза в агарозном геле в нативных или денатурирующих условиях, как проиллюстрировано на ФИГ. 5 и ФИГ. 6. ДНК-вектор дает несколько полос на нативных гелях, как представлено на ФИГ. 5А. Каждая полоса может представлять векторы, имеющие различную конформацию в нативном состоянии, например, непрерывные, прерывистые, мономерные, димерные и т.д.

[00520] Структуры выделенного зкДНК-вектора анализировали далее путем расщепления ДНК, полученной из коинфицированных клеток Sf9 (как описано в настоящем документе), рестрикционными эндонуклеазами, выбранными на основании а) наличия только одного сайта разрезания в ДНК-векторе, и б) полученных фрагментов достаточно большого размера, чтобы они были отчетливо видны при фракционировании на 0,8% денатурирующем агарозном геле (>800 п.о.).

[00521] В частности, равные количества (2 мкг на основании OD260) ТТХ-плазмиды и ТТХ-вектора расщепляли рестрикционными эндонуклеазами при 37°C в течение 1 часа. После расщепления материал ДНК-вектора выделяли с использованием колонки QIAquick и элюировали водой. Образцы денатурировали в денатурирующем растворе (0,05 М NaOH, 1 мМ ЭДТА), в то время как 0,8% агарозный гель, приготовленный на воде, предварительно уравнивали в течение 2 часов в буфере для уравнивания (1 мМ ЭДТА, 200 мМ NaOH). Затем образцы, погруженные в 1-кратный денатурирующий раствор (50 мМ NaOH, 1 мМ ЭДТА), анализировали на геле в течение ночи при 4°C. На следующий день гель промывали, нейтрализовали в TBE в течение 20 минут, вымачивали в 1-кратном водном растворе SYBR Gold в течение 1 часа и визуализировали в УФ/синем свете.

[00522] Первоначально наличие ДНК-вектора идентифицируют на основании характерных многополосных профилей (первичная и вторичная полосы находятся на некотором расстоянии, чтобы показать, что вторичная полоса представляет собой материал, масса которого примерно в два раза превышает массу первичной полосы) на нативном геле, а затем подтверждают на денатурированном геле на основании характерного многополосного профиля, проиллюстрированного на правой стороне ФИГ. 5А. Как проиллюстрировано на ФИГ. 5В, линейные ДНК-векторы с прерывистой структурой и ТТХ-вектор с линейной и непрерывной структурой можно различить по размеру их продуктов реакции - например, ожидается, что ДНК-вектор с прерывистой структурой будет давать фрагменты размером 1 т.п.о. и 2 т.п.о., в то время как

бескапсидный вектор с непрерывной структурой, как ожидается, даст фрагменты размером 2 т.п.о. и 4 т.п.о.

[00523] На ФИГ. 6 представлено иллюстративное изображение реального денатурирующего геля с ТТХ-векторами 1 и 2, 3 и 4, 5 и 6 и 7 и 8 (все они описаны в Таблице 1А выше) с (+) расщеплением эндонуклеазой или без него (-). После эндонуклеазной реакции каждый ТТХ-вектор давал две полосы (*). Размеры двух полос для указанных векторов, определенные на основании маркера размеров, приведены в нижней части изображения. Размеры полос подтверждают, что каждый из ТТХ-векторов имеет непрерывную структуру.

[00524] Вклад ТТХ-плазмиды в поглощение в УФ-диапазоне оценивали путем сравнения интенсивности флуоресценции ТТХ-вектора со стандартом. Например, если на основании поглощения в УФ-диапазоне определено, что на гель загружено 4 мкг ТТХ-вектора, а интенсивность флуоресценции ТТХ-вектора эквивалентна полосе 2 т.п.о. при известной массе 1 мкг, то масса ТТХ-вектора равна 1 мкг. Таким образом, ТТХ-вектор составляет 25% от общего количества поглощающего УФ материала. Затем строят график зависимости интенсивности полосы на геле от вычисленного введенного количества, которому соответствует полоса - например, если общее количество ТТХ-вектора соответствует 8 т.п.о., а вырезанная сравнительная полоса соответствует 2 т.п.о., то интенсивность указанной полосы на графике будет соответствовать 25% от общего введенного количества, что в данном случае составит 0,25 мкг при введении 1,0 мкг. Используя титрование ТТХ-плазмиды для построения стандартной кривой, рассчитывают количество для полосы ТТХ-вектора, используя уравнение линии регрессии, которое затем можно использовать для определения процента от общего введенного количества, представленного ТТХ-вектором, или процента чистоты (ФИГ. 7).

ПРИМЕР 4: ДНК-векторы экспрессируют кодируемый трансеном белок *in vitro*

[00525] Последовательность SA кДНК дикого типа для мРНК фактора IX человека («wtFIX», SEQ ID NO: 11) или вариант Padua последовательности кДНК («PaduaFIX», SEQ ID NO: 12) вводили в сайт клонирования ТТХ-плазмиды 1, чтобы получить ТТХ-плазмиду 1-wtFIX и ТТХ-плазмиду 1-PaduaFIX, соответственно. Эти плазмиды вводили в клетки насекомых Sf9 и использовали для получения ТТХ-бакмиды 1-wtFIX и ТТХ-бакмиды 1-PaduaFIX, а также ТТХ-бакуловируса 1-wtFIX и ТТХ-бакуловируса 1-PaduaFIX, соответственно, с использованием способов, описанных в настоящем документе. Экспрессию белка *in vitro* с ТТХ-плазмид и ТТХ-векторов тестировали путем

трансфекции клеток НЕК293 (2×10^5 клеток/лунку, 96-луночный планшет) с использованием 250 нг/лунку (1) ТТХ-плазмиды 1-wtFIX, (2) ТТХ-плазмиды 1-PaduaFIX, (3) ТТХ-вектора 1-wtFIX, (4) ТТХ-вектора 1-PaduaFIX, (5) β (бета)-плазмиды 1-wtFIX или (6) β (бета)-вектора 1-wtFIX, используя реагент для трансфекции Fugene6 (3:1 Fugene6: ДНК). Результат анализа методом Вестерн-блоттинга представлен на ФИГ. 8. Реакция FIX-антитело выявила полосы массой 55 кДа, которые соответствуют массе продуцируемых белков FIX. Лизаты для отрицательного контроля, трансфицированные β (бета)-плазмидой 1-wtFIX или β (бета)-вектором 1-wtFIX, не продуцировали детектируемого количества белка FIX. Этот результат подтверждает, что ТТХ-вектор 1 можно применять для эффективного переноса и экспрессии терапевтического гена, такого как ген, кодирующий фактор IX человека.

[00526] ИФА: В общих чертах, культуральные среды от трансфицированных клеток добавляли с двумя повторами в лунки, обработанные антителом к FIX, и инкубировали в течение 1 часа с последующей промывкой и инкубацией с детектирующим антителом

в течение 1 часа при комнатной температуре. Образцы снова промывали, добавляли субстрат ТМВ и проявляли окрашивание в течение 10 минут, останавливали реакцию и немедленно считывали поглощение образцов при 450 нм. Пример образцов после реакций с субстратом ТМВ представлен на ФИГ. 15А, а концентрация FIX в каждом образце, определенная на основании поглощения образца при 450 нм, представлена на ФИГ. 15А. Был детектирован высокий уровень экспрессии белка FIX с ТТХ-плазмиды 1 и ТТХ-вектора 1, при этом не была детектирована значительная экспрессия FIX с β (сравнительной)-плазмиды или β (сравнительного)-вектора.

[00527] Это еще раз подтверждает, что ТТХ-вектор 1, полученный из ТТХ-плазмиды 1, содержащий, в направлении от 5'-к 3'-концу, репликативную полинуклеотидную последовательность WT (SEQ ID NO: 51), промотор CAG (SEQ ID NO: 3), сайт клонирования R3/R4 (SEQ ID NO: 7), WPRE (SEQ ID NO: 8), BGHrA (SEQ ID NO: 9) и модифицированную репликативную полинуклеотидную последовательность (SEQ ID NO: 2), значительно более эффективно индуцирует экспрессию трансгена по сравнению с α (альфа)-вектором 1, полученным из α (альфа)-плазмиды 1, которая не включает WPRE (SEQ ID NO: 8) и BGHrA (SEQ ID NO: 9).

ПРИМЕР 5: Получение зкДНК, коэкспрессирующей фактор IX и ингибитор cGAS

[00528] Белок ORF52 герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши (SEQ ID NO: 882), или его вариант, который ингибирует cGAS, или усеченную цитоплазматическую изоформу LANA (LANA Δ 161 или SEQ ID NO: 884), в которой отсутствуют аминокислоты 161-1162 из SEQ ID NO: 882), функционально связывают с промотором и вставляют в сайт рестрикционного клонирования R5 плазмиды ТТХ 9 или ТТХ 10, кодирующей трансген фактора IX, как описано в Примере 1 и Примере 4. Таким образом, получают зкДНК, которая кодирует как фактор IX, так и ингибитор cGAS, как описано в Примерах 2-3.

ПРИМЕР 6: Подтверждение экспрессии ингибитора cGAS, экспрессируемого зкДНК

[00529] Экспрессия целевого ингибитора cGAS, коэкспрессируемого зкДНК, такого как белок ORF52 герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши (SEQ ID NO: 882), или его вариант, который ингибирует cGAS, или усеченная цитоплазматическая изоформа LANA (SEQ ID NO: 884), может быть подтверждена с использованием клеток HeLa и антител, специфичных в отношении ингибитора cGAS, таких как антитело к ORF52, описанное в Li et al. («Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus inhibitor of cGAS (KicGAS) Encoded by ORF52, is an Abundant Tegument protein and Is Required for Production of Infectious Progeny Viruses», J. Virol. 2016, 90(11): 5329). Например, культивируют клетки HeLa и выполняют кратковременные трансфекции конструкций, коэкспрессирующих фактор IX и целевой ингибитор cGAS, используя, например, реагент для трансфекции Fusegene6 (3:1; fusegene6:ДНК). Для детектирования экспрессии ингибитора cGAS используют методики Вестерн-блоттинга и/или проточной цитометрии, как известно специалистам в данной области техники. Экспрессию фактора IX подтверждают, как описано в Примере 4.

ПРИМЕР 7: Получение зкДНК, коэкспрессирующей фактор IX и ингибитор TLR-9

[00530] Олигонуклеотиды, которые могут образовывать шпильчатую структуру, содержащие следующие последовательности, такие как (TCCTGGCGGGGAAGT, SEQ ID NO: 889), ODN-2114 (TCCTGGAGGGGAAGT, SEQ ID NO: 890), поли(G) (GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG, SEQ ID NO: 891), ODN-A151 (TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG, SEQ ID NO: 892), G-ODN (CTCC-TATTGGGGGTTTCCTAT, SEQ ID NO: 893), IRS-869 (TCCTGGAGGGGGTTGT, SEQ ID NO: 894), INH-1 (CCTGGATGGGAATTCCCATCCAGG, SEQ ID NO: 895), INH-4

(TTCCCATCCAGGCCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 896), (IRS-661 TGCTTGCAAGCTTGCAAGCA, SEQ ID NO: 897), 4024 (TCCTGGATGGGAAGT, SEQ ID NO: 898), 4084F (CCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 899), INH-13 (CTTACCGCTGCACCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 900), INH-18 (CCTGGATGGGAACCTTACCGCTGCA, SEQ ID NO: 901) и IRS-954 TGCTCCTGGAGGGGTTGT, SEQ ID NO: 902), конструируют так, чтобы получить липкие концы после ренатурации комплементарных цепей 5'-3' и 3'-5' так, что они могут быть вставлены путем лигирования в предварительно выбранный сайт рестрикционного клонирования, например, R5 или другой сайт плазмиды TTX 9 или TTX 10, кодирующей трансген фактора IX, как описано в Примере 1 и Примере 4.

[00531] Например, олигонуклеотиды с подходящим сайтом рестрикции ренатурируют путем смешивания каждой цепи в равных молярных количествах в подходящем буфере: например, 100 мМ ацетата калия; 30 мМ HEPES, pH 7,5, нагревания до 94°C в течение 2 минут и постепенного охлаждения. Таким образом, для олигонуклеотидов с прогнозируемой значительной вторичной структурой благоприятна более плавная стадия охлаждения/ренатурации. Это можно осуществить, поместив раствор олигонуклеотидов на водяную баню или в термостат и отключив/выключив устройство. Ренатурированные олигонуклеотиды можно разбавить в буфере, не содержащем нуклеаз, и хранить в двухцепочечной ренатурированной форме при 4°C. Затем зкДНК-плазмиду с олигонуклеотидной последовательностью, ингибирующей TLR-9, очищают (например, с помощью гель-электрофореза или колонки) и используют для получения зкДНК-вектора. Может быть получена зкДНК, которая кодирует фактор IX и которая содержит антагонист TLR-9.

ПРИМЕР 8: Контролируемая экспрессия трансгена с зкДНК: экспрессия трансгена с зкДНК-вектора *in vivo* может поддерживаться и/или повышаться путем повторного введения дозы.

[00532] ЗкДНК-вектор получали в соответствии со способами, описанными в Примере 1 выше, используя зкДНК-плазмиду, содержащую промотор CAG (SEQ ID NO: 3), при этом трансген люциферазы (SEQ ID NO: 71) используют как примерный антагонист инфламмосомы, фланкированный асимметричными ITR (например, 5'-WT-ITR (SEQ ID NO: 1) и 3' mod-ITR (SEQ ID NO: 2)), и оценивали в различных программах лечения *in vivo*. Этот зкДНК-вектор использовали во всех последующих экспериментах, описанных в Примерах 6-10. В Примере 6 зкДНК-вектор очищали, изготавливали в виде состава с липидной наночастицей (ЛНЧ-зкДНК) и вводили путем инъекции в хвостовую вену каждой мыши CD-1® IGS. Липосомы изготавливали с использованием подходящей смеси липидов, содержащей четыре компонента для образования липосом на основе липидных наночастиц (ЛНЧ), включая катионные липиды, вспомогательные липиды, холестерин и ПЭГ-липиды.

[00533] Для оценки устойчивой экспрессии трансгена *in vivo* с зкДНК-вектора на протяжении длительного периода времени ЛНЧ-зкДНК вводили в стерильном ФСБ путем внутривенной инъекции в хвостовую вену мышам CD-1® IGS в возрасте приблизительно 5-7 недель. Была проведена оценка трех групп с разными дозировками: 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг, по десять мышей на группу (за исключением группы 1,0 мг/кг, в которой было 15 мышей на группу). Инъекции вводили в день 0. Пять мышей из каждой группы получали инъекцию дополнительной идентичной дозы в день 28. Экспрессию люциферазы измеряли путем визуализации IVIS после внутривенного введения мышам CD-1® IGS (Charles River Laboratories; мыши дикого типа (WT)). Экспрессию люциферазы оценивали с помощью визуализации IVIS после введения путем внутрибрюшинной инъекции 150 мг/кг субстрата люциферина в дни 3, 4, 7, 14,

21, 28, 31, 35 и 42 и регулярно (например, еженедельно, два раза в неделю или через каждые 10 суток, или через каждые 2 недели) в период между днями 42-110. Экспрессия трансгена люциферазы, в качестве примерного антагониста инфламмасы, измеренная с помощью визуализации IVIS в течение по меньшей мере 132 дней после 3 разных

5 протоколов введения (данные не показаны).

[00534] Расширенное исследование выполняли для изучения эффекта повторной дозы, например, повторного введения ЛНЧ-зкДНК, экспрессирующей люциферазу, субъектам, получавшим ЛНЧ-зкДНК. В частности, оценивали возможность повышения

10 [00535] В этом исследовании биораспределение экспрессии люциферазы с зкДНК-вектора оценивали с помощью IVIS у мышей CD-1® IGS после первоначального внутривенного введения 1,0 мг/кг (т.е. праймирующей дозы) в дни 0 и 28 (Группа А). Второе введение зкДНК-вектора осуществляли путем инъекции в хвостовую вену 3 мг/кг (Группа В) или 10 мг/кг (Группа С) в 1,2 мл в хвостовую вену в день 84. В этом

15 исследовании использовали по пять (5) мышей CD-1® в каждой из Групп А, В и С. Визуализацию IVIS экспрессии люциферазы у мышей выполняли перед введением дополнительных доз в дни 49, 56, 63 и 70, как описано выше, а также после введения повторных доз в день 84 и в дни 91, 98, 105, 112 и 132. Экспрессию люциферазы оценивали и детектировали во всех трех Групп А, В и С по меньшей мере до дня 110 (самый

20 продолжительный оцененный период).

[00536] Было показано, что уровень экспрессии люциферазы повышается с помощью повторной дозы (т.е. повторного введения композиции зкДНК) ЛНЧ-зкДНК-Лис, согласно определению путем оценки активности люциферазы в присутствии люциферина. Экспрессия трансгена люциферазы, в качестве примерного антагониста инфламмасы,

25 измеренная с помощью визуализации IVIS в течение по меньшей мере 110 дней после 3 разных протоколов введения (Группы А, В и С). У мышей, не получавших никакой дополнительной повторной дозы (праймирующая доза 1 мг/кг (т.е. Группа А)), наблюдали стабильную экспрессию люциферазы на протяжении всего исследования. Мыши в группе В, которым вводили повторную дозу 3 мг/кг зкДНК-вектора, показали

30 приблизительно семикратное увеличение наблюдаемой светимости по сравнению с мышами в Группе С. Неожиданно, мыши, получившие повторную дозу 10 мг/кг зкДНК-вектора, имели 17-кратное увеличение наблюдаемой светимости люциферазы по сравнению с мышами, не получавшими какой-либо повторной дозы (Группа А).

[00537] Группа А мышей CD-1® IGS показывает экспрессию люциферазы после

35 внутривенного введения 1 мг/кг зкДНК-вектора в хвостовую вену в дни 0 и 28. Группы В и С мышей CD-1® IGS показывают экспрессию люциферазы после введения 1 мг/кг зкДНК-вектора в первый момент времени (день 0) и введения повторной дозы зкДНК-вектора во второй момент времени в день 84. Второе введение (т.е. повторная доза) зкДНК-вектора повысило экспрессию по меньшей мере в 7 раз и даже до 17 раз.

40 [00538] 3-кратное увеличение дозы (т.е. количества) зкДНК-вектора при повторном введении дозы в Группе В (т.е. при повторном введении дозы 3 мг/кг) привело к 7-кратному увеличению экспрессии люциферазы. Также неожиданно 10-кратное увеличение количества зкДНК-вектора при повторном введении дозы (т.е. при повторном введении дозы 10 мг/кг) в Группе С привело к 17-кратному увеличению

45 экспрессии люциферазы. Таким образом, второе введение (т.е. повторная доза) зкДНК повысило экспрессию по меньшей мере в 7 раз и даже до 17 раз. Это показывает, что повышение экспрессии трансгена в результате повторной дозы больше, чем ожидалось, и зависит от дозы или количества зкДНК-вектора при введении повторной дозы и, по-

видимому, является синергическим по отношению к начальной экспрессии трансгена после первоначального праймирующего введения в день 0. Таким образом, дозозависимое повышение экспрессии трансгена не является аддитивным, скорее, уровень экспрессии трансгена является дозозависимым и сверхпропорционален суммарному количеству зкДНК-вектора, введенному в каждый момент времени.

[00539] Обе группы В и С показали значительное дозозависимое повышение экспрессии люциферазы по сравнению с контрольными мышами (Группа А), которые не получали повторной дозы зкДНК-вектора во второй момент времени. В совокупности эти данные показывают, что экспрессия трансгена с зкДНК-вектора может быть повышена дозозависимым образом с помощью повторной дозы (т.е. повторного введения) зкДНК-вектора по меньшей мере во второй момент времени.

[00540] В совокупности эти данные демонстрируют, что уровень экспрессии трансгена, например, антагониста инфламмасомы, с зкДНК-векторов может поддерживаться на устойчивом уровне на протяжении по меньшей мере 84 дней и может быть повышен *in vivo* после повторной дозы зкДНК-вектора, введенной по меньшей мере во второй момент времени.

ПРИМЕР 9: Синтетические наноносители с перенасыщенными количествами рапамицина

[00541] Композиции наноносителей, содержащие полимеры PLGA (лактид:гликолид 3:1, характеристическая вязкость 0,39 дл/г) и PLA-ПЭГ (блок ПЭГ 5 кДа, характеристическая вязкость 0,36 дл/г), а также агент рапамицин (RAPA), могут быть синтезированы с использованием метода испарения эмульсии типа «масло-в-воде». Органическая фаза образуется путем растворения полимеров и RAPA в дихлорметане. Эмульсия образуется путем гомогенизации органической фазы в водной фазе, содержащей поверхностно-активное вещество поливиниловый спирт (ПВС). Затем эмульсию объединяют с большим количеством водного буфера и перемешивают, чтобы обеспечить испарение растворителя. Содержание RAPA в различных композициях варьируют так, что при увеличении содержания RAPA в композиции превышает предел насыщения RAPA системы. Содержание RAPA на пределе насыщения для композиции рассчитывают с использованием растворимости RAPA в водной фазе и в дисперсной фазе наноносителя. Для композиций, содержащих ПВС в качестве основного растворенного вещества в водной фазе, обнаружено, что растворимость RAPA в водной фазе пропорциональна концентрации ПВС так, что RAPA растворим при массовом соотношении 1:125 к растворенному ПВС. Для композиций, содержащих описанные PLGA и PLA-ПЭГ в качестве полимеров-наноносителей, обнаружено, что растворимость RAPA в дисперсной фазе наноносителя составляет 7,2% масс./масс. Для расчета содержания RAPA на пределе насыщения для композиции можно использовать следующую формулу:

$$\text{Содержание RAPA} = V(0,008c_{\text{ПВС}} + 0,072c_{\text{pol}})$$

[00542] где $c_{\text{ПВС}}$ представляет собой массовую концентрацию ПВС, c_{pol} представляет собой общую массовую концентрацию полимеров, а V представляет собой объем суспензии наноносителя по завершении испарения.

Таблица 8

Идентификатор образца	Расч. перенасыщенность (%)	Нагрузка RAPA (%)	Диаметр (нм)
1	-50	2,5	143
2	-25	3,8	146
3	1	4,9	147
4	23	4,9	130

5	48	8,1	160
6	73	9,8	189
7	98	12,4	203

[00543] Для 1, 2 и 3 не поддается выделению постоянная доля в 60% RAPA, это указывает на равновесное состояние субнасыщения между водной и органической фазами. Для остальных наноносителей, содержащих большие количества RAPA, не поддается выделению постоянная масса в 6,8 мг RAPA. Эта постоянная абсолютная потеря массы указывает на то, что система находится в состоянии перенасыщения (т.е. перенасыщена в одной или более фазах).

ПРИМЕР 10: Синтетические наноносители с перенасыщенным количеством рапамицина устраняют или задерживают выработку антител

[00544] Композиции наноносителей, содержащие полимеры PLGA (лактид:гликолид 3:1, характеристическая вязкость 0,39 дл/г) и PLA-ПЭГ (блок ПЭГ 5 кДа, характеристическая вязкость 0,36 дл/г), а также агент RAPA, могут быть синтезированы с использованием метода испарения эмульсии типа «масло-в-воде», описанного в Примере 5. Содержание RAPA в различных композициях варьируют так, что при увеличении содержания RAPA в композиции превышает предел насыщения RAPA системы.

Таблица 9

Идентификатор образца	Расч. перенасыщенность (%)	Нагрузка RAPA (%)	Диаметр (нм)
1	-50	2,5	143
3	1	4,9	147
8	21	8,5	163
9	48	13,5	159

[00545] Чтобы оценить способность композиций индуцировать иммунную толерантность, мышам совместно вводят наноноситель и гемоцианин лимфы улитки (KLH) путем внутривенной инъекции три раза в неделю, а затем еженедельно стимулируют только KLH. Затем после стимуляции KLH сыворотки мышей анализируют на наличие антител к KLH. Композиции, полученные в перенасыщенном состоянии и имеющие конечную нагрузку RAPA 8% или выше, приводили к отсутствию или задержке выработки антител к KLH в большей степени, чем композиции, созданные при насыщении или не достигая его и имеющие конечную нагрузку RAPA 5% или ниже.

ПРИМЕР 11: Синтетические наноносители с перенасыщенными количествами рапамицина

[00546] Композиции наноносителей, содержащие полимеры PLA (характеристическая вязкость 0,41 дл/г) и PLA-ПЭГ (блок ПЭГ 5 кДа, характеристическая вязкость 0,50 дл/г), а также агент RAPA, синтезировали с использованием метода испарения эмульсии типа «масло-в-воде», описанного в Примере 9. Содержание RAPA в различных композициях варьировали так, что при увеличении содержания RAPA в композициях превышался предел насыщения RAPA системы. Содержание RAPA на пределе насыщения для композиции рассчитывали с использованием метода, описанного в Примере 9. Для композиций, содержащих описанные PLA и PLA-ПЭГ в качестве полимеров-наноносителей, было обнаружено, что растворимость RAPA в дисперсионной фазе наноносителя составляет 8,4% масс./масс. Для расчета содержания RAPA на пределе насыщения для композиции можно использовать следующую формулу:

$$\text{Содержание RAPA} = V(0,008c_{\text{ПВС}} + 0,084c_{\text{pol}})$$

[00547] где $c_{\text{ПВС}}$ представляет собой массовую концентрацию ПВС, c_{pol} представляет

собой общую массовую концентрацию полимеров, а V представляет собой объем суспензии наноносителя по завершении испарения. Все партии наноносителей фильтруют через фильтры с размером пор 0,22 мкм по завершении изготовления.

Таблица 10

Идентификатор образца	Расч. перенасыщенность (%)	Нагрузка RAPA (%)	Без промывки Диаметр (нм)	Конечный диаметр (нм)	Профильтрованный Пропускная способность (г/м ²)
10	-10	5,4	145	149	>171
11	0	6,2	150	155	>180
12	10	6,1	151	154	>170
13	20	6,1	148	148	80
14	30	6,2	171	151	28
15	40	5,8	202	154	16

Несмотря на добавление повышающегося количества RAPA к наноносителям 12-15, конечное содержание RAPA в наноносителях не увеличивалось, в то время как пропускная способность фильтра уменьшалась. Это указывает на то, что композиции были перенасыщены RAPA, и избыток RAPA удаляется во время промывки и/или фильтрации.

ПРИМЕР 12: Фактор IX или VIII для лечения гемофилии В с применением зкДНК, кодирующей фактор IX или фактор VIII, вводимой совместно с рапамицином

[00548] Эксперимент проводят на мышах с дефицитом фактора IX или фактора VIII, которые содержат введенную (knock-in) последовательность hFIX или hFVIII с вредной мутацией (например, R333Q для hFIX). Самцы мышей с подавленным (knockout) фактором IX или FVIII получают однократные или повторные дозы ЛНЧ-зкДНК (липидные наночастицы с зкДНК), вводимые совместно с рапамицином или аналогом рапамицина, причем указанные ЛНЧ-зкДНК и рапамицин или аналог рапамицина содержатся в отдельных композициях. ЛНЧ с зкДНК-векторами вводят соответствующим мышам в дозах от 0,3 до 5 мг/кг в объеме 1,2 мл совместно с наноносителем с рапамицином (например, перенасыщенным рапамицином (например, SVP-рапамицином), как описано в Примерах 9-11), или его аналогом, вводимым при, например, 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг и до 5 мг/кг. Терапевтически эффективные дозы определяют путем мониторинга эффективности ингибирования иммунного ответа (например, при однократном и повторном дозировании) и измерения целевой величины экспрессии трансгена. Каждая доза может быть введена путем в/в введения. SVP-Rap может быть совместно введен, например, в день 0 и день 14.

[00549] Экспрессию фактора IX или фактора VIII в плазме оценивают с помощью ИФА, как описано в Примере 4, в различные моменты времени, например, через 10, 20, 30, 40, 50, 1000 и 200 дней или более и т.д. Активированное частичное тромбопластиновое время и время кровотечения также можно измерить как определение эффективности и эффекта совместного введения рапамицина, или аналога, на экспрессию фактора VIII или фактора IX. Ожидается, что у мышей, которые получают зкДНК-вектор, вводимый совместно с рапамицином, повышенная и/или устойчивая экспрессия фактора IX или фактора VIII будет наблюдаться в течение более длительного периода времени по сравнению с мышами, которые получают только зкДНК-вектор, но не рапамицин, или его аналог. Кроме того, ожидается, что при повторном введении дозы у мышей, которые получают повторную дозу зкДНК-вектора и рапамицина, будет наблюдаться меньшая активация секреции цитокинов и увеличенная продолжительность экспрессии трансгена и терапевтическая эффективность по сравнению с мышами, получившими повторную дозу зкДНК-вектора, которым не вводили рапамицин. Время

совместного введения может быть разнесено на 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 часов.

ПРИМЕР 13: Фактор IX для лечения гемофилии В с применением зкДНК, кодирующей фактор IX и антагонист сGAS

[00550] Эксперимент проводят на мышах с дефицитом фактора IX, которые имеют вставленную последовательность hFIX с вредной мутацией (R333Q). Самцы мышей с подавленным фактором IX получают однократные или повторные дозы ЛНЧ-зкДНК (липидные наночастицы с зкДНК). Используют два варианта ЛНЧ с зкДНК-вектором; 1) ЛНЧ с зкДНК-вектором, кодирующим фактор IX человека (либо нативную последовательность человека, либо варианты Padua FIX) и кодирующим белок ORF52 вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши; ЛНЧ с зкДНК-вектором, кодирующим только фактор IX, но не ингибитор сGAS, в качестве сравнительного зкДНК-вектора. ЛНЧ с зкДНК-векторами вводят соответствующим мышам в дозах от 0,3 до 5 мг/кг в объеме 1,2 мл. Каждая доза должна быть введена путем в/в гидродинамического введения. Экспрессию фактора IX в плазме оценивают с помощью ИФА, как описано в настоящем документе, в различные моменты времени, например, через 10, 20, 30, 40, 50, 1000 и 200 дней или более и т.д. Активированное частичное тромбопластиновое время и время кровотечения также измеряют как определение эффективности. Ожидается, что у мышей, которые получают зкДНК-вектор, экспрессирующий как hFIX, так и ORF52, повышенная и/или устойчивая экспрессия фактора IX будет наблюдаться в течение более длительного периода времени по сравнению с мышами, которые получают зкДНК-вектор, экспрессирующий только фактор IX, но не ORF52 или другой ингибитор сGAS. Кроме того, ожидается, что при повторном введении дозы у мышей, которые получают повторную дозу зкДНК-вектора, содержащего как ORF52, так и фактор IX, будет наблюдаться меньшая активация секреции цитокинов и увеличенная продолжительность экспрессии трансгена и терапевтическая эффективность по сравнению с мышами, получившими повторную дозу зкДНК-вектора, кодирующего только фактор IX. Ингибитор сGAS и фактор IX могут быть доставлены на разных зкДНК-векторах, но предпочтительно они кодируются одним и тем же вектором, и, соответственно, ингибирование сGAS происходит в той же клетке, что и клетка, которая получает зкДНК-вектор, кодирующий трансген, такой как фактор IX.

ПРИМЕР 14: Определение эффектов совместного введения зкДНК и антагонистов сGAS на врожденные иммунные ответы и продолжительность экспрессии фактора IX

[00551] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора сGAS или антагониста сGAS на иммунный ответ (например, врожденный иммунный ответ) *in vitro*, можно использовать репортерные линии для функциональных анализов, в которых исследуется активация сGAS. Репортерная линия клеток сGAS, которую можно применять для таких анализов *in vitro*, может представлять собой стабильно котрансфицированную линию клеток, которая экспрессирует полноразмерный сGAS человека и репортерный ген, такой как репортерный ген секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP), под транскрипционным контролем элемента ответа транскрипционного фактора, такого как сайт связывания NF-kB, сайт связывания AP-1 или их комбинация. Например, репортерные клетки высевают в 96-луночные планшеты. По истечении заранее определенного периода времени, например, 16 часов, клетки стимулируют различными количествами композиций, содержащих зкДНК, экспрессирующую фактор IX, с ингибитором сGAS или без него. Активность репортерного гена, такого как SEAP, может быть проанализирована с использованием любого метода или анализа, известного специалисту в данной области техники, для

сравнения уровня активации cGAS в присутствии представляющей интерес зкДНК с ингибитором cGAS или без него. Ожидается, что в присутствии ингибитора cGAS будет наблюдаться меньшая активация репортерной молекулы.

[00552] Кроме того, можно использовать репортерные линии с подавленным cGAS, такие как линии, происходящие из моноцитов THP-1 человека, которые представляют собой линию клеток, часто используемую для исследования путей, чувствительных к ДНК, поскольку они экспрессируют все сенсоры цитозольной ДНК, идентифицированные к настоящему времени (за исключением DAI). Такие репортерные линии с подавленным cGAS могут экспрессировать один или более индуцируемых генов секретлируемых репортеров, таких как люцифераза Lucia и SEAP (секретлируемая эмбриональная щелочная фосфатаза). Репортерный ген может находиться под контролем минимального промотора ISG54 (гена, стимулируемого интерфероном) в сочетании с одним или более, например, пятью, элементами ответа, стимулируемыми IFN. Репортерный ген также может находиться под контролем минимального промотора IFN- β , слитого с одной или более, например, пятью, копиями элемента ответа, такого как элемент ответа NF- κ B. Активность cGAS в присутствии ингибиторов cGAS в комбинации с зкДНК, описанными в настоящем документе, можно сравнить в линии клеток с подавленным геном в сопоставлении с исходной линией клеток.

[00553] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора cGAS или антагониста cGAS на активацию cGAS и STING иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) *ex vivo*, моноциты человека могут быть выделены, например, с помощью центрифугирования периферической крови в градиенте плотности и магнитного разделения. Эти моноциты можно исследовать до и после контакта и/или активации представляющей интерес зкДНК с ингибитором cGAS или без него, с подходящими контролями. После обработки сыворотку и клеточные супернатанты используют для измерения одного или более цитокиновых путей в качестве функционального показателя активации пути cGAS/STING, таких как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, интерферон (IFN)- γ , моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1 и/или фактор некроза опухоли (TNF)- α , с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Кроме того, ядерные экстракты можно использовать для проверки активации NF- κ B с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Ожидается, что при введении зкДНК в присутствии ингибитора cGAS будет наблюдаться меньшая активация цитокиновых путей и секреция цитокинов, что приводит к увеличению продолжительности экспрессии трансгена и терапевтической эффективности.

[00554] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора cGAS или антагониста cGAS на активацию cGAS и STING иммунного ответа (например, врожденного иммунного ответа) *in vivo*, можно использовать модель на мышах. Образцы сыворотки или лимфоцитов мыши исследуют до и после контакта и/или активации зкДНК, экспрессирующей представляющий интерес трансген, такой как фактор IX, с ингибитором cGAS или без него, с подходящими контролями. После обработки сыворотку и клеточные супернатанты используют для измерения одного или более цитокиновых путей в качестве функционального показателя активации пути cGAS/STING, таких как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, интерферон (IFN)- γ , моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1 и/или фактор некроза опухоли (TNF)- α , с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Кроме того, ядерные экстракты можно использовать для проверки

активации NF- κ B с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Ожидается, что при введении зкДНК в присутствии ингибитора cGAS будет наблюдаться меньшая активация и секреция цитокинов, что приводит к увеличению продолжительности экспрессии трансгена и терапевтической

5 эффективности.

ПРИМЕР 15: Фактор IX для лечения гемофилии В с применением зкДНК, кодирующей фактор IX и антагонист TLR-9

[00555] Эксперимент проводят на мышах с дефицитом фактора IX, которые имеют вставленную последовательность hFIX с вредной мутацией (R333Q). Самцы мышей с подавленным фактором IX получают однократные или повторные дозы ЛНЧ-зкДНК (липидные наночастицы с зкДНК). Используют два варианта ЛНЧ с зкДНК-вектором; 1) ЛНЧ-зкДНК, кодирующей фактор IX человека (либо нативную последовательность человека, либо варианты Padua FIX) и кодирующей белок ORF52 вируса герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши; ЛНЧ-зкДНК, кодирующей только фактор IX, но не ингибитор cGAS, в качестве сравнительного зкДНК-вектора. ЛНЧ с зкДНК-векторами вводят соответствующим мышам в дозах от 0,3 до 5 мг/кг в объеме 1,2 мл. Каждая доза должна быть введена путем в/в гидродинамического введения. Экспрессию фактора IX в плазме оценивают с помощью ИФА, как описано в Примере 4, в различные моменты времени, например, через 10, 20, 30, 40, 50, 1000 и 200 дней или более и т.д. Активированное частичное тромбопластиновое время и время кровотечения также измеряют как определение эффективности. Ожидается, что у мышей, которые получают зкДНК-вектор, содержащий антагонист TLR9 и экспрессирующий фактор hFIX, повышенная и/или устойчивая экспрессия фактора IX будет наблюдаться в течение более длительного периода времени по сравнению с мышами, которые получают зкДНК-вектор, экспрессирующий только фактор IX, но не ингибитор TLR-9. Кроме того, ожидается, что при повторном введении дозы у мышей, которые получают повторную дозу зкДНК-вектора, содержащего ингибитор TLR9, например, шпилечную олигонуклеотидную последовательность, и фактор IX, будет наблюдаться меньшая активация секреции цитокинов и увеличенная продолжительность экспрессии трансгена и терапевтическая эффективность по сравнению с мышами, получившими повторную дозу зкДНК-вектора, кодирующего только фактор IX. Ингибитор TLR-9 и фактор IX могут быть доставлены на разных зкДНК-векторах, в транс-конфигурации, но предпочтительно они кодируются одним и тем же вектором, и, соответственно, ингибирование TLR-9 происходит в той же клетке, что и клетка, которая получает зкДНК-вектор, кодирующий трансген, такой как фактор IX.

ПРИМЕР 16: Определение эффектов зкДНК и антагонистов TLR на врожденные иммунные ответы и продолжительность экспрессии трансгена

[00556] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора TLR9 или антагониста TLR9 на врожденные иммунные ответы *in vitro*, можно использовать репортерные линии для TLR9-зависимых функциональных анализов, в которых исследуются последующие эффекты активации TLR9. Репортерная линия клеток TLR9 может представлять собой стабильно котрансфицированную линию клеток, которая экспрессирует полноразмерный Toll-подобный рецептор 9 (TLR9) человека и репортерный ген, такой как репортерный ген секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP), под транскрипционным контролем элемента ответа фактора транскрипции, такого как сайт связывания NF- κ B, сайт связывания AP-1 или их комбинация. Например, репортерные клетки высевают в 96-луночные планшеты. По истечении заранее определенного периода времени, например, 16 часов, клетки

стимулируют различными количествами композиций, содержащих зкДНК, экспрессирующую представляющий интерес трансген, с антагонистом TLR9 или без него. Такой антагонист может представлять собой олигонуклеотид, ингибирующий TLR. Активность репортерного гена, такого как SEAP, может быть проанализирована с использованием любого метода или анализа, известного специалисту в данной области техники, для определения уровня активации TLR9 в присутствии представляющей интерес зкДНК с антагонистом TLR9 или без него. Ожидается, что в присутствии ингибитора TLR9 будет наблюдаться меньшая активация репортерной молекулы.

[00557] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора TLR9 или антагониста TLR9 на TLR9-опосредуемую активацию врожденных иммунных ответов *ex vivo*, моноциты человека могут быть выделены, например, с помощью центрифугирования периферической крови в градиенте плотности и магнитного разделения. Эти моноциты можно исследовать до и после контакта и/или активации представляющей интерес зкДНК с антагонистом TLR9 или без него, с подходящими контролями. После обработки сыворотку и клеточные супернатанты используют для измерения одного или более цитокиновых путей в качестве функционального показателя активации TLR9, таких как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, интерферон (IFN)- γ , моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1 и/или фактор некроза опухоли (TNF)- α , с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Кроме того, ядерные экстракты можно использовать для проверки активации NF- κ B с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Ожидается, что при введении зкДНК в присутствии ингибитора TLR9 будет наблюдаться меньшая активация цитокиновых путей и секреция цитокинов, что приводит к увеличению продолжительности экспрессии трансгена и терапевтической эффективности.

[00558] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора TLR9 или антагониста TLR9 на TLR9-опосредуемую активацию врожденных иммунных ответов *in vivo*, можно использовать модель на мышах. Образцы сыворотки или лимфоцитов мыши исследуют до и после контакта и/или активации зкДНК, экспрессирующей представляющий интерес трансген, такой как фактор IX, с ингибитором TLR9 или без него, с подходящими контролями. После обработки сыворотку и клеточные супернатанты используют для измерения одного или более цитокиновых путей в качестве функционального показателя активации пути cGAS/STING, таких как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, интерферон (IFN)- γ , моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1 и/или фактор некроза опухоли (TNF)- α , с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Кроме того, ядерные экстракты можно использовать для проверки активации NF- κ B с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Ожидается, что при введении зкДНК в присутствии ингибитора TLR9 будет наблюдаться меньшая активация и секреция цитокинов, что приводит к увеличению продолжительности экспрессии трансгена и терапевтической эффективности.

ПРИМЕР 17: Изготовление состава зкДНК с RAPA в виде ЛНЧ-векторов

Согласно некоторым вариантам реализации желательной может быть упаковка рапамицина непосредственно в зкДНК-вектор. Далее описан один неограничивающий пример такого непосредственного изготовления состава зкДНК и RAPA.

Комбинации зкДНК с рапамицином в липидных наночастицах (ЛНЧ) могут быть приготовлены путем смешивания спиртового раствора липидов, содержащего рапамицин, с водным раствором зкДНК с использованием микроструйного устройства

(например, NanoAssemblr™) в соотношении 1:3 (об./об.) при общей скорости потока 12 мл/мин. Массовое соотношение общего количества липидов и зкДНК может составлять приблизительно от 10:1 до 30:1. В общих чертах, ионизируемый липид (например, МСЗ), некатионный липид (например, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC)), компонент для обеспечения целостности мембраны (такой как стерин, например, холестерин) и молекулу конъюгированного липида (например, ПЭГ-липид, например, 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин, со средней молекулярной массой ПЭГ 2000 («ПЭГ-DMG»)) солюбилизируют в спирте (например, этаноле) в молярном соотношении 50:10:38,5:1,5. Затем рапамицин растворяют в растворе липидов до целевой концентрации. ЗкДНК разбавляют до 0,2 мг/мл в 25 мМ буфере на основе ацетата натрия, pH 4. После образования ЛНЧ (с использованием, например, NanoAssemblr™) спирт удаляют, а буфер на основе ацетата натрия заменяют ФСБ путем диализа. Удаление спирта и одновременная замена буфера могут быть выполнены, например, путем диализа или фильтрации с тангенциальным потоком. Полученные липидные наночастицы фильтруют через стерильный фильтр с размером пор 0,2 мкм и хранят так же, как и ЛНЧ с зкДНК-векторами, описанные выше.

ПРИМЕР 18: Определение эффектов совместного введения зкДНК-вектора и рапамицина или аналога рапамицина на врожденные иммунные ответы и продолжительность экспрессии фактора IX

[00559] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и рапамицина или аналога на врожденные иммунные ответы *in vitro*, можно использовать репортерные линии для функциональных анализов, в которых исследуются последующие эффекты активации TLR и mTORC1. Репортерная линия клеток TLR9 может представлять собой стабильно котрансфицированную линию клеток, которая экспрессирует полноразмерный Toll-подобный рецептор 9 (TLR9) человека и репортерный ген, такой как репортерный ген секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP), под транскрипционным контролем элемент ответа фактора транскрипции, такого как сайт связывания NF-κB, сайт связывания AP-1 или их комбинация. Например, репортерные клетки высевают в 96-луночные планшеты. По истечении заранее определенного периода времени, например, 16 часов, клетки стимулируют различными количествами композиций, содержащих зкДНК, экспрессирующую представляющий интерес трансген, с рапамицином или его аналогом, или без него. Активность репортерного гена, такого как SEAP, может быть проанализирована с использованием любого метода или анализа, известного специалисту в данной области техники, для определения уровня активации mTORC1 в присутствии представляющей интерес зкДНК с рапамицином, или его аналогом, или без него. Ожидается, что в присутствии рапамицина будет наблюдаться более значительная активация репортерной молекулы, и что индукция STAT3 цитокина IL-10 и других цитокинов будет уменьшена.

[00560] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и рапамицина на активацию врожденных иммунных ответов *ex vivo*, моноциты человека могут быть выделены, например, с помощью центрифугирования периферической крови в градиенте плотности и магнитного разделения. Эти моноциты можно исследовать до и после контакта и/или активации представляющей интерес зкДНК с рапамицином или его аналогом, или без него, с подходящими контролями. После обработки сыворотку и клеточные супернатанты используют для измерения одного или более цитокиновых путей в качестве функционального показателя, такого как активация mTORC1 и/или IL-10, с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Кроме того, ядерные экстракты

можно использовать для проверки активации NF-κB с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Ожидается, что при введении зкДНК в присутствии рапамицина или его аналога будет наблюдаться меньшая активация цитокиновых путей и секреция цитокинов, например, IL-10 и IFN типа I, что приводит к увеличению продолжительности экспрессии трансгена и терапевтической эффективности.

ПРИМЕР 19: Получение зкДНК-вектора, коэкспрессирующего фактор IX и ингибитор TLR-9

[00561] Олигонуклеотиды, которые могут образовывать шпильчатую структуру, содержащие следующие последовательности, такие как (TCCTGGCGGGGAAGT, SEQ ID NO: 889), ODN-2114 (TCCTGGAGGGGAAGT, SEQ ID NO: 890), поли(G) (GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG, SEQ ID NO: 891), ODN-A151 (TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG, SEQ ID NO: 892), G-ODN (CTCC-TATTGGGGGTTTCCTAT, SEQ ID NO: 893), IRS-869 (TCCTGGAGGGGGTTGT, SEQ ID NO: 894), INH-1 (CCTGGATGGGAATTCCTCCATCCAGG, SEQ ID NO: 895), INH-4 (TTCCCATCCAGGCCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 896), (IRS-661 TGCTTGCAAGCTTGCAAGCA, SEQ ID NO: 897), 4024 (TCCTGGATGGGAAGT, SEQ ID NO: 898), 4084F (CCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 899), INH-13 (CTTACCGCTGCACCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 900), INH-18 (CCTGGATGGGAACCTACCGCTGCA, SEQ ID NO: 901) и IRS-954 TGCTCCTGGAGGGGGTTGT, SEQ ID NO: 902), конструируют так, чтобы получить липкие концы после ренатурации комплементарных цепей 5'-3' и 3'-5' так, что они могут быть вставлены путем лигирования в предварительно выбранный сайт рестрикционного клонирования, например, R5 или другой сайт плазмиды ТТХ 9 или ТТХ 10, кодирующей трансген фактора IX, как описано в Примере 1 и Примере 4.

[00562] Например, олигонуклеотиды с подходящим сайтом рестрикции ренатурируют путем смешивания каждой цепи в равных молярных количествах в подходящем буфере: например, 100 мМ ацетата калия; 30 мМ HEPES, pH 7,5, нагревания до 94°C в течение 2 минут и постепенного охлаждения. Таким образом, для олигонуклеотидов с прогнозируемой значительной вторичной структурой благоприятна более плавная стадия охлаждения/ренатурации. Это можно осуществить, поместив раствор олигонуклеотида на водяную баню или в термостат и отключив/выключив устройство. Ренатурированные олигонуклеотиды можно разбавить не содержащим нуклеазы буфером и хранить в двухцепочечной ренатурированной форме при 4°C. Затем зкДНК-вектор с олигонуклеотидной последовательностью, ингибирующей TLR-9, очищают (например, с помощью гель-электрофореза или колонки) и используют для получения зкДНК-вектора. Может быть получен зкДНК-вектор, который кодирует фактор IX и содержит антагонист TLR-9, как описано в Примерах 2-3. В настоящем документе описаны способы определения эффектов совместного введения зкДНК-вектора, экспрессирующего ингибитор TLR-9, и рапамицина или аналога рапамицина.

ПРИМЕР 20: Получение зкДНК-вектора, коэкспрессирующего фактор IX и ингибитор cGAS

[00563] Белок ORF52 герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши (SEQ ID NO: 882), или его вариант, который ингибирует cGAS, или усеченную цитоплазматическую изоформу LANA (LANAΔ161 или SEQ ID NO: 884), в которой отсутствуют аминокислоты 161-1162 из SEQ ID NO: 883), функционально связывают с промотором и вставляют в сайт рестрикционного клонирования R5 плазмиды ТТХ 9 или ТТХ 10, кодирующей трансген фактора IX, как описано в Примере 1 и Примере 4. Таким образом, получают зкДНК-вектор, который кодирует как фактор IX, так и

ингибитор cGAS, как описано в Примерах 2-3. В настоящем документе описаны способы определения эффектов совместного введения зкДНК-вектора, экспрессирующего ингибитор cGAS, и рапамицина или аналога рапамицина.

ПРИМЕР 21: Устойчивая экспрессия трансгена *in vivo* зкДНК-векторами, изготовленными в виде составов с ЛНЧ

[00564] Воспроизводимость результатов, полученных в Примере 7, с другой липидной наночастицей оценивали *in vivo* на мышах. В день 0 мышам вводили дозу либо зкДНК-вектора, содержащего трансген люциферазы, управляемый промотором CAG, который был инкапсулирован в ЛНЧ, отличающиеся от использованных в Примере 6, либо тех же ЛНЧ, содержащих поли(С), но без зкДНК или гена люциферазы. В частности, самцам мышей CD-1® в возрасте приблизительно 4 недель вводили путем однократной инъекции 0,5 мг/кг ЛНЧ-ТТХ-люциферазы или контрольных ЛНЧ-поли(С), вводимых внутривенно через боковую хвостовую вену в день 0. В день 14 животным вводили системно люциферин в дозе 150 мг/кг путем внутривенной инъекции при 2,5 мл/кг.

Приблизительно через 15 минут после введения люциферина каждое животное визуализировали с использованием системы визуализации *in vivo* («IVIS»).

[00565] Значительная флуоресценция в печени наблюдалась у всех четырех мышей, получивших зкДНК, при этом, за исключением места инъекции, у животных наблюдалась очень незначительная флуоресценция, это указывает на то, что ЛНЧ опосредовали специфичную для печени доставку конструкции зкДНК, и что доставленный зкДНК-вектор был способен к контролируемой устойчивой экспрессии своего трансгена в течение по меньшей мере двух недель после введения.

ПРИМЕР 22: Устойчивая экспрессия трансгена в печени *in vivo* после введения зкДНК-вектора

[00566] В отдельном эксперименте оценивали локализацию зкДНК, доставленной с помощью ЛНЧ, в печени обработанных животных. ЗкДНК-вектор, содержащий представляющий интерес функциональный трансген, инкапсулировали в те же ЛНЧ, что и использованные в Примере 17, и вводили мышам *in vivo* при уровне дозы 0,5 мг/кг путем внутривенной инъекции. Через 6 часов мышей умерщвляли и отбирали образцы печени, фиксировали формалином и заливали парафином с использованием стандартных протоколов. Анализы методом гибридизации *in situ* RNAscope® выполняли для визуализации зкДНК-векторов в ткани с использованием зонда, специфичного в отношении трансгена зкДНК, и детектирования с использованием хромогенной реакции и окрашивания гематоксилином (Advanced Cell Diagnostics). Визуализирующий анализ подтвердил, что зкДНК присутствовала в образцах гепатоцитов, взятых у обработанных мышей. Специалист поймет, что люциферазу в зкДНК-векторе можно заменить любой последовательностью нуклеиновой кислоты, выбранной из Таблицы 5.

ПРИМЕР 23: Устойчивая экспрессия трансгена зкДНК в глазах *in vivo*

[00567] Устойчивость экспрессии трансгена зкДНК-вектора в тканях, отличных от печени, оценивали для определения переносимости и экспрессии зкДНК-вектора после введения в глаза *in vivo*. Несмотря на то, что люциферазу использовали в качестве примерного трансгена, обычный специалист может легко заменить трансген люциферазы последовательностью антагониста инфламмосомы из любой из последовательностей, перечисленных в Таблице 5A-5F.

[00568] В день 0 самцам крыс Sprague Dawley в возрасте приблизительно 9 недель вводили путем субретинальной инъекции 5 мкл либо зкДНК-вектора, содержащего трансген люциферазы, изготовленного в виде состава с реагентом для трансфекции jetPEI® (Polyplus), либо плазмидной ДНК, кодирующей люциферазу, изготовленной в

виде состава с jetPEI®, в обоих случаях в концентрации 0,25 мкг/мкл. В каждой группе тестировали по четыре крысы. Животным давали седативное средство и вводили исследуемый препарат в правый глаз путем субретинальной инъекции с помощью иглы калибра 33. Левый глаз каждого животного оставляли интактным. Сразу после инъекции глаза проверяли методом оптической когерентной томографии или визуализации глазного дна, чтобы подтвердить наличие субретинального пузырька. Крысы получали бупренорфин и местную мазь с антибиотиком в соответствии со стандартными процедурами.

[00569] В дни 7, 14, 21, 28 и 35 животным в обеих группах вводили системно свежеприготовленный люциферин в дозе 150 мг/кг путем внутрибрюшинной инъекции при 2,5 мл/кг. Через 5-15 минут после введения люциферина всех животных визуализировали с использованием IVIS под анестезией изофлураном. Полный поток [фотон/с] и средний поток (фотон/с/ср/см²) в представляющей интерес области, включающей глаз, получали при экспозиции 5 минут. Результаты представлены графически в виде средней светимости в обработанном глазу («инъецированный») для каждой группы лечения относительно средней светимости в необработанном глазу («неинъецированный») для каждой группы лечения. Значительная флуоресценция легко детектировалась в глазах, в которые был введен зкДНК-вектор, но была намного слабее в глазах, в которые была введена плаزمид. Через 35 дней крыс, которым инъецировали плазмиду, умерщвляли, продолжая исследование для крыс, получивших зкДНК, с инъекцией люциферина и визуализацией IVIS в дни 42, 49, 56, 63, 70 и 99. Результаты демонстрируют, что зкДНК-вектор, введенный в глаз крысы путем однократной инъекции, опосредует экспрессию трансгена *in vivo* и что такая экспрессия поддерживалась на высоком уровне на протяжении по меньшей мере 99 дней после инъекции.

ПРИМЕР 24: Гидродинамическая доставка зкДНК

[00570] Гидродинамическая инъекция в хвостовую вену является хорошо известным методом введения нуклеиновой кислоты в печень грызунов. В этой системе инъекция под давлением большого объема неинкапсулированной нуклеиновой кислоты приводит к кратковременному увеличению проницаемости клеток и доставке непосредственно в ткани и клетки. Это обеспечивает экспериментальный механизм обхода многих иммунных систем хозяина, таких как привлечение макрофагов. Соответственно, экспрессию люциферазы, наблюдаемую после гидродинамической инъекции незащищенного (naked) зкДНК-вектора, сравнивали с экспрессией, наблюдаемой после более традиционной внутривенной инъекции зкДНК, инкапсулированной в ЛНЧ. Для этого эксперимента в зкДНК-векторах использовали левый ITR AAB2 дикого типа и мутированный правый ITR.

[00571] В общих чертах, готовили зкДНК-вектор, кодирующий люциферазу под контролем промотора CAG, который либо инкапсулировали в ЛНЧ, либо оставили неинкапсулированным. Взрослым самцам мышей CD-1 вводили путем инъекции в хвостовую вену либо (i) инкапсулированный в ЛНЧ зкДНК-вектор в дозе 0,5 мг/кг в общем объеме 5 мл/кг, либо (ii) тот же вектор, но неинкапсулированный, в дозе 0,01 мг/кг в общем объеме 1,2 мл. В каждой группе лечения было по три мыши. Значения массы тела регистрировали в дни 1, 2 и 3. Прижизненную визуализацию выполняли в дни 1 и 3 с использованием системы визуализации *in vivo* (IVIS). Для визуализации каждой мыши вводили путем внутрибрюшинной инъекции 150 мг/кг люциферина при 2,5 мл/кг. Через 15 минут каждую мышь анестезировали и визуализировали.

[00572] Даже при введении в 50-кратно более низкой дозе экспрессия люциферазы,

наблюдаемая у мышей, получивших гидродинамическую инъекцию, была намного выше ($\sim 10^{10}$ максимальный полный поток), чем у мышей, не получивших гидродинамическую инъекцию ($\sim 10^7$ максимальный полный поток) (ФИГ. 9). В предыдущих исследованиях было обнаружено, что введение ЛНЧ по отдельности без груза зкДНК-вектора не вызывало иммунного ответа (данные не показаны), и, таким образом, разница между двумя группами дозирования может быть обусловлена связыванием ЛНЧ-инкапсулированного зкДНК-вектора одной или более иммунными системами хозяина и избеганием этих систем с помощью гидродинамического введения.

ПРИМЕР 25: Модуляция иммунных путей в культивируемых клетках и влияние на экспрессию зкДНК-вектора

[00573] Был разработан клеточный анализ, чтобы облегчить исследование вклада различных иммунных путей в ответ хозяина на введение зкДНК. В анализе используются клетки THP-1 (линия клеток острого моноцитарного лейкоза) в нескольких вариантах: клетки THP-1 Dual™ (Invitrogen) со стабильной интеграцией репортерных конструкций для детектирования как активации NF-κB (путь TLR9, за счет детектирования SEAP с использованием Quanti-Blue™), так и активации пути IRF (за счет секретируемой люциферазы с использованием Quanti-Luc™), клетки THP-1 с конститутивным подавлением иммунного пути cGAS и клетки THP-1 с конститутивным подавлением иммунного пути STING. Используя известные ингибиторы определенных путей, можно лучше понять относительный вклад эндогенных иммунных путей в наблюдаемый иммунный ответ на конкретный стимул.

[00574] В общих чертах, клетки THP-1 в культуре разбавляли до $0,5 \times 10^6$ /мл в средах Opti-MEM™ (ThermoFisher) и добавляли по 150 мкл в каждую лунку 96-луночного планшета. Клетки предварительно обрабатывали ингибиторами: целевые ингибиторы разбавляли в Opti-MEM™ и добавляли в предусмотренные лунки с образцами. Для этого эксперимента в каждой лунке с образцом использовали A151 (олигонуклеотид TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG (SEQ ID NO:892) и BX795 (N-[3-[[5-йод-4-[[3-[(2-тиенилкарбонил)амино]пропил]амино]-2-пиримидинил]амино]фенил]-1-пирролидинкарбоксамид, CAS 702675-74-9) в конечных концентрациях 0 мкМ, 0,625 мкМ, 1,25 мкМ или 2,5 мкМ. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 2 часов. 200 нг целевого зкДНК-вектора разводили 1:3 в липофектаmine™ 3000 и инкубировали в течение 5-10 мин при комнатной температуре. Затем в лунки с образцами добавляли комплекс зкДНК вектор-липофектамин. Планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37°C. Величину активации NF-κB и активации IRF2 количественно оценивали с использованием наборов Quanti-Blue™ и Quanti-Luc™, соответственно, в соответствии с инструкциями производителя.

[00575] Введение двух разных препаратов зкДНК-вектора в репортерные клетки THP-1 Dual™ привело к значительной индукции интерферона для обоих препаратов, это указывает на активацию по меньшей мере одного иммунного пути (ФИГ. 10A). Примечательно, что индукцию интерферона не наблюдали, когда любая из двух линий THP-1 с подавленными генами была обработана зкДНК в одинаковой концентрации (ФИГ. 10A), это указывает на то, что путь cGAS/STING участвует в индукции цитокинов в ответ на введение зкДНК. Аналогичный результат был обнаружен при обработке репортерных клеток THP-1 Dual™ как зкДНК, так и BX795; BX795 является специфичным ингибитором пути STING, и то, что он устраняет зкДНК-индуцированную индукцию интерферона, снова указывает на вовлечение пути STING (ФИГ. 10A). Известно, что A151 ингибирует путь cGAS/STING, путь TLR9, а также опосредуемые

инфламмасомами иммунные пути. Его эффект был аналогичен тому, который наблюдали при обработке BX795 (ФИГ. 10А).

[00576] Во втором эксперименте анализировали концентрации ингибитора, необходимые для наблюдения защитного эффекта при введении зкДНК (ФИГ. 10В).
 5 Как для A151, так и для AS1411 наблюдаемое ингибирование индукции интерферона зависело от концентрации, при этом максимальное ингибирование наблюдали при концентрации 2,5 мкМ (ФИГ. 10В).

ПРИМЕР 26: Влияние модуляции содержания неметилированного CpG в зкДНК на иммунный ответ

10 [00577] Известно, что мотивы CpG в последовательности гена стимулируют путь TLR9, чувствительный к ДНК. Соответственно, изучали влияние уменьшения количества мотивов CpG в последовательности конструкции зкДНК на активацию пути врожденного иммунитета при введении этой последовательности *in vivo*.

А. Клеточные анализы для тестирования влияния минимизации содержания
 15 неметилированного CpG в зкДНК

[00578] Выполняли исследования для оценки (i) активации пути TLR9 в ответ на введение зкДНК, и (ii) эффекта модуляции присутствия/статуса метилирования CpG на такую активацию. Для этого конкретного исследования использовали зкДНК-вектор, который экспрессировал зеленый флуоресцентный белок и содержал левый ITR дикого
 20 типа и мутантный правый ITR.

[00579] Клетки НЕК-293, экспрессирующие TLR9 человека (клетки НЕК-BLUE.hTLR9, InvivoGen), высевали в 96-луночный планшет при 50000 клеток на лунку. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C. Для образцов зкДНК, подвергнутых
 25 предварительной обработке метилированием, зкДНК-вектор, буфер, S-аденозилметионин, CpG-метилтрансферазу и воду смешивали до достижения общего реакционного объема 50 мкл в соответствии с методами, известными в данной области техники. Реакционную смесь инкубировали при 37°C в течение 1 часа, затем останавливали реакцию нагреванием до 65°C в течение 20 минут. ЗкДНК очищали из
 30 реакционной смеси с использованием коммерчески доступного набора для очистки (набор для очистки ПЦР, Qiagen®) и измеряли концентрацию полученной ДНК.

[00580] Клетки предварительно обрабатывали в течение 3 часов любыми целевыми ингибиторами, в этом эксперименте A151 использовали в конечной концентрации 10 мкМ на лунку. После предварительной обработки клетки трансфицировали 300 нг
 35 зкДНК в соотношении 1:3 с липофектаминоом 3000, разведенным в Opti-MEM™, или положительным контролем ODN2006, который, как известно, стимулирует путь TLR9. Клетки инкубировали в течение 24 часов при 37°C и 5% CO₂. Затем измеряли экспрессию SEAP (компонент пути TLR9) с использованием Quanti-BLUE™ (InvivoGen).

[00581] Как показано на ФИГ. 11А, ODN2006 индуцирует устойчивый ответ NF-κB; конструкция зкДНК индуцировала менее значительный ответ, а при предварительном
 40 метилировании ответ снижался до фонового уровня. При комбинировании с A151 (известно, что он ингибирует путь TLR9) образцы, обработанные зкДНК, также показали минимальные уровни индукции NF-κB (ФИГ. 11В). Во-первых, это демонстрирует, что путь TLR9 вносит вклад в иммунный ответ хозяина на введение зкДНК. Кроме того, минимизация содержания CpG путем метилирования устраняла большую часть активации
 45 TLR9 под действием зкДНК, и этот эффект мог быть имитирован путем предварительной обработки клеток A151 без изменения содержания или статуса метилирования CpG.

В. Исследования на мышах, в которых оценивают влияние минимизации содержания неметилированного CpG в зкДНК

[00582] Влияние минимизации содержания CpG в зкДНК-векторах также оценивали на мышах. Измеряли цитокиновый ответ и экспрессию генов, кодируемых зкДНК, при введении зкДНК-векторов мышам.

[00583] Использовали три разных зкДНК-вектора, каждый из которых кодировал люциферазу в качестве трансгена. Первый зкДНК-вектор имел большое количество неметилированного CpG (~350) («зкДНК с высоким содержанием CpG») и содержал конститутивный промотор CAG; второй имел умеренное количество неметилированного CpG (~60) («зкДНК с низким содержанием CpG») и содержал специфический для печени промотор hAAT; и третий представлял собой метилированную форму второго варианта так, что он не содержал неметилированного CpG («зкДНК без CpG») и также содержал промотор hAAT. В остальном зкДНК-векторы были идентичны. Векторы готовили, как описано выше.

[00584] Четыре группы по четыре самца мышей CD-1, в возрасте приблизительно 4 недель, получали один из зкДНК-векторов, инкапсулированных в ЛНЧ, или контроль поли(С). В день 0 каждой мышке вводили путем однократной внутривенной инъекции в хвостовую вену 0,5 мг/кг зкДНК-вектора в объеме 5 мл/кг. Значения массы тела регистрировали в дни -1, -, 1, 2, 3, 7 и еженедельно после этого, до умерщвления мышей. Образцы цельной крови и сыворотки брали в дни 0, 1 и 35. Прижизненную визуализацию проводили в дни 7, 14, 21, 28 и 35, и затем еженедельно с использованием системы визуализации *in vivo* (IVIS). Для визуализации каждой мыши вводили путем внутрибрюшинной инъекции 150 мг/кг люциферина при 2,5 мл/кг. Через 15 минут каждую мышку анестезировали и визуализировали. Мышей умерщвляли в день 93 и собирали терминальные ткани, включая печень и селезенку. Измерения цитокинов проводили через 6 часов после введения дозы в день 0.

[00585] Сходную потерю массы тела наблюдали в каждой из групп мышей, обработанных зкДНК (5-7%), с последующим быстрым восстановлением ко дню 7. Анализы цитокинов из образцов со дня 0 показали, что, хотя многие из оцененных цитокинов были одинаково повышены во всех группах лечения, интерферон альфа, фактор некроза опухоли альфа и МIP-1 альфа были все снижены в образцах с низким содержанием CpG или без CpG по сравнению с образцами с высоким содержанием CpG (ФИГ. 12А и ФИГ. 12В).

[00586] В то время как у мышей, обработанных либо зкДНК с низким содержанием CpG, либо зкДНК с высоким содержанием CpG, наблюдали значительную флуоресценцию в дни 7 и 14, у мышей, обработанных зкДНК с высоким содержанием CpG, флуоресценция быстро снижалась после 14 дня и непрерывно снижалась до конца исследования. Напротив, полный поток для мышей, обработанных зкДНК с низким содержанием CpG, и мышей, обработанных зкДНК без CpG, оставался на постоянном высоком уровне (ФИГ. 12С), это указывает на то, что сохранение наличия неметилированного CpG в векторе зкДНК ниже некоторого порога и, соответственно, отсутствие запуска пути TLR9, помогает избежать в этом исследовании более быстрого снижения экспрессии белка, кодируемого зкДНК (и, следовательно, флуоресценции), наблюдаемого в других случаях.

ПРИМЕР 27: Экспрессия и ответ хозяина у новорожденных мышей

[00587] Предыдущие эксперименты показали, что путь cGAS/STING по меньшей мере частично участвует в ответе индукции цитокинов, наблюдаемом при введении зкДНК-вектора в клетки. Известно, что этот путь становится активным позже в процессе развития, поэтому у новорожденных мышей с незрелой иммунной системой отсутствует активный путь cGAS/STING. Соответственно, проводили эксперимент на новорожденных

мышцах, чтобы исследовать эффект отсутствия данного пути на экспрессию и устойчивость зкДНК-вектора.

[00588] Использовали зкДНК-вектор, кодирующий люциферазу в качестве трансгена, с левым ITR AAB2 дикого типа и правым мутантным ITR и промотором CAG. ЗкДНК-вектор готовили, как описано выше. Образцы зкДНК-вектора или контроль поли(С) вводили путем внутривенной инъекции в хвостовую вену новорожденных (8-дневных) самцов мышей CD-1 при уровне дозы 0,1 или 0,5 мг/кг в объеме до 5 мл/кг. В каждую группу образцов включали пять повторов. Значения массы тела регистрировали в первый день и в последующие три дня. Прижизненную визуализацию выполняли в дни 7, 14 и 21 с использованием системы визуализации *in vivo* (IVIS). Для визуализации каждой мыши вводили путем внутрибрюшинной инъекции 150 мг/кг люциферина при 2,5 мл/кг. Через 15 минут каждую мышь анестезировали и визуализировали.

[00589] Примечательно, что после инъекции нулевого дня потерю массы не наблюдали ни в одной из групп лечения. Высокие уровни полного потока (репрезентативные для экспрессии люциферазы с введенных зкДНК-векторов) наблюдали у всех животных, которым вводили зкДНК, при этом доза 0,5 мг/кг приводила к уровню экспрессии приблизительно на 1 log выше, чем доза 0,1 мг/кг, в первые 14 дней (ФИГ. 13). После этого уровень экспрессии стабилизировался и сохранялся на том же уровне в обеих группах дозирования. По сравнению с аналогичными исследованиями на взрослых мышцах CD-1 уровень экспрессии зкДНК-вектора у новорожденных мышей даже через 14 дней был по меньшей мере на два log выше (данные не показаны). Этот результат свидетельствует о том, что избегание активации пути cGAS/STING является благоприятным для стимулирования экспрессии и устойчивости зкДНК-вектора.

ПРИМЕР 28: Влияние модуляции нескольких иммунных путей на устойчивость и экспрессию зкДНК, а также индукцию цитокинов зкДНК

[00590] В предыдущих исследованиях оценивали эффекты модуляции пути TLR9 как в культивируемых клеточных системах, так и в системах на мышях. Однако известно, что в ответ хозяина на чужеродную ДНК вовлечено несколько молекулярных путей, и влияние избегания запуска пути TLR9 может быть нелегко обнаружить, если один или более других путей все еще задействованы введением зкДНК. Чтобы проверить это, CpG-минимизированные зкДНК-векторы тестировали на линии мышей goldenticket, имеющих мутацию, которая устраняет функцию STING. Таким образом, эксперимент позволил исследовать путь TLR9, без искажающего эффекта активности пути cGAS/STING.

[00591] Использовали три разных зкДНК-вектора, каждый из которых кодировал люциферазу в качестве трансгена. Первый зкДНК-вектор имел большое количество неметилированного CpG (~350) («зкДНК с высоким содержанием CpG») и содержал конститутивный промотор (сЕТ), второй имел умеренное количество неметилированного CpG (~60) («зкДНК с низким содержанием CpG»), а третий имел небольшое количество CpG (~36), но был метилирован таким образом, что не содержал неметилированного CpG («зкДНК без CpG»). Вторая и третья конструкции содержали промоторы hAAT, специфические для печени. В остальном зкДНК-векторы были идентичны. Векторы готовили, как описано выше.

[00592] Каждый из образцов зкДНК-вектора или контроль поли(С) вводили путем внутривенной инъекции в хвостовую вену взрослым самцам мышей goldenticket (Tmem173^{gt}) при уровне дозы 0,5 мг/кг в объеме 5 мл/кг. В некоторых случаях мышам вводили вторую дозу образца зкДНК-вектора в день 22. В каждую группу образцов включали четыре повтора. Значения массы тела регистрировали в дни введения дозы

и в последующие три дня. Образцы цельной крови и сыворотки брали в день 0 (через 6 часов после введения дозы) и день 22 (через 6 часов после введения дозы).

Прижизненную визуализацию выполняли в дни 7, 14, 22, 29, 36 и 43 с использованием системы визуализации *in vivo* (IVIS). Для визуализации каждой мыши вводили путем
5 внутрибрюшинной инъекции 150 мг/кг люциферина при 2,5 мл/кг. Через 15 минут каждую мышь анестезировали и визуализировали. Мышей умерщвляли в день 43 и собирали терминальные ткани, включая печень и селезенку. Измерения цитокинов осуществляли в крови, взятой в День 0 и 22.

[00593] Потеря массы тела после введения зкДНК составляла менее 5% и по существу
10 восстанавливалась во всех случаях ко дню 3. После повторного введения в день 22 обработанные мыши снова потеряли <5% массы тела и быстро восстановили ее в следующие дни. Индукцию цитокинов оценивали в образцах крови со дня 0 (ФИГ. 14А). За исключением IL-18, уровни каждого из анализируемых цитокинов коррелировали со степенью присутствия CpG в конструкции зкДНК (ФИГ. 14А), при этом у мышей,
15 обработанных зкДНК без CpG, индукция IFN-альфа, IFN-гамма, IL-6, IP-10, MCP-1, MIP-1 альфа, MIP-1 бета и RANTES была незначительной или отсутствовала. У мышей, получивших повторную дозу, во всех образцах наблюдали увеличение уровней всех цитокинов относительно показателей в день 0 (ФИГ. 14В), но снова во всех случаях, кроме IL-18, степень активации коррелировала с количеством CpG, присутствующего
20 во введенном зкДНК-векторе.

[00594] Экспрессия люциферазы в различных группах обработки была сходной до дня 22 (ФИГ. 14С). После этой временной точки в образцах мышей, получивших либо
однократную дозу, либо повторную дозу зкДНК с высоким содержанием CpG, наблюдали резкое снижение полного потока, в то время как в группах, получивших
25 зкДНК с низким содержанием CpG и зкДНК без CpG, либо сохранялись одинаковые измерения полного потока, либо потеря сигнала была слабее относительно группы, получившей зкДНК с высоким содержанием CpG. Объединенные результаты демонстрируют, что минимизация содержания CpG во введенных зкДНК-векторах и,
как следствие, избегание задействования пути TLR9 врожденного иммунитета, внесла
30 вклад в выраженное падение индукции цитокинов и более надежную устойчивость экспрессии генов с зкДНК у обработанных мышей goldenticket.

[00595] ПРИМЕР 29: Длительное введение доз и введение повторных доз зкДНК-вектора у мышей Rag2.

[00596] В ситуациях, когда один или более трансгенов, кодируемых в экспрессионной
35 генной кассете зкДНК-вектора, экспрессируются в среде хозяина (например, в клетке или в организме субъекта), где экспрессированный белок распознается как чужеродный, существует вероятность того, что у хозяина вырабатывается адаптивный иммунный ответ, который может привести к нежелательному истощению продукта экспрессии, которое
40 может быть ошибочно принято за отсутствие экспрессии. В некоторых случаях это может происходить с репортерной молекулой, которая является гетерологичной для нормальной среды хозяина. Соответственно, экспрессию трансгена зкДНК-вектора оценивали *in vivo* в модели на мышях Rag2, в которой отсутствуют В- и Т-клетки и, следовательно, не вырабатывается адаптивный иммунный ответ на ненативные для
45 мышей белки, такие как люцифераза. В общих чертах, в день 0 мышам линий c57bl/6 и Rag2 с подавленными генами вводили путем внутривенной инъекции в хвостовую вену 0,5 мг/кг инкапсулированного в ЛНЧ зкДНК-вектора, экспрессирующего люциферазу, или контроля поли(С), а в день 21 некоторым мышам вводили повторную дозу того же самого ЛНЧ-инкапсулированного зкДНК-вектора при том же уровне дозы. Все

тестируемые группы состояли из 4 мышей в каждой. Визуализацию IVIS выполняли после инъекции люциферина с недельными интервалами.

[00597] При сравнении полного потока, наблюдаемого в анализах IVIS, флуоресценция, наблюдаемая у мышей дикого типа (косвенная мера присутствия экспрессированной люциферазы), которым вводили ЛНЧ-зкДНК-вектор-Luc, постепенно снижалась после дня 21, в то время как мыши Rag2, которым вводили тот же самый препарат, проявили относительно постоянную устойчивую экспрессию люциферазы на протяжении 42 дней эксперимента (ФИГ. 16А). Наблюдаемое приблизительно в день 21 снижение у мышей дикого типа соответствует временному интервалу, в котором можно ожидать появления адаптивного иммунного ответа. Повторное введение ЛНЧ с зкДНК-вектором у мышей Rag2 приводило к заметному увеличению экспрессии, которая была устойчивой в течение по меньшей мере 21 дня, на протяжении которых ее отслеживали в этом исследовании (ФИГ. 16В). Результаты позволяют предположить, что адаптивный иммунитет может играть определенную роль при экспрессии ненативного белка с зкДНК-вектора у хозяина, и что наблюдаемое снижение экспрессии в период времени 20+ дней с момента первоначального введения может указывать на мешающий адаптивный иммунный ответ на экспрессируемую молекулу, а не на снижение экспрессии (или в дополнение к ней). Следует отметить, что этот ответ, как ожидается, будет низким в случае экспрессии у хозяина нативных белков, когда, предположительно, хозяин будет правильно распознавать экспрессированные молекулы как собственные, и у него не будет вырабатываться такой иммунный ответ.

ПРИМЕР 30: Влияние специфической для печени экспрессии и модуляции CpG на устойчивую экспрессию

[00598] Как описано в Примере 29, нежелательный иммунный ответ хозяина в некоторых случаях может искусственно ослаблять то, что иначе могло бы быть устойчивой экспрессией одного или более целевых трансгенов с введенного зкДНК-вектора. Чтобы оценить влияние избегания и/или ослабления потенциального иммунного ответа хозяина на устойчивую экспрессию с зкДНК-вектора, использовали два подхода. Во-первых, поскольку вектор зкДНК-Luc, использованный в предшествующих примерах, находился под контролем конститутивного промотора CAG, была получена аналогичная конструкция с использованием специфического для печени промотора (hAAT) или другого конститутивного промотора (hEF-1), чтобы определить, будет ли избегание длительного воздействия миелоидных клеток или тканей, не относящихся к печени, уменьшать любые наблюдаемые иммунные эффекты. Во-вторых, некоторые конструкции зкДНК-люцифераза модифицировали так, чтобы иметь уменьшенное содержание CpG, известного триггера иммунной реакции хозяина. Измеряли экспрессию гена люциферазы, кодируемой зкДНК, при введении мышам таких модифицированных зкДНК-векторов с замененным промотором.

[00599] Использовали три разных зкДНК-вектора, каждый из которых кодировал люциферазу в качестве трансгена. Первый зкДНК-вектор имел большое количество неметилированного CpG (~350) и содержал конститутивный промотор CAG («зкДНК CAG»); второй имел умеренное количество неметилированного CpG (~60) и содержал специфический для печени промотор hAAT («зкДНК hAAT с низким содержанием CpG»); и третий представлял собой метилированную форму второго, не содержащую неметилированного CpG, и также содержал промотор hAAT («зкДНК hAAT без CpG»). В остальном зкДНК-векторы были идентичны. Векторы готовили, как описано выше.

[00600] Четыре группы по четыре самца мышей CD-1[®], в возрасте приблизительно 4 недель, получали один из зкДНК-векторов, инкапсулированных в ЛНЧ, или контроль

поли(С). В день 0 каждой мыши вводили путем однократной внутривенной инъекции в хвостовую вену 0,5 мг/кг зкДНК-вектора в объеме 5 мл/кг. Значения массы тела регистрировали в дни -1, -, 1, 2, 3, 7 и еженедельно после этого, до умерщвления мышей. Образцы цельной крови и сыворотки брали в дни 0, 1 и 35. Прижизненную визуализацию выполняли в дни 7, 14, 21, 28 и 35, и затем еженедельно с использованием системы визуализации *in vivo* (IVIS). Для визуализации каждой мыши вводили путем внутрибрюшинной инъекции 150 мг/кг люциферина при 2,5 мл/кг. Через 15 минут каждую мышь анестезировали и визуализировали. Мышей умерщвляли в день 93 и собирали терминальные ткани, включая печень и селезенку. Измерения цитокинов проводили через 6 часов после введения дозы в день 0.

[00601] Несмотря на то, что у всех получивших зкДНК мышей наблюдали значительную флуоресценцию в дни 7 и 14, у мышей, получивших зкДНК CAG, флуоресценция быстро снижалась после дня 14 и более постепенно снижалась на протяжении оставшейся части исследования. Напротив, у мышей, получивших зкДНК hAAT с низким содержанием CpG и без CpG, полный поток оставался на постоянном высоком уровне (ФИГ. 17). Это позволяет предположить, что направление доставки зкДНК-вектора специфически в печень приводило к устойчивой и длительной экспрессии трансгена с вектора в течение по меньшей мере 77 дней после однократной инъекции. Конструкции с минимизированным содержанием CpG или с полным отсутствием CpG имели сходные профили длительной устойчивой экспрессии, в то время как конструкция с конститутивным промотором и высоким содержанием CpG проявила снижение экспрессии с течением времени, это позволяет предположить, что иммунная активация хозяина при введении зкДНК-вектора может играть определенную роль в любом снижении экспрессии, наблюдаемом при введении такого вектора субъекту. Эти результаты обеспечивают альтернативные методы адаптации продолжительности ответа к желаемому уровню путем выбора ограниченного конкретной тканью промотора и/или изменения содержания CpG в зкДНК-векторе в том случае, если наблюдается иммунный ответ хозяина - потенциально, специфичный в отношении трансгена ответ.

ПРИМЕР 31: Экспрессия антагониста инфламماسомы *in vivo*

[00602] После подтверждения надлежащей экспрессии и функции белка в клетках-реципиентах *in vitro*, зкДНК-вектор с последовательностями, кодирующими антагонист инфламماسомы, может быть изготовлен с липидными наночастицами и введен мышам с дефицитом функциональной экспрессии продукта соответствующего белка в различные моменты времени (*in utero*, новорожденный, в возрасте 4 недель и 8 недель) для проверки экспрессии и функции белка *in vivo*.

[00603] ЛНЧ с зкДНК-векторами вводят соответствующим мышам в дозах от 0,3 до 5 мг/кг в объеме 1,2 мл. Каждая доза должна быть введена путем внутривенного гидродинамического введения или будет введена, например, с помощью внутрибрюшинной инъекции. Введение нормальным мышам является контролем, а также может быть использовано для детектирования наличия и количества терапевтического белка.

[00604] После однократного введения, например, однократной дозы ЛНЧ-зкДНК, экспрессия в ткани печени у мыши-реципиента будет определяться в различные моменты времени, например, через 10, 20, 30, 40, 50, 1000 и 200 дней или более. и т.д. В частности, образцы печени и желчного протока мыши будут получены и проанализированы на наличие белка с использованием иммуноокрашивания срезов ткани. Наличие белка будет оцениваться количественно, а также в отношении надлежащей локализации в

ткани и клетках в ней. Клетки в печени (например, печеночные и эпителиальные) и желчного протока (например, холангиоциты) будут оцениваться для определения экспрессии белка.

ПРИМЕР 32: Получение зкДНК, коэкспрессирующей терапевтический ген (например, фактор IX) и ингибитор пути инфламماسомы NLRP3.

[00605] A151 (SEQ ID NO: 892) или его вариант, который ингибирует AIM2, функционально связывают с промотором и вставляют в сайт рестрикционного клонирования R5 зкДНК-вектора, как описано в Примере 1. Таким образом, получают зкДНК, которая кодирует как фактор IX, так и ингибитор AIM2.

ПРИМЕР 33: Подтверждение экспрессии ингибитора инфламماسомы NLRP3, экспрессируемого зкДНК

[00606] Экспрессию целевого ингибитора NLRP3 или AIM2, или каспазы-1, коэкспрессируемого зкДНК, такого как A151 (SEQ ID NO: 892), можно подтвердить с использованием клеток HeLa и антител, специфичных в отношении ингибитора.

Например, культивируют клетки HeLa и выполняют кратковременные трансфекции конструкций, коэкспрессирующих фактор IX и целевой ингибитор NLRP3 или AIM2, или каспазы-1, используя, например, реагент для трансфекции Fusegene6 (3:1; fusegene6: ДНК). Для детектирования экспрессии ингибитора NLRP3 или AIM2, или каспазы-1 используют методики Вестерн-блоттинга и/или проточной цитометрии, как известно специалистам в данной области техники.

ПРИМЕР 34: Фактор IX для лечения гемофилии В с применением зкДНК, кодирующей фактор IX и ингибитор пути инфламماسомы NLRP3.

[00607] Эксперимент проводят на мышах с дефицитом фактора IX, которые имеют вставленную последовательность hFIX с вредной мутацией (R333Q). Самцы мышей с подавленным фактором IX получают однократные или повторные дозы ЛНЧ-зкДНК (липидные наночастицы с зкДНК). Используют два варианта ЛНЧ с зкДНК-вектором; 1) ЛНЧ-зкДНК, кодирующей фактор IX человека (либо нативную последовательность человека, либо варианты Padua FIX) и кодирующей A151 (SEQ ID NO: 892); ЛНЧ-зкДНК, кодирующей только фактор IX, но не ингибитор cGAS, в качестве сравнительного зкДНК-вектора. ЛНЧ с зкДНК-векторами вводят соответствующим мышам в дозах от 0,3 до 5 мг/кг в объеме 1,2 мл. Каждая доза должна быть введена путем в/в гидродинамического введения. Экспрессию фактора IX в плазме оценивают с помощью ИФА в различные моменты времени, например, через 7, 14 и 21 день или более и т.д. Активированное частичное тромбопластиновое время и время кровотечения также измеряют как определение эффективности. Ожидается, что у мышей, которые получают зкДНК-вектор, экспрессирующий как hFIX, так и A151, повышенная и/или устойчивая экспрессия фактора IX будет наблюдаться в течение более длительного периода времени по сравнению с мышами, которые получают зкДНК-вектор, экспрессирующий только фактор IX, но не A151 или другой ингибитор NLRP3 или AIM2, или каспазы-1. Кроме того, ожидается, что после повторного введения дозы у мышей, которые получают повторную дозу зкДНК-вектора, содержащего как A151, так и фактор IX, будет наблюдаться меньшая активация секреции цитокинов и увеличенная продолжительность экспрессии трансгена и терапевтическая эффективность по сравнению с мышами, получившими повторную дозу зкДНК-вектора, кодирующего только фактор IX.

Ингибитор пути инфламماسомы NLRP3 и фактор IX могут быть доставлены на разных зкДНК-векторах, но предпочтительно они кодируются одним и тем же вектором, и, соответственно, ингибирование ингибитором пути инфламماسомы NLRP3 происходит в той же клетке, что и клетка, которая получает зкДНК-вектор, кодирующий трансген,

такой как фактор IX.

ПРИМЕР 35: Определение эффектов совместного введения зкДНК и ингибитора инфламмасы NLRP3 на врожденные иммунные ответы и продолжительность экспрессии фактора IX

5 [00608] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора пути инфламмасы NLRP3 на врожденные иммунные ответы *in vitro*, можно использовать репортерные линии для функциональных анализов, в которых исследуется активация инфламмасы NLRP3 или каспазы-1. Репортерная линия клеток инфламмасы NLRP3, которую можно применять для таких анализов *in vitro*, может
10 представлять собой стабильно котрансфицированную линию клеток, которая экспрессирует полноразмерный NLRP3 и репортерный ген, такой как репортерный ген секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP), под транскрипционным контролем элемента ответа транскрипционного фактора, такого как сайт связывания NF-kB, сайт связывания AP-1 или их комбинация. Например, репортерные клетки высевают в 96-
15 луночные планшеты. По истечении заранее определенного периода времени, например, 16 часов, клетки стимулируют различными количествами композиций, содержащих зкДНК, экспрессирующую фактор IX, с ингибитором инфламмасы NLRP3 или без него. Активность репортерного гена, такого как SEAP, может быть проанализирована с использованием любого метода или анализа, известного специалисту в данной области
20 техники, для сравнения уровня активации каспазы-1 или активации инфламмасы NLRP3 в присутствии представляющей интерес зкДНК с ингибитором пути инфламмасы NLRP3 или без него. Ожидается, что в присутствии ингибитора инфламмасы NLRP3 будет наблюдаться меньшая активация репортерной молекулы. Аналогичный репортерный анализ можно использовать для оценки ингибиторов
25 каспазы-1.

[00609] Аналогичным образом, чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора пути инфламмасы AIM2 на врожденные иммунные ответы *in vitro*, можно использовать репортерные линии для функциональных анализов, в которых исследуется активация инфламмасы AIM2 или каспазы-1.
30 Репортерная линия клеток инфламмасы AIM2, которую можно применять для таких анализов *in vitro*, может представлять собой стабильно котрансфицированную линию клеток, которая экспрессирует полноразмерный AIM2 человека и репортерный ген, такой как репортерный ген секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP), под транскрипционным контролем элемента ответа транскрипционного фактора, такого
35 как сайт связывания NF-kB, сайт связывания AP-1 или их комбинация. Анализ может быть проведен так же, как и репортерный анализ инфламмасы NLRP3, в котором репортерные клетки, например, посеянные в 96-луночные планшеты, после заранее определенного периода времени, стимулируют различными количествами композиций, содержащих зкДНК, экспрессирующую фактор IX, с ингибитором инфламмасы
40 AIM2 или без него. Активность репортерного гена, такого как SEAP, может быть проанализирована с использованием любого метода или анализа, известного специалисту в данной области техники, для сравнения уровня активации каспазы-1 или активации инфламмасы AIM2 в присутствии представляющей интерес зкДНК с ингибитором пути инфламмасы AIM2 или без него. Ожидается, что в присутствии ингибитора
45 инфламмасы AIM2 будет наблюдаться меньшая активация репортерной молекулы. Аналогичный репортерный анализ можно использовать для оценки ингибиторов каспазы-1.

[00610] Кроме того, могут быть использованы репортерные линии с подавлением

инфламмасомы NLRP3 или инфламмасомы AIM2, такие как клетки THP1-defNLRP3 (InvivoGen) или клетки THP-1, сверхэкспрессирующие TRIM11, подавляющий инфламмасому AIM2 (Liu et al., Cell Reports (2016) 16: 1988-2002), и другие линии клеток, известные в данной области техники. Такие репортерные линии с подавленным AIM2 или NLRP3 могут экспрессировать один или более индуцируемых генов секретируемых репортеров, таких как люцифераза Lucia и SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза). Репортерный ген может находиться под контролем минимального промотора ISG54 (гена, стимулируемого интерфероном) в сочетании с одним или более, например, пятью, элементами ответа, стимулируемыми IFN. Репортерный ген также может находиться под контролем минимального промотора IFN- β , слитого с одной или более, например, пятью, копиями элемента ответа, такого как элемент ответа NF- κ B. Активность NLRP3 или AIM2, или каспазы-1 в присутствии по меньшей мере одного ингибитора NLRP3 или AIM2, или каспазы-1 в комбинации с зкДНК, описанными в настоящем документе, можно сравнить в линии клеток с подавленным геном в сопоставлении с исходной линией клеток.

[00611] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора инфламмасомы NLRP3 и/или ингибитора инфламмасомы AIM2, или антагониста NLRP3, или антагониста AIM2 на путь активации инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2 *ex vivo*, моноциты человека могут быть выделены, например, с помощью центрифугирования периферической крови в градиенте плотности и магнитного разделения. Эти моноциты можно исследовать до и после контакта и/или активации представляющей интерес зкДНК с ингибитором инфламмасомы NLRP3 и/или ингибитором инфламмасомы AIM2, или антагонистом NLRP3, или антагонистом AIM2, или ингибитором каспазы-1, или без них, с подходящими контролями. После обработки сыворотку и клеточные супернатанты используют для измерения одного или более цитокиновых путей в качестве функционального показателя активации пути инфламмасомы NLRP3 и/или ингибитора пути инфламмасомы AIM2, такого как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, интерферон (IFN)- γ , интерферон (IFN)- α , моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1, IP-10 и/или фактор некроза опухоли (TNF)- α , используя любой анализ или метод, известный специалисту в данной области техники. Кроме того, ядерные экстракты можно использовать для проверки активации NF- κ B с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Ожидается, что при введении зкДНК в присутствии ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2 или ингибитора каспазы 1 будет наблюдаться меньшая активация цитокиновых путей и секреция цитокинов, что способствует увеличению продолжительности экспрессии трансгена и терапевтической эффективности.

[00612] Чтобы исследовать эффекты совместного введения представляющей интерес зкДНК и ингибитора пути инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2, или ингибитора каспазы 1 на активацию пути инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2 или активацию каспазы 1 *in vivo*, можно использовать модель на мышах. Образцы сыворотки или лимфоцитов мыши исследуют до и после контакта и/или активации зкДНК, экспрессирующей представляющий интерес трансген, такой как фактор IX, с ингибитором пути инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2 или ингибитором каспазы-1, или без них, с подходящими контролями. После обработки сыворотку и клеточные супернатанты используют для измерения одного или более цитокиновых путей в качестве функционального показателя активации пути инфламмасомы NLRP3 и/или AIM2 или активации каспазы 1, такого как интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, интерферон (IFN)- γ , интерферон (IFN)- α , моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP)-1 и/или фактор

некроза опухоли (TNF)- α , используя любой анализ или метод, известный специалисту в данной области техники. Кроме того, ядерные экстракты можно использовать для проверки активации NF- κ B с использованием любого анализа или метода, известного специалисту в данной области техники. Ожидается, что при введении зкДНК в присутствии ингибитора пути инфламмосомы NLRP3 и/или AIM2 или ингибитора каспазы 1 будет наблюдаться менее значительная иммунная активация и секреция цитокинов, что способствует увеличению продолжительности экспрессии трансгена и терапевтической эффективности.

[00613] Оценивали совместное введение представляющей интерес зкДНК, экспрессирующей фактор IX человека, продуцируемый с плазмиды ТТХ-9, и ингибитора инфламмосомы NLRP3 и каспазы-1. Группы мышей C57bL (n = 8) оценивали, как показано в Таблице 11.

[00614] Таблица 11:

ЛНЧ	Группа	Уровень дозы зкДНК	Иммуносупрессия
ЛНЧ	1	киРНК 0,5 мг/кг	Отсутствует
	2	0,5 мг/кг ТТХ9	Отсутствует
	3	0,5 мг/кг ТТХ9	Кремофор (контроль растворителя) через желудочный зонд за 12-16 часов до ТТХ9, а затем за час до ТТХ9.
	4	0,5 мг/кг ТТХ9	VX765 100 мг/кг в кремофоре за 12-16 часов до введения ТТХ9 через желудочный зонд, а затем за час до введения дозы
	5	0,5 мг/кг ТТХ9	MCC950 (ингибитор NLRP3) 50 мг/кг в/б за 12-16 часов до введения ТТХ9, а затем за час до введения зкДНК

[00615] В общих чертах, животных предварительно обрабатывали ингибитором активации макрофагов или контролем в соответствии с группами, как показано в Таблице 12. Животным вводили MCC950 (ингибитор NLRP2) (Группа 5) или VX765 (белнакан; селективный ингибитор каспазы-1) (Группа 4) в/б за 12-16 часов, а затем также за 1 час до введения 0,5 мг/кг зкДНК (ТТХ9-ЛНЧ) (Группа 1) или ЛНЧ-киРНК (отрицательный контроль) (Группа 1) путем в/в введения через боковую хвостовую вену. Контрольной группе предварительной обработки вводили только клондронат (контроль растворителя) (Группа 3). Цельную кровь собирали в каждой группе в дни 0, 1, 7 и 21 путем отбора образцов крови через хвостовую вену или лицевую вену, или из орбитальной области.

Таблица 12: Введение предварительной обработки

№ группы	Кол-во животных в группе	Предварительная обработка	Уровень дозы	Объем дозы	Схема лечения, ROA
1	8	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	неприменимо
2	8	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	
3	8	Контроль растворителя	0,0 мг/кг	5 мл/кг	Однократно в Дни -1 ^a и 0 ^b п/о
4	8	VX765	200 мг/кг		
5	8	MCC950 (Ингибитор NLRP3)	50 мг/кг	5 мл/кг	в/б за 1 час до введения ТА

[00616] ^aПервое п/о введение будет выполнено за 12-16 часов до обработки зкДНК в День 0.

[00617] ^bВторое пероральное введение будет выполнено за 1 час до обработки зкДНК в День 0.

[00618] № = номер; ROA = путь введения; п/о = желудочный зонд; в/б = внутрибрюшинно; в/в = внутривенно; ТА = исследуемый препарат; NA = неприменимо.

[00619] Уровни цитокинов определяли количественно и оценивали с использованием

мультиплексного иммуноанализа ProcartaPlex (Invitrogen) в соответствии с инструкциями производителя, который представляет собой количественный мультиплексный иммуноанализ на основе гранул для измерения уровней различных цитокинов и хемокинов с использованием технологической платформы Luminex. Образцы, полученные от исследуемых мышей, смешивали с предварительно смешанным изотопным на заказ 8-плексным набором для определения цитокинов мыши, магнитными гранулами и анализировали уровни IFN- α , IFN- γ , IL-6, IP-10, IL-18, IL-1 β , MCP-1 и TNF-альфа. На ФИГ. 18А-18Н показана оценка уровней цитокинов после введения ТТХ-9 с фармакологическим истощением макрофагов с помощью ингибитора NLRP3 (MCC950) или ингибитора каспазы 1 (VX765). Уровни IFN γ и IL-18 были значительно уменьшены при обработке MCC950 (ингибитор NLRP3) (ФИГ. 18В и ФИГ. 18Д), а уровни IP-10 уменьшались при обработке MCC950 (ФИГ. 18F). Уровни IL-18 также были уменьшены при обработке VX765 (ингибитор каспазы-1) (ФИГ. 18Д).

Перечень последовательностей без соблюдения формальностей

Последовательность	Описание	Последовательность
SEQ ID NO: 1	WT-ITR AAB2 (правый)	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGCAGctgcctgcagg
SEQ ID NO: 2	Модифицированный ITR AAB2 (правый)	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC GCGCAGCTGCCTGCAGG
SEQ ID NO: 3	Промотор CAG	TCAATATTGGCCATTAGCCATATTATTCATTGGTTATATAGCATAAATCAATATTGGC TATTGGCCATTGCATACGTTGTATCTATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCAT GTCCAATATGACCGCCATGTTGGCATTGATTATGACTAGTTATTAATAGTAATCAA TTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGG TAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGT ATTTACGGTAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGC CCCCATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGA CCTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT GGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCC CCAATTTGTATTATTATTTATTTTAAATATTTGTGACGATGGGGCGGGGGGGG GGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGGCGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAG GCGGAGAGGTGCGGCGGCGAGCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTA TGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGGCGGGCGGG AGTCGCTGCGCAGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCGCGCTCGCGCGGCC CGCCCCGGCTCTGACTGACCGGCTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGACGCGCCCT CTCCTCCGGGTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTTGTCTTTCTGTGGCT GCGTGAAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGAGCGGCTCG GGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGGCGCCCGCGCTGCC GGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGAGTGTGCG CGAGGGGAGCGCGCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGGTGCGAGGGG AACAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGC GGCGGTGCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTGAGCACGGCC CGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTACGGGGCGTGGCGGGGGCTCGCGTGCCGGGC GGGGGTGGCGGAGGTGGGGGTGCGGGCGGGGCGGGCGGGGCTCGGGCGGGG AGGGCTCGGGGAGGGCGCGCGGCGGCCCGAGCGCGGCGGTGTGCGAGGCGC GGCGAGCCGACGCAATTGCCTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCC TTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCGCGCCGACCCCTCTAG CGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCGGCGAGGAAGGAATGGGCGGGGAGGGC CTTCGTGCGTGCCTGCGCGCGCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCTCGGGGTGTCCGC GGGGGACGGTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGCGGT GTGACGGCGGCTCTAGAGCTCTGCTAACCATGTTTATGCTTCTTCTTTTCTAC AGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTATCATTTGTGACAGAATTCCT CGAAGATCCGAAGGGGTTCAAGCTTGGCATTCGGTACTGTTGGTAAAGCCA
SEQ ID NO: 4	Промотор AAT	AGGCTCAGAGGCACACAGGAGTTTCTGGGCTCACCTGCCCTTCAACCCCTCAG TTCCCATCTCCAGCAGCTGTTTGTGTGCTGCCTCTGAAGTCCACACTGAACAACTT CAGCCTACTCATGTCCCTAAAATGGGCAACATTGCAAGCAGCAAACAGCAAACAC ACAGCCCTCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAGGTGAGAGCTCTCTGG GCCATGCCACCTCCAACATCCACTGACCCCTTGAATTTCCGTGGAGAGGAGCAG AGGTTGTCTTGGCGTGGTTTAGGTAGTGTGAGAGGGTCCGGGTTCAAAACCACTTGC TGGTGGGGAGTCTGCTAGTAAGTGGCTATGCCCCGACCCCGAAGCCTGTTTCCCAT CTGTACAATGGAAATGATAAAGACGCCCATCTGATAGGGTTTTGTGGCAAATAAAC ATTTGGTTTTTTTGTGTTTTGTTTTGTTTTTGTGAGATGGAGGTTTTGCTGCGCC CAGGCTGGAGTGCAGTGACACAATCTCATCTCACCACAACCTTCCCTGCCTCAGCC TCCCAAGTAGCTGGGATTACAAGCATGTGCCACCACACTGGCTAATTTCTATTTTT

5			AGTAGAGACGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGCCTCAGCCTCCCAAGTAACCTGGGATTA CAGGCCTGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTTCTATTTTTGACAGGGACGGGGTTTC ACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTAGAGGTACCGGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCCA CTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGCTAAGTGGTACTCTCCCAGAGACT GTCTGACTCAGGCCACCCCTCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTTTCTGAGCCA GGTACAATGACTCCTTTCGGTAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCAGGCAAAGC GTCCGGGCAGCGTAGGCGGGCGACTCAGATCCCAGCCAGTGGACTTAGCCCCCTGTTT GCTCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAATATTCACAGCAGCCTCCCCGCTTG CCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTT CAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCCGGACTCTAAGGTAAATATAAAAT TTTTAAGTGTATAATGTGTTAAACTACTGATTCTAATTGTTTCTCTCTTTAGATTCCA ACCTTTGGAACCTGA
10	SEQ ID NO: 5	Промотор LP1	CCCTAAAATGGGCAAAACATTGCAAGCAGCAAAACAGCAAAACACACAGCCCTCCCTGC CTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAGGTCAGAGACCTCTCTGGGCCCATGCCACCTC CAACATCCACTCGACCCCTTGGAAATTTTTCGGTGGAGAGGAGCAGAGGTTGTCTGG CGTGGTTTAGGTAGTGTGAGAGGGGAATGACTCCTTTCCGTAAGTGCAGTGGAAGCT GTACACTGCCAGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGGCGGGCGACTCAGATCCCAGC CAGTGGACTTAGCCCTGTTTGGCTCCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAATATTC ACCAGCAGCTCCCCGTTGCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACA GGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCCGGAC TCTAAGGTAAATATAAAATTTTAAAGTGTATAATGTGTTAAACTACTGATTCTAATTG TTTCTCTCTTTAGATTCCAACCTTTGGAACCTGA
15			
20	SEQ ID NO: 6	Промотор EF1-α	GGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTT GGGGGAGGGTCCGCAATTGAACCGGTGCCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAAC TGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCG TATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGA ACACAGGTAAGTCGGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTACGGGTTATGGC CCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGC TTCGGGTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTTCAGGCTTGGCTTAAGGAGCCCTTCGC CTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGT GGCACCTTCGCGCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAATTTTTG ATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGA TCTGCACACTGGTATTTCCGTTTTCGGGCGCGGGCGGCGACGGGGCCGTGCGTCTC CCAGCGCATGTTCCGGCAGGCGGGGCTGCGAGCGCGGCCACCGAGCAATCGGAC GGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGTCTCGCGCCCGCGTGTA TCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTGCGGACCAAGTTGCGTGAGCGGAA AGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTC GGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCAACCAACAAAGGAAAGGGGCTTTCGCTCCTCAG CCGTGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGT TCTCGAGCTTTGGAGTACGTGCTCTTTAGGTTGGGGGAGGGGTTTATGCGATGG AGTTTCCCCACACTAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTGATGT AATTCTCCTTGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCAATTCTCAAGCCTCA GACAGTGGTTCAAAGTTTTTTCTTCCATTTCAAGGTGTCGTGA
25	SEQ ID NO: 7	R3/R4	R3 (PmeI) GTTTAAAC; R4 (PacI) TTAATTAA
30	SEQ ID NO: 8	WPRES	GAGCATCTTACCGCCATTTATCCCATATTTGTTCTGTTTTCTTGATTGGGTATACA TTTAAATGTTAATAAAACAAAATGGTGGGGCAATCATTTACATTTTAGGGATATGT AATTACTAGTTCAGGTGTATTGCCACAAGACAAACATGTTAAGAAACTTTCCCGTTA TTTACGCTCTGTTCTGTTAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT GATATTCTTAACATGTTGTCTCCTTTACGCTGTGTGGATATGCTGCTTTATAGCCTC TGATCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTCGTTTTCTCCTCTGTATATAATCCTGG TTGCTGTCTCTTTAGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCCGTCAACGTGGCGTGGTGTGCT CTGTGTTTGCTGACGCAACCCCACTGGCTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAACTCC TTTCTGGGACTTTCGCTTCCCCCTCCCGATCGCCACGGCAGAACTCATCGCCGCTG CCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGCTGGGCACTGATAATCCGTGGTGT GTC
35	SEQ ID NO: 9	BGHpA	TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCGCTGCCTTCTCTTGACC CTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT TGCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGG GGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGC
40	SEQ ID NO: 10	Модифицированный SV40-pA	TAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAATGC TTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATATAAGCTGCAATA AACAAGTTAACAACAACAAATTGCATTCATTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGT GGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTA
45	SEQ ID NO: 11	wtFIX	ATGCAGCGCTGAACATGATCATGGCCGAGAGCCCCGGCCTGATCACCATCTGCCTG CTGGGCTACCTGCTGAGCGCCGAGTGCACCGTGTCTTGACCACGAGAACGCCAAC AAGATCCTGAACCGCCCCAAGCGCTACAACAGCGGCAAGCTGGAGGAGTTCGTGCA GGGCAACCTGGAGCGCGAGTGCATGGAGGAGAAGTGCAAGTTCGAGGAGGCCCGCG AGGTGTTTCGAGAACACCGAGCGCACCAACCGAGTTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGC GACCAGTGCAGAGCAACCCCTGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAA CAGCTACGAGTGTGGTGGCCCTTCGGCTTCGAGGGCAAGAAGTGCAGAGTGGACG TGACCTGCAACATCAAGAACGGCCGCTGCGAGCAGTTCTGCAAGAACAGACGCCGAC AACAAGGTGGTGTGAGCTGCACCGAGGGCTACCGCTTGGCCGAGAACCAGAAGAG CTGCGAGCCCGCGGTGCCCTTCCCTGCGGCAGGGTGAGCGTGAGCCAGACCAGCA AGCTGACCCGCGCCGAGGCCGTGTTCCCGACGTGGACTACGTGAACAGACCCGAG GCCGAGCCATCTGGACAACATCACCCAGAGCACCCAGAGCTTCAACGACTTCAC

5		CCGCGTGGTGGGCGGCGAGGACGCCAAGCCCGGCCAGTTCCCTGGCAGGTGGTGC TGAACGGCAAGGTGGACGCCTTCTGCGGCGGCAGCATCGTGAACGAGAAGTGGATC GTGACCGCCGCCCCACTGCGTGGAGACCGGCGTGAAGATCACCGTGGTGGCCGGCGA GCACAACATCGAGGAGACCGAGCACACCGAGCAGAAGCGCAACGTGATCCGCATCA TCCCCACCACTACAACGCCGCCATCAACAAGTACAACACGACATCGCCTGC TGGAGCTGGACGAGCCCCCTGGTGTGAACAGCTACGTACCCCCATCTGCATCGCCG ACAAGGAGTACACCAACATCTTCTGAAGTTCGGCAGCGGCTACGTGAGCGGCTGG GGCCGCGTGTCCACAAGGGCCGAGCGCCCTGGTGTGACGTACCTGCGCGTGGCC CTGGTGGACCGCGCCACTGCCTGCGCAGCACCAAGTTCACCATCTACAACAACATG TTCTGCGCCGGCTTCCACGAGGGCGGCGAGGACAGCTGCCAGGGCGACAGCGGCGG CCCCACGTGACCGAGGTGGAGGGCACCAGCTTCTGACCGGCATCATCAGCTGGG GCGAGGAGTGGCGCATGAAGGGCAAGTACGGCATCTACACCAAGGTGAGCCGCTAC GTGAAGTGGATCAAGGAGAAGACCAAGCTGACCTAA Примечание. Последовательность впоследствии была оптимизирована по кононам в компании GenScript.
10		
15	SEQ ID NO: 12	PaduaFIX
20		GGAGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCG CCCCCCCCGGCTCTGACTGACCGCTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC CTTCTCCTCCGGGCTGTAAATAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTTGTTCCTTTCTGTG GCTGCGTGAAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGCG TCGGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGAGCGCGCGCTGCGGCCCGCGCTG CCCCGGCGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGCTTTGTGCGCTCCGCACTGTG CGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGGCTGCGAGG GGAACAAAGGCTGCGTGGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGG GCGGCGGTGCGGGCTGAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGG CCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTACGGGGCGTGGCGCGGGGGCTCGCCGTGCCCG GCGGGGGGTGGCGGAGGTGGGGTGCCGGCGGGGCGGGGCCCGCTCGGGCCGG GGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGCGGAGCGCGGCTGTCTGAGGC GCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTATGTTAATCGTGCAGAGGGGCGCAGGACT TCCTTTGTCCCAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCGCCGACCCCCCTC TAGCGGGCGCGGGCGAAGCGGTGCGGCGCGCGCAGGAATGGGCGGGGAG GGCCTTCGTGCGTGCCTGCGCGCGCGCCGTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGTGTC CGCGGGGGGACGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGG CGTGTACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTAGCCTTCTCTTTTCC TACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCATATTTCGACAGAATT CCTCGAAGATCCGAAGGGGTCAAGCTTGGCATTCGGGTACTGTTGGTAAAGCCA Примечание. Последовательность впоследствии была оптимизирована по кононам в компании GenScript.
25		
30	SEQ ID NO: 13	Rep 78
35		CGCAGCCACC ATGGCGGGGTTTACGAGATTGTGATTAAGGTCCCCAGCGACCTTG ACGGGCATCTGCCCGGCATTTCTGACAGCTTTGTGAAGTGGGTGGCCGAGAAGGAAT GGGAGTTGCCGCCAGATTCTGACATGGATCTGAATCTGATTGAGCAGGCCACCCCTGA CCGTGGCCGAGAAGCTGCAGCGCGACTTTCTGACGGAATGGCCGCTGTGAGTAAG GCCCCGGAGGGCCCTTTTCTTTGTGCAATTTGAGAAGGGAGAGAGCTACTTCCACATG CACGTGCTCGTGGAACACCGGGGTGAAATCCATGGTTTGGGACGTTTCTGAGT CAGATTGCGGAAAACTGATTAGAGAATTTACCGCGGGATCGAGCCGACTTTTGCCA AACTGGTTGCGCGTCAAGAAAGACAGAAATGGCGCGGAGCGGGAACAAGGTGGT GGATGAGTGCTACATCCCCAATTACTTGTCTCCCAAAACCCAGCCTGAGCTCCAGTG GGCGTGGACTAATATGGAACAGTATTTAAGCGCCTGTTTGAATCTCACGGAGCGTAA ACGGTTGGTGGCGCAGCATCTGACGCACGTGTCGCGAGACGAGGAGCAGAACAAAG AGAATCAGAATCCCAATTCTGATGCGCCGGTGATCAGATCAAAAACCTTCAGCCAGG TACATGGAGCTGGTGGGTGGCTCGTGGACAAGGGGATTAACCTCGGAGAAGCAGTG GATCCAGGAGGACAGGCCTCATACATCTCCTTCAATGCGGCCTCCAATCGCGGTG CCAAATCAAGGCTGCCTTGGACAATGCGGGAAAGATTATGACCTGACTAAACCG CCCCGACTACCTGGTGGGCCAGCAGCCCGTGGAGGACATTTCCAGCAATCGGATTT ATAAAATTTTGAAGTAAACGGGTACGATCCCCAATATGCGGCTTCCGTCTTTCTGG GATGGGCCACGAAAAAGTTTCGGCAAGAGGAACACCATCTGGCTGTTTGGGCGTGCA ACTACCGGGAAGACCAACATCGCGGAGGCCATAGCCCACTGTGCCCTTCTACGG GTGCGTAAACTGGACCAATGAGAACTTTCCCTTCAACGACTGTGTCGACAAGATGGT GATCTGGTGGGAGGAGGGAAGATGACCGCCAAGGTCTGGAGTGGAGTGGCCAAAGCCA TTCTCGGAGGAAGCAAGGTGCGCGTGGACCAGAAATGCAAGTCTCGGCCAGATA GACCCGACTCCCGTGATCGTCACTCCACACCAACATGTGCGCCGTGATTGACGGG AACTCAACGACCTTGAACACACGAGCCGTTGCAAGACCGGATGTTCAAATTTGAA CTACCCCGCCGTGAGTATGACTTTGGGAAGGTACCAAGCAGGAAAGTCAAAGA CTTTTCCGGTGGGCAAAGGATCAGTGTTGAGGTGGAGCATGAATCTACGTCAA AAAGGGTGGAGCCAAGAAAAGACCCGCCCCAGTGACGCAGATATAAGTGAGCCCA AACGGGTGCGGAGTCAGTTGCGCAGCCATCGACGTGACAGCGGGAAGCTTCGATC AACTACGCAGACAGGTACCAAAACAAATGTTCTCGTCACGTGGGCATGAATCTGAT GCTGTTTCCCTGCAGACAATGCGAGAGAATGAATCAGAATTCAAATATCTGCTTCA TCACGGACAGAAAGACTGTTTAGAGTGCTTTCCCGTGTGAGATCTCAACCCGTTTC TGTCGTCAAAAAGGCGTATCAGAAACTGTGCTACATCATATCGGCTTCCGTTTCTGGGAT GCCAGACGCTTGCCTGCGATCTGGTCAATGTGGATTTGGATGACTGCATCTT TGAACAATAA
40		
45	SEQ ID NO: 14	Rep 52
		ATGGAGCTGGTGGGTGGCTCGTGGACAAGGGGATTACCTCGGAGAAGCAGTGGAT CCAGGAGGACGAGCCTCATACATCTCCTTCAATGCGGCCTCCAATCGCGGTCCCA AATCAAGGCTGCCTTGGACAATGCGGGAAAGATTATGAGCCTGACTAAAACCGCCC CCGACTACCTGGTGGGCCAGCAGCCCGTGGAGGACATTTCCAGCAATCGGATTTATA AAATTTTGAATAAACGGGTACGATCCCCAATATGCGGCTTCCGCTTTCTGGGAT GGGCCACGAAAAAGTTTCGGCAAGAGGAACACCATCTGGCTGTTTGGGCTGCAACT ACCGGGAAGACCAACATCGCGGAGGCCATAGCCCACTGTGCCCTTCTACGGGTG

5

		CGTAAACTGGACCAATGAGAACTTTCCCTTCAACGACTGTGTCGACAAGATGGTGTAT CTGGTGGGAGGAGGGGAAGATGACCGCCAAGGTCTGGAGTCGGCCAAAGCCATTCT TCGGAGGAAGCAAGGTGCGCGTGGACCAGAAATGCAAGTCTCGGCCAGATAGAC CCGACTCCCGTGATCGTCACCTCCAACACCAACATGTGCGCCGTGATTGACGGGAAC TCAACGACCTTCGAACACACGAGCCGTTGCAAGACCGGATGTTCAAATTTGAACTC ACCCGCCGTCTGGATCATGACTTTGGGAAGGTCACCAAGCAGGAAGTCAAAGACTT TTTCCGGTGGGCAAAGGATCACGTGGTTGAGGTGGAGCATGAATTTACGTCAAAA AGGGTGGAGCCAAGAAAAGACCCGCCCCAGTGACGCAGATATAAGTGAGCCCAAA CGGGTGGCGAGTCAGTTGCGCAGCCATCGACGTCAGACGCGGAAGCTTCGATCAA CTACGCAGACCGTACCAAAACAAATGTTCTCGTCACGTGGGCATGAATCTGATGCT GTTTCCCTGCAGACAATGCGAGAGAATGAATCAGAATTCAAATATCTGCTTCACTCA CGGACAGAAAGACTGTTTAGAGTGCTTTCCCGTGTGAGAATCTCAACCCGTTTCTGT CGTCAAAAAGGCGTATCAGAACTGTGCTACATTCATCATATCATGGGAAAGGTGCC AGACGCTTGCACTGCCTGCGATCTGGTCAATGTGGATTGGATGACTGCATCTTTGA ACAATAA

10

SEQ ID NO: 15	Фрагмент промотора IE1	AATAAACGATAACGCCGTTGGTGGCGTGAGGCATGTAAGGTTACATCATTATCTT GTTTCGCCATCCGGTTGGTATAAATAGACGTTTCATGTTGGTTTTTGTTCAGTTGCAAG TTGGCTGCGGCGCGCGCAGACCTTT

15

SEQ ID NO: 16	Промотор LP-1 β	CCCTAAAATGGGCAAACATTGCAAGCAGCAAACAGCAAACACACAGCCCTCCCTGC CTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAGGTGAGAGCTCTCTGGGCCCATGCCACCTC CAACATCCACTCGACCCCTTGGAATTCGGTGGAGAGGAGCAGAGGTTGTCTGGCG TGGTTTAGGTAGTGTGAGAGGGGAATGACTCCTTTCGGTAAGTGACGTGGAAGCTGT ACACTGCCAGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGGCGGGGCGACTGAGATCCAGCCA GTGGACTTAGCCCTGTTTGTCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAATATTAC CAGCAGCCTCCCCGTTGCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACACT CGAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCCG GACATCGATTCTAAGGTAATATAAAATTTTAAAGTGATAATTTGTTAAACTACTG ATTCTAATTGTTTCTCTCTTTTAGATTCCAACCTTTGGAACCTGA

20

SEQ ID NO: 17	Выбранная часть SEQ ID NO: 2, содержащая RBE	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCG GCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC

SEQ ID NO: 18	Промотор РНК-полимеразы III для U6 мяР-НК человека (промотор U6 малой ядерной РНК человека)	GAGGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGA GAGATAATTGGAATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACGTG ACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCACTTTTAAATATGTTTTAAATG GACTATCATATGCTTACCCTAAGTGAACCTTGAAGTATTTCGATTCTTGGCTTTATATATCT TGTGGAAAGGAC

25

SEQ ID NO: 19	промотор H1 РНК человека (Промотор H1 человека)	GAACGCTGACGTATCAACCCGCTCCAAGGAATCGCGGGCCAGTGCTACTAGGCG GGAACACCCAGCGCGCTGCGCCCTGGCAGGAAGATGGCTGTGAGGGACAGGGGA GTGGCGCCCTGCAATATTTGCATGTGCGTATGTGTTCTGGGAAATCACCATAAACGT GAAATGCTCTTTGGATTGGGAATCGTATAAGAAGTGATGAGACCAC

SEQ ID NO: 20	Промотор IE2	ATAAACGATAAGCCGTTGGTGGCGTGAGGCATGTAAGGTTTACATCATTATCTTG TTCGCCATCCGTTGGTATAAATAGACGTTTCATGTTGGTTTTTTCAGTTGCAAGT TGGCTGCGGCGCGCGCAGCACCTTTGCGGCCATCT

30

SEQ ID NO: 21-38		

SEQ ID NO: 39	Реп-связывающий сайт (RBS) для AAB2	GCGCGCTCGCTCGCTC

SEQ ID NO: 40-50		

SEQ ID NO: 51	WT-ITR AAB2 (левый)	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGG CGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG AGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCT

35

SEQ ID NO: 52	Модифицированный ITR AAB2 (левый)	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGAC CTTTGGTCGCCCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACT CCATCACTAGGGGTTCT

40

SEQ ID NO: 53	Конструкция А	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAAACCCGGGCG TGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCAT CACTAGGGGTTCTTGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGT GGTAAGCAGTTCCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTGGAAACAGCAGATAATG GGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTGCCCCGCTCAGGGCCAAGAACA GATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTT CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCGTGTCCTTATTTGAACCTAACCAATCAG TTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCT CGTTTGTGAACCGTCAGATCGCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTGTGACTTCCAT AGAAGGCCGCCACCATGGAAGACGCCAAAAACATAAGAAAGGCCCGGCGCCATTC TATCCGCTGGAAGATGGAACCGCTGGAGAGCAACTGCATAAGGCTATGAAGAGATA CGCCCTGGTTCTTGGAACAATTGCTTTACAGATGCATATCAGAGTGGACATCA TTACGCTGAGTACTTCGAAATGTCCGTTTCGGTTGGCAGAAGCTATGAAACGATATGG GCTGAATACAAATCAGAGAATCGTCGATGCAAGTGAACCTCTCTCAATCTTTAT GCCGGTGTGGGCGCGTTATTTATCGGAGTTGCAAGTTGCGCCCCGCGAACGACATTTA TAATGAACCTGAATTTGCTCAACAGTATGGGCATTTTCGAGCTACCGGTGTTCTCGT TTCCAAAAAGGGGTTGCAAAAAATTTGAACGTGCAAAAAAGCTCCCAATCATCC AAAAAATTTATCATGGATTCTAAAACGGATTACCAGGGATTTTCAGTCGATGTACA CGTTGCTACATCTCATCTACCTCCGGTTTTAATGAATACGATTTTGTGCGCAGAGTC CTTCGATAGGGACAAGACAATTGCACTGATCATGAACCTCTCTGGATCTACTGGTCT

45

5		GCCTAAAGGTGTCGCTCTGCCTCATAGAACTGCCTGCGTGAGATTCTCGCATGCCAG AGATCCTATTTTGGCAATCAAATCATTCCGGATACTGCGATTTTAAAGTGTGTGCCA TTCCATCACGGTTTTTGGAAATGTTTACTACACTCGGATATTGTATATGTGGATTTCGAG TCGTCTTAATGTATAGATTGAAGAAGAGCTGTTTCTGAGGAGCCTTCAGGATTACA AGATTCAAAGTGCGCTGCTGGTGCCAACCCTATTCTCCTTCCGCCAAAAGCACTC TGATTGACAAATACGATTATCTAATTTACACGAAATTGCTTCTGGTGGCGCTCCCTC CTCTAAGGAAAGTCGGGGAAGCGGTTGCCAAGAGGTTCCATCTGCCAGGTATCAGGC AAGGATATGGGCTCACTGAGACTACATCAGCTATTCTGATTACACCGAGGGGGATG ATAAACCGGGCGCGGTCCGGTAAAGTTGTTCCATTTTGAAGCGAAGGTTGTGGATC TGGATACCGGGAAAACGCTGGGCGTTAATCAAAGAGGCGAACTGTGTGTGAGAGGT CCTATGATTATGTCCGGTTATGTAAACAATCCGGAAGCGACCAACGCCTTGATTGAC AAGGATGGATGGCTACATTCTGGAGACATAGCTTACTGGGACGAAGACGAACACTT CTTCATCGTTGACCGCCTGAAGTCTCTGATTAAGTACAAGGCTATCAGGTGGCTCC CGCTGAATTGGAATCCATCTTGCTCCAACACCCCAACATCTTCGACGCGAGGTGTGCG AGGTCTTCCGACGATGACGCCGGTGAACCTCCCGCGCGCTGTTGTTTGGGCA CGGAAAGACGATGACGGAAGAAAGAGATCGTGGATTACGTCGCCAGTCAAGTAACAA CCGCGAAAAGTTGCGCGGAGGAGTTGTGTTTGTGGACGAAGTACCGAAAGGTCTT ACCGGAAAACCTCGACGCAAGAAAATCAGAGAGATCCTCATAAAGGCCAAGAAGG GCGGAAAGATCGCCGTGTAAAGGCATCTTACCGCATTTATCCCATATTGTTCTGT TTTTCTTGATTGGGTATACATTTAAATGTTAATAAAACAAAATGGTGGGGCAATCA TTTACATTTTTAGGGATATGTAATTAAGTTCAGGTGATTGCCACAAGACAAACA TGTTAAGAAACTTCCCGTTATTTACGCTCTGTTCTGTTAATCAACCTCTGGATTAC AAAATTTGTGAAAGATTGACTGATATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTTTACGCTGTGTG GATATGCTGCTTTATAGCCTCTGTATCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTCGTTTTT TCCTCCTGTATAAATCCTGGTGTCTCTCTTTAGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCC GTCAACGTGGCGTGGTGTGCTCTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGCTGGGGCA TTGCCACCACCTGTCACTCCTTTCTGGGACTTTCGCTTCCCCCTCCGATCGCCAC GGCAGAACTCATCGCCGCTGCCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGCTGGG CACTGATAAATCCGTGGTGTGTCTGTGCTTCTAGTTGACGCCATCTGTTGTGTTGC CCCTCCCCCGTGCCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCTTTCTAAT AAAATGAGGAAATGTCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGT GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGCATGCTGG GGATGCGGTGGGCTCTATGGCAGGAACCCCTAGTGATGGAAGTTGGCCACTCCCTCTC TGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCGGGC TTTGGCCGGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
10		
15		
20		
25		CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGG CGTCGGGCGACCTTTGGTTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG AGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGAAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCC AAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTG GAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGCC TCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAG AACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCTGTGCTTATTT GAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTC TATATAAGCAGAGCTCGTTTGTGAAACCGTCAGATCGCTGGAGACGCCATCCACGC TGTTTTGACTTCCATAGAAGGCCGCCACCATGGAAGACGCCAAAAACATAAAGAAA GGCCCCGGCGCCATTCTATCCGCTGGAAGATGGAACCGCTGGAGAGCAACTGCATAA GGCTATGAAGAGATACGCCCTGGTTCCTGGAACAATTGCTTTACAGATGCATAT CGAGGTGGACATCACTTACGCTGAGTACTTCGAAATGTCCGTTTCGGTTGGCAGAAGC TATGAAACGATATGGGCTGAATACAAATCACAGAATCGTCGTATGCAGTGAAAAC CTCTTCAATTCTTTATGCCGGTGTGGGCGCGTTATTTATCGGAGTTGCAGTTGCGCC CGCGAAGCGCATTTATAATGAACGTGAATTGCTCAACAGATTTGCGAGCTTCCGAGCC TACCGTGGTGTTCGTTTCCAAAAAGGGGTTGCAAAAAATTTGAACGTGCAAAAAA GCTCCCAATCATCAAAAAAATTTATCATGGATTCTAAACCGGATTACCAGGGATT TCAGTCGATGTACAGGTTGCTCACATCTCATCTACCTCCCGTTTAAATGAATACGAT TTTGTGCCAGAGTCTTTCGATAGGGACAAGACAATTGCACTGATCATGAACCTCTCT GGATCTACTGGTCTGCCTAAAGGTGTCGCTCTGCCTCATAGAATGCCTGCGTGAGA TTCTCGCATGCCAGAGATCCTATTTTGGCAATCAAATCACTCGGATCTCGCATTT TAAGTGTGTTCCATTCCATCACGGTTTTTGGAAATGTTTACTACACTCGGATATTTGAT ATGTGGATTTCGAGTCTGCTTAATGTATAGATTGAAGAAGAGCTGTTTCTGAGGAG CCTTCAGGATTACAAGATTCAAAGTGCGCTGCTGGTGCCAACCCTATTCTCTTCTTC GCCAAAAGCACTCTGATTGACAAATACGATTATCTAATTTACAGCAATGCTTCT GGTGGCGCTCCCTCTCTAAGGAAGTCGGGGAAGCGGTTGCCAAGAGGTTCCATCTG CCAGGTATCAGGCAAGGATATGGGCTCACTGAGACTACATCAGCTATTCTGATTACA CCCGAGGGGGATGATAAACCAGGCGCGGTCCGTTAAAGTTGTTCCATTTTGAAGCG AAGGTTGTGGATCTGGATACCGGGAACCGCTGGGCGTTAATCAAAGAGGCGAACT GTGTGTGAGAGTCTATGATTATGTCCGTTATGTAAACAATCCGGAAGCGACCAA CGCCTTGATTGACAAGGATGGATGGCTACATTCTGGAGACATAGCTTACTGGGACGA AGACGAACACTTCTTCATCGTTGACCGCTGAAGTCTCTGATTAAGTACAAAGGCTA TCAGGTGGCTCCCGCTGAATTGGAATCCATCTTGTCTCAACACCCCAACATCTCGA CGCAGGTGTGCGAGGTCTTCCCGACGATGACGCCGTGAACCTCCCGCGCGCTTGT TGTTTTGGAGCACGGAAGAGCATGACGGAAGAAAGAGATCTGGATCTGGCTGCA GTCAAGTAACAACCGCGAAGAAAGTTGCGCGGAGGAGTTGTGTTTGTGGACGAAGTA CCGAAAGGTCTTACCGGAAACTCGACGCAAGAAAAATCAGAGAGATCCTCATAAA GGCCAAGAAGGGCGGAAGATCGCCGTGTAAGAGCATCTACCGCATTTTATTCC ATATTTGTTCTGTTTTCTTGATTGGGTATACATTTAAATGTTAATAAAACAAAATG GTGGGGCAATCATTTACATTTTATAGGATATGTAATTACTAGTTCAGGTGATTGCCA CAAGACAAACATGTTAAGAACTTTCCCGTTATTTACGCTCTGTTCTGTTAATCAAC CTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGATATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTT TACGCTGTGTGGATATGTGCTTTATAGCCTCTGTATCTAGCTATTGCTTCCCGTACG GCTTTCGTTTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTGTGCTCTTTTATAGGAGGTTGTG GCCCGTTGTCGTCACAGTGGCGTGGTGTGCTCTGTGTTTGTGACGCAACCCCAAC TGGCTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTGGGACTTTCGCTTCCCCCTC
30		
35	SEQ ID NO: 54	Конструкция В
40		
45		

5		CCGATCGCCACGGCAGAACTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCT AGGTTGCTGGGCACTGATAATTCCGTGGTGTGTGCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCAT CTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGT CCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATT CTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCA GGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGC CACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAACCCGGGCGTG CGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
10	SEQ ID NO: 55	Конструкция C
15		CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAACCCGGGCG TGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCAT CACTAGGGGTTCTGTAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGT GGTAAGCAGTTCTTGCCCGGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATG GGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTGCCCGGGCTCAGGGGCAAGAACA GATGGTCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTT CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACATAACCAATCAG TTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCGGAGCTTATATAAGCAGAGCT CGTTTGTGTAACCGTCAGATCGCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCAT AGAAGGCCGCCACCATGATCATGGCCGAGAGCCCTGGCCTGATCACCATCTGCCTGC TGGGCTACCTGCTGAGCGCCGAGTGACCCGTGTTCTGGACCAGGAGAACGCCAAC AAGATCCTGAACCGGCCCAAGAGATACAACAGCGGCAAGTGAGGAGTTTCGTGCA GGGCAACCTGGAGAGGGAGTGCATGGAGGAGAAGTGACAGCTTCGAGGAGGCCAGG GAAGTGTTGAGACAACCGAGCGGACCACCGAGTTCTGGAAGCAGTACGTGGACGG CGACCACTGCGAGAGCAACCTTGCTGTAACGCGCGCATCAAGGACGACATCA ACAGCTACGAGTGCTGGTGCCCTTTCGGCTTCGAGGGCAAGAACTGCGAGCTGGAC GTGACCTGCAACATCAAGAACGCCGCTGCGAGCAGTTCTGCAAGAACAGCGCCGA CAACAAAGTGGTGTGTAGCTGCACCGAGGGCTACAGACTGGCCGAGAACCAGAAGA GCTGCGAGCCCGCGCTGCCCTTCCCTGCGGCAGAGTGAGCGTGTCCAGCCAGCA AGCTGACCAGAGCCGAGACCGTGTCCCGACGTGGACTACGTGAATAGCACCCGAG GCCGAGACCATCTGGACAACATCACCCAGAGCACCCAGTCCCTTCAACGAGTTTACC AGAGTTGTGGGCGGCGAGGACGCCAAGCCCGGCCAGTTCCCTGGCAGTTGGTGCT GAACGGCAAGTGGATGCCTTCTGCGGCGGCAGCATCGTGAACGAGAAGTGGATCG TGACAGCCGCCACTGCGTGGAGACCGGCGTGAAGATACCCGTGGTGGCCGCGGAA CACAATATCGGAGACCGGACACACCGAGCAGAAGCGGAACGTATCCGAGTTAT CCCCACCACAACCTACAACGCCGCTATCAACAAGTACAACACGACATCGCCCTGCT GGAGCTGGACGAGCCTCTGGTGCTGAATAGCTACGTGACCCCATCTGCATCGCCGA CAAGGAGTACACCAACATCTTCTGAAGTTCCGCGAGCGGCTACGTGTCCGGCTGGGG CAGAGTGTTCACAAGGGCAGAAAGCGCCCTGGTGCTGAGTACCTGAGAGTGCCCT TGGTGGACAGAGCCACCTGCCTGTTGAGCACCAAGTTCACCATCTACAACAATGT TCTGCGCCGGCTTCCACGAGGGCGGCAGAGACAGCTGCCAGGGCGACAGCGCGGGA CCCCAGTGACCGAAGTGGAGGGCACCAAGCTTCTGACCGGATCATCAGTGGGG CGAGGAGTGCGCCATGAAGGGCAAGTACGGCATCTACACCAAGTGAGCCGGTACG TGAACCTGGATCAAGGAGAAAACCAAGCTGACCTGAGAGCATCTTACCGCCATTTAT CCCATATTTGTTCTGTTTTCTTGATTTGGGTATACATTTAAATGTTAATAAAACAAA ATGGTGGGGCAATCATTTACATTTTATGGGATATGTAATTAAGTTCAGGTGTATTG CCACAAGACAAACATGTTAAGAACTTCCCCTTATTTACGCTCTGTTCTGTAAATC AACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGATATCTTAACTATGTTGCTCC TTTTACGCTGTGTGATATGCTGCTTATAGCCTCTGTATCTAGCTATTGCTCCCGT ACGGCTTTCGTTTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTGTGCTGTCTCTTTAGAGGAGTT GTGGCCCGTTGTCCGTCAACGTGGCGTGGTGCTGTGTGTTGCTGACGCAACCCC CACTGGCTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTGGGAGCTTTCGCTTTCCCC CTCCGATCGCCACGGCAGAACTCATCGCCGCTGCTTTCGCCGCTGCTGGACAGGG GCTAGGTTGCTGGGCACTGATAATCCGTGGTGTGTCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGC CATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCCTTCCCTGACCCCTGGAAGGTGCCATCCCAC TGCTTTTCCATAATAAAATGAGGAAATTCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCT ATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATA GCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTT GGCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGCAACCAAGTTCGCG CCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCC TGCAGG
20		
25		
30		
35		
40	SEQ ID NO: 56	Конструкция D
45		CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAAGCCCGGG CGTCGGGCGACCTTTGGTGCCTCGCCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG AGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGAACAGAGAAAACAGGAGAATATGGGCC AAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTG GAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTGCCCGGCG TCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAG AACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCTGTGCCTTATTT GAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTC TATATAAGCAGAGCTCGTTTGTGTAACCGTCAGATCGCTGGAGACGCCATCCACGC TGTTTTGACTTCCATAGAAGGCCGCCACCATGATCATGGCCGAGAGCCCTGGCCTGA TCACCATCTGCCTGCTGGGTACCTGCTGAGCGCGGAGTGACACCGTGTCTCTGACC ACGAGAACGCCAACAAGATCCTGAACCGGCCAAGAGATACAACAGCGGCAAGCTG GAGGAGTTCTGTGACGGGCAACCTGGAGAGGGAGTGATGAGGAGAGTTCAGCTT CGAGGAGGCCAGGGAAGTGTTCGAGAACACCGAGCGGACCACCGAGTTCTGGAAGC AGTACGTGGACGGCGACCAAGTGCGAGAGCAACCCCTTGCTGTAACGGCGGCGAGCTGC AAGGACGACATCAACAGCTACGAGTGCTGGTGCCCTTTCGGCTTCAGGGGCAAGAA CTGCGAGCTGGACGTGACCTGCAACATCAAGAACGGCCGCTGCGAGCAGTTCTGCA AGAACAGCGCCGACAACAAGTGGTGTGTAGCTGCACCGAGGGCTACAGACTGGCC GAGAACCAGAAGAGCTGCGAGCCCGCCGTGCCCTTCCCTTCGGCGAGAGTGAGCGT GTCCAGACCGACAAGCTGACCAAGAGCCGAGACCGGTGTCCCGCAGCTGGAGTACG TGAATAGCACCGAGGCCGAGACCATCTGGACAACATCACCCAGAGCACCCAGTCC

5		TTCAACGACTTCACCAGAGTTGTGGGCGGCGAGGACGCCAAGCCCGGCCAGTTCCCC TGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAGTGATGCCCTTCTGCGGCGGCGAGCATCGTGAA CGAGAAGTGGATCGTGACAGCCGCCACTGCGTGGAGACCGCGTGAAGATCACCG TGGTGGCCGGCGGAACACAATATCGAGGAGACCGAGCACACCGAGCAGAAGCGGAA CGTCATCCGGATTATCCCCCACCACAACCTACAACGCCCATCAACAAGTACAACCA CGACATCGCCCTGCTGGAGCTGGACGAGCCTCTGGTGTGAATAGCTACGTGACCCC CATCTGTCATCGCCGACAAGGAGTACACCAACATCTTCTGAAAGTTCGGCAGCGGCTA CGTGCCGGCTGGGGCAGAGTGTCCACAAGGGCAGAAGCGCCCTGGTGTGTCAGT ACCTGAGAGTGCCCTGGTGGACAGAGCCACCTGCCTGTTGAGCACCAAGTTCACCA TCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAGGGCGGCAGAGACAGCTGCCAG GGCGACAGCGGGGACCCACGTGACCGAAGTGGAGGGCACCAGCTTCCTGACCGG CATCATCAGCTGGGGCGAGGAGTGCGCCATGAAGGGCAAGTACGGGCATCTACACCA AAGTGAGCCGGTACGTGAAGTGGATCAAGGAGAAAACCAAGCTGACCTGAGAGCAT CTTACCGCCATTTATCCCATATTTGTTCTGTTTTCTTGATTTGGGTATACATTTAAA TGTTAATAAAACAAAATGGTGGGGCAATCATTTACATTTAGGGATATGAATTAC TAGTTACAGGTGATTGCCACAAGACAAACATGTTAAGAAACTTCCCGTTATTTACG CTCTGTTCTGTTAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAGATTGACTGATATT CTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTGTGTGGATATGCTGCTTTATAGCCTCTGTATCT AGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTCGTTTTCTCCTCCTTGATATAAATCCTGGTGTCTGT CTCTTTTAGAGGAGTGTGGCCCGTGTCCGTCAACGTGGCGTGGTGTGCTCTGTGTT TGCTGACGCAACCCCACTGGCTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTGG GACTTTCGCTTTCCCTCCCGATCGCCACGGCAGAACCTATCGCCGCTGCCCTGGCC CGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTGTGCTGGGCACTGATAATTCCGTGGTGTGTCTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTGTTTGCCCTCCCGCTGCCTTCCTTGACCCTGG AAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATGTCT TGATAGGTGTCAATCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACGCAAGGGGGAG GATTGGGAAGACAATAGCAGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCAGGAAC CCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCG CCCGGAAACCCGGGCGTGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCA GG
10		
15		
20		CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGAAACCCGGGCG TGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCCCAACTCCAT CAATAGGGGTTCTGGCTCAGAGGCTCAGAGGCACACAGGAGTTCTGGGCTCACCC TGCCCCCTTCCAACCCCTCAGTTCCCATCCTCCAGCAGCTGTTTGTGTGCTGCCTCTG AAGTCCACACTGAACAACTTCAGCCTACTCATGTCCCTAAAATGGGCAACATTGC AAGCAGCAAACAGCAAACACACAGCCCTCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGGGG AGAGGTACAGACCTCTCTGGGCCCATGCCACCTCCAACACTCGACCCCTTGG AATTTCCGTGGAGAGGAGCAGAGGTGTCTGCGCTGGTGTAGGTAGTGTGAGAGG GTCCGGGTTCAAAACCACTTGTCTGGGTGGGGAGTGTGTAAGTGGCTATGCCCG ACCCGGAAGCCTGTTCCCATCTGTACAATGGAATGATAAAGACGCCCATCTGAT AGGGTTTTGTGGCAAATAAACATTTGGTTTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGA GATGGAGGTTTTGCTCTGTGCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGACACAATCTCATCTCACC ACAACCTTCCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAAGCATGTGCCACCA CACCTGGCTAATTTCTATTTTTAGTAGAGCGGGTTTCCATGTGTGCTCAGCTCA GCCTCCAAGTAACCTGGGATTACAGGCCTGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTCT ATTTTTGACAGGGACGGGTTTACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTAGAGGTACCGGA TCTTGCTACCAAGTGAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGC TAAGTGGTACTCTCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCTCCACCTTGGACAC AGGACGCTGTGGTTTCTGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTCGGTAAGTGCAGTGGA GCTGTACACTGCCCAGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGGGCGGCAGCTCAGATCCC AGCCAGTGGAATAGCCCTGTTTGTCTCCTCCGATAACTGGGTGACCTTGGTTAAT ATTACACAGCAGCCTCCCGCTTGCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGACGAG GACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCCTGACCTGGGACAGTGCCGCC ACCATGGAAGACGCCAAACATAAAGAAAGGCCCGGCCATCTATCCGCTGGA AGATGGAACCGCTGGAGAGCAACTGCATAAGGCTATGAAGAGATACGCCCTGGTTC CTGGAACAATTGCTTTTACAGATGCACATATCGAGGTGGACATCACTACGCTGAGT ACTTCGAATGTCCGTTCCGTTGGCAGAAGCTATGAACGATATGGGCTGAATACAA ATCACAGAATCGTCGTATGCAGTGAAAACCTCTCTTCAATTCTTATGCCGGTGTGG GCGCGTTATTTATCGGAGTTGCAGTTGCGCCCGCGAACGACATTATAATGAACGTG AATTGCTCAACAGTATGGGCATTTTCGAGCCTACCGTGGTGTTCGTTTCCAAAAGG GGTTGCAAAAATTTGAACGTGCAAAAAAAGCTCCCAATGCAAAAAAATATTA TCATGGATTCTAAAACGGATTACAGGGATTTCAGTCGATGTACAGCTTCGTACAT CTCATCTACCTCCCGGTTTAAATGAATACGATTTTGTGCCAGAGTCCCTCGATAGGGA CAAGACAATTGCACTGATCATGAACCTCTCTGGATCTATGGTCTGCTGCTAAAGGTGT CGCTCTGCCTCATAGAAGCTGCGTGAGATTCTCGCATGCCAGAGATCCTATTTTT GGCAATCAAAATCATTCCGGATACTGCGATTTAAGTGTTGTTCATTCCATCACGGTT TTGGAATGTTTACTACACTCGGATATTTGATATGTGGATTTCGAGTCGTCTTAATGTA TAGATTTGAAGAAGAGCTGTTTCTGAGGAGCCTTCAGGATTACAAGATTCAAAAGTGC GCTGCTGGTGCCAACCTATTCTCCTTCTTCGCCAAAGCACTCTGATTGACAAATAC GATTTATCTAATTTACACGAAATTGCTTCTGGTGGCGCTCCCTCTCTAAGGAAGTGC GGGAAGCGGTTGCCAAGAGGTTCCATCTGCCAGGTATCGAGTATGAGGATATGGGCTC ACTGAGACTACATCAGCTATTCTGATTACACCCGAGGGGGATGATAAACCAGGGCGC GGTCGGTAAAGTTGTTCCATTTTTGAAGCGAAGGTTGTGGATCTGGATACCGGGAA AACGCTGGGCGTTAATCAAAGAGGCGAAGTGTGTGTGAGAGTCTGATTATGTC CGGTTATGTAAACAATCCGGAAGCGACCAACGCCTTGATTGACAAGGATGGATGGC TACATTCTGGAGACATAGCTTACTGGGACGAAGACGAACACTTCTCATCGTTGACC GCCTGAAGTCTCTGATTAAGTACAAAGGCTATCAGGTGGCTCCCGCTGAATTGGAAT CCATCTTGCTCAACACCCCAACATCTTCGACGCAAGTGTGCGCAGGCTTCCCGACG ATGACGCCGGTGAACCTCCCGCCGCGTTGTTGTTTTGGAGCACGGAAGACGATGA CGGAAAAAGAGATCTGTGATTACGTGCGCAGTCAAGTACAACCCGCAAAAAGTTG CGCGGAGGAGTTGTGTTTGTGGACGAAGTACCGAAAGGTTTACCAGAAACCTCGA CGCAAGAAAAATCAGAGAGATCCTCATAAAGGCCAAGAAGGGCGGAAAGATCGCC
25		
30		
35	SEQ ID NO: 57	Конструкция Е
40		
45		

5		GTGTAAGAGCATCTTACCGCCATTTATTCCCATATTTGTTCTGTTTTCTTGATTTGGG TATACATTTAAATGTTAATAAAAACAAAATGGTGGGGCAATCATTTACATTTTAGGG ATATGTAATTACTAGTTCAGGTGTATTGCCACAAGACAAACATGTTAAGAACTTTTC CCGTTATTTACGCTCTGTTTCTGTTAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGA TTGACTGATATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTGTGTGGATATGCTGCTTTATA GCCTCTGTATCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTTCGTTTTCTCTCCTTGATAAAT CCTGGTTGCTGTCTCTTTAGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCCGTCACAGTGGCGTGGT GTGCTCTGTGTTGCTGACGCAACCCCCACTGGCTGGGGCATTGCCACCACCTGTCA ACTCCTTTCTGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCGATCGCCACGGCAGAATCATCGCC GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGCTGGGCACTGATAATTCCGTG GTGTTGTCTGTGCCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTGCCCTTC CTTGACCTGGAAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCCTAATAAAATGAGGAAATTGC ATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAG CAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTA TGGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCACTCCCTCTCTGCGCGCTGCTCGCTC ACTGAGGCCGGCGACCAAAGGTCGCGCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGAGCTGCCTGCAGG
10		
15	SEQ ID NO: 58	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCCGGG CGTCGGGCGACCTTTGGTGCGCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG AGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGCTGAGGCTCAGAGGCACAGGCAACAGG GTTTCTGGGCTCACCCCTGCCCTTCCAACCCCTCAGTTCCCATCCTCCAGCAGCTGT TTGTGTGCTGCCTCTGAAGTCCACACTGAACAACTTCAGCCTACTCATGTCCCTAA AATGGGCAAACATTGCAAGCAGCAAACAGCAAACACACAGCCCTCCCTGCTGCTGT ACCTTGAGCTGGGGCAGAGGTCAGAGACCTCTCTGGGCCATGCCACCTCCAACAT CCACTCGACCCCTTGGAATTTCCGTTGAGAGGAGCAGAGGTTGTCTGGCGTGGTTT AGGTAGTGTGAGAGGTCGGGTTCAAAACCACTTGTCTGGGTGGGAGTCGTGCTCAGT AAGTGGCTATGCCCGACCCCGAAGCCTGTTTCCCATCTGTACAATGGAAATGATA AAGACGCCCCTCTGATAGGGTTTTTGTGGCAAATAAACATTTGTTTTTTGTTTTGT TTTTTTTTTTTTTGTGAGATGGAGGTTTGTCTGTGCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGAC ACAATCTCATCTCACCAACACTTCCCTGCCTCAGCTCCCAAGTAGCTGGGATTA CAAGCATGTGCCACCACCTGGCTAATTTTCTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTCTCC ATGTTGGTCAGCCTCAGCCTCCCAAGTAACTGGGATTACAGGCCTGTGCCACCACAC CCGGCTAATTTTTTCTATTTTTGACAGGGACGGGTTTACCATTGTGTTGCTCAGGTTG TCTAGAGGTACCGGATCTTGCTACCAGTGGAACAGGCCACTAAGGATTCTGCACTGAG AGCAGAGGGCCAGCTAAGTGGTACTCTCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCTC TCCACCTTGACACAGGACGCTGTGGTTTCTGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTCCG TAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCAGGCAAAGCGTCCGGGACGGTAGGCGG GCGACTCAGATCCAGCCAGTGGACTTAGCCCCGTGTTGCTCTCCGATAACTGGGG TGACCTTGGTTAATATTCACAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCTCTGGATCCACTGCTT AAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTACAGCAACCACTGACCTG GGACAGTGCCGCCACCATGGAAGACGCCAAAACATAAAGAAAGGCCCGGGCGCCA TTCTATCCGCTGGAAGATGGAACCGCTGGAGAGCAACTGCATAAGGCTATGAAGAG ATACGCCCTGGTTCTGGAACAATTGCTTTACAGATGCACATATCGAGGTGGACAT CACTTACGCTGAGTACTTGGAATGTCGGTTGCGTTGGCAGAGCTATGAAACGATA TGGGCTGAATACAAATCACAGATCGTCGTATGCAGTGAAAACTCTCTTCAATTCTT TATGCCGGTGTGGGCGCGTTATTTATCGGAGTTGCAGTTGCGCCCGGCAACGACAT TTATAATGAACGTGAATTGCTCAACAGTATGGGCATTTGCGAGCCTACCGTGGTGT CGTTTCCAAAAAGGGGTTGCAAAAAATTTTGAACGTGCAAAAAAGCTCCCAATCA TCCAAAAAATTTATTCATGGATTCTAAAACGGATTACCAGGGATTTCAGTCGATGT ACAGCTTCTGCATCTCATCTACCTCCCGTTTTAATGAATACGATTTGTGTCAGAT GTCTTTCGATAGGGACAAGACAATTGCAGTATGATGAATCTCTGAGTCTGATGG TCTGCCTAAAGGTGTCGCTCTGCCTCATAGAAGTGCCTGCGTGAGATTCTCGCATGC CAGAGATCCTATTTTTGGCAATCAAATCATTCGGGATCTGCGATTATTAAGTGTGTT CCATTCCATCAGGTTTTTGGAAATGTTACTACACTCGGATTTGATATGTGGAATTC GAGTCGTCTTAATGTATAGATTTGAAGAAGAGCTGTTTCTGAGGAGCCTTCAGGATT ACAAGATTCAAAGTGCCTGCTGGTGCCAAACCTATCTCTCTCTGCCAAAAGCA CTCTGATTGACAAATACGATTTATCTAATTTACAGAAATGCTCTGTGGTGGCGTCC CCTCTCTAAGGAAGTCGGGGAAGCGGTTGCCAAGAGGTTCCATCTGCCAGGTATCAG GCAAGGATATGGGCTCACTGAGACTACATCAGCTATTCTGATTACACCCGAGGGGG ATGATAAACCAGGCGCGGTCGGTAAAGTTGTTCCATTTTTGAAGCGAAGGTTGTGG ATCTGGATACCGGGAAGAGCTGGGCGTTAATCAAAGAGCGCAACTGTGTGAGA GGTCTATGATTATGTCCGTTATGTAAACAATCCGGAAGCGACCAACGCCCTTGATT GACAAGGATGGATGGCTACATTCTGGAGACATAGCTTACTGGGACGAAGACGAACA CTTCTCATCGTTGACCGCCTGAAGTCTCTGATTAAAGTACAAAGGCTATCAGGTGGC TCCCGCTGAATTGGAATCCATCTTGTCTCCAACACCCCAACATCTTCGACGCAGGTGT CGCAGGTCTTCCCGACGATGACGCCGGTGAACCTCCCGCCGCCGTTGTTGTTTTGGA GCACGGAAAGACGATGACGGAAAAGAGATCGTGGATTACGTCGCCAGTCAAGTAA CAACCGGAAAAAGTTGCGCGGAGGAGTTGTGTTGTGGACGAAGTACCGAAAGGT CTTACCGGAAAACTGACGCAAGAAAATCAGAGAGATCCTCATAAAGGCCAAGAA GGGCGGAAAGATCGCCGTGTAAGAGCATCTTACCGCCATTTATCCCATATTTGTTCT TGTTTTCTTGATTTGGGTATACATTTAAATGTTAATAAAACAAAATGGTGGGGCAA TCATTTACATTTTAGGGATATGTAATTACTAGTTACAGGTGATTGCCACAAGACAA ACATGTTAAGAACTTTCCCGTTATTTACGCTCTGTTCTGTTAATCAACCTCTGGAT TACAAAATTTGTGAAGATTGACTGATATTCTTAACATGTTGCTCTTTTACGCTGT GTGGATATGCTGCTTTATAGCCTCTGTATCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTCTG TTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAGAGGAGTTGTGGCCCGTT GTCCGTCAACGTGGCGTGGTGTGCTCTGTGTTGCTGACGCAACCCCACTGGCTGG GGCATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTGGGACTTTTCGTTTCCCTCCCGATCG CCACGGCAGAACTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGC TGGGCACTGATAATTCCGTGGTGTGTCTGTGCCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTGT TTGCCCTCCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCACTCCCACTGCTCTTTCC TAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGG
45	Конструкция F	

5		ACAATCTCATCTCACCACAACCTTCCCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTA CAAGCATGTGCCACCACACCTGGCTAATTTTCTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTCTCC ATGTTGGTCAGCCTCAGCCTCCCAAGTAACTGGGATTACAGGCCTGTGCCACCACAC CCGGCTAATTTTTTCTATTTTTGACAGGGACGGGTTTACCATTGTGGTCAGGCTGG TCTAGAGGTACCGGATCTTGCTACCAGTGGAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAG AGCAGAGGGCCAGCTAAGTGGTACTCTCCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCC TCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTTTCTGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTCGG TAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCAGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGGCGG GCGACTCAGATCCCAGCCAGTGGACTTAGCCCCGTGTTGCTCCTCCGATAACTGGGG TGACCTTGGTTAATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCTCTGGATCCACTGCTT AAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCTG GGACAGTGCCGCCACCATGATCATGGCCGAGAGCCCTGGCCTGATCACCATCTGCCT GCTGGGCTACCTGCTGAGCGCCGAGTGCACCGTGTTCCTGGACCACGAGAACGCCA ACAAGATCCTGAACCGGCCCAAGAGATACAACAGCGGCAAGCTGGAGGAGTTTCGTG CAGGGCAACCTGGAGAGGGAGTGCATGGAGGAGAAGTGCAGTTCTCGAGGAGGCCA GGGAAGTGTTCGAGAACACCGAGCGGACCACCGAGTTCTGGAAGCAGTACGTGGAC GGCGACCAAGTGCGAGAGCAACCCTTGCTGACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACAT CAACAGCTACGAGTGCTGGTGCCCTTTCGGCTTCGAGGGCAAGAAGTACGAGCTGG ACGTGACCTGCAACATCAAGAACGGCCGCTGCGAGCAGTCTTGCAAGAACAGCGCC GACAACAAAGTGGTGTGTAGCTGCACCGAGGGCTACAGACTGGCCGAGAACCAGAA GAGCTGCGAGCCCGCCGTGCCCTTCCCCTGCGGCAGAGTGAGCGTGTCCAGACCAG CAAGCTGACCAGAGCCGAGACCGTGTTCGCCGACGTGGACTGATGAAAGACCG AGGCCGAGACCATCTGGACAACATCACCCAGAGCACCCAGTCTTCAACGACTTCA CCAGAGTTGTGGCGCGGCGAGGACGCCAAGCCCGGCCAGTTCCCTGGCAGGTGGTG CTGAACGGCAAAGTGGATGCCTTCTGCGGCGGCAGCATCGTGAACGAGAAGTGGAT CGTGACAGCCGCCCACTGCGTGAGAGACCGGCGTGAAGATCACCGTGGTGCCGGCG AACACAATATCGAGGAGACCGAGCACACCGAGCAGAAGCGGAACGTATCCGGATT ATCCCCACCACAACCTACAACGCCGCCATCAACAAGTACAACACGACATCGCCCTG CTGGAGCTGGACGAGCCTCTGGTGCTGAATAGCTACGTGACCCCATCTGCATCGCC GACAAGGAGTACACCAACATCTTCTGAAGTTCCGGCAGCGGCTACGTGTCCGGCTGG GGCAGAGTGTTCCACAAGGGCAGAAAGCGCCCTGGTGCTGACATACCTGAGAGTGCC CCTGGTGGACAGAGCCACCTGCCTGTTGAGCACCAGTTACCATTCAACAACAT GTTCTGCGCCGGCTTCCACGAGGGCGGCAGAGACAGTCCAGGGGCGACAGCGCG GACCCACGTGACCGAAGTGGAGGGCACCAGCTTCCTGACCGGCATCATCAGCTGG GGCGAGGAGTGCGCCATGAAGGGCAAGTACGGCATCTACACCAAGTAGCCCGGTA CGTGAAGTGGATCAAGGAGAAAACCAAGCTGACCTGAGAGCATCTTAGCCGCA ATTCCCATATTTGTTCTGTTTTCTTGATTGGGTATACATTTAAATGTTAATAAAAC AAAATGGTGGGGCAATCATTTACATTTTTAGGGATATGAATTAAGTACAGGTGAT ATTGCCACAAGACAAACATGTTAAGAAACTTTCCGTTATTACGCTCTGTTCTGTT AATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAGATTGACTGATATCTTAACTATGTT GCTCCTTTTACGCTGTGTGGATATGCTGCTTATAGCCTCTGTATCTAGCTATTGCTTC CCGTACGGCTTTCGTTTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTGTCTGCTCTTTAGAGG AGTTGTGGCCCGTTGTCCGTCACACGTGGCGTGGTGCTGTGTTGCTGTGACGCCAA CCCCCACTGGCTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTGGGACTTTCGCTTT CCCCCTCCCGATCGCCACGGCAGAACTCATCGCCGCTGCCTTGGCCCGCTGCTGGAC AGGGGCTAGGTTGCTGGGCACTGATAATTCCGTGGTGTGTGCTGTCTAGTTGC CAGCCATCTGTTGTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTC CCACTGTCCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATGTCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTC ATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAC AATAGCAGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCAGGAACCCCTAGTGATGG AGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAACCC GGCGGTGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
35	SEQ ID NO: 61 Конструкция α	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGG CGTCGGGCGACCTTTGGTGCGCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG AGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCCTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTA CTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGAGCGGCCGCACGCTAGATCTCAATATTGGCC ATTAGCCATATTATTCATTGGTTATATAGCATAAATCAATATTGGCTATTGGCCATTG CATACGTTGTATCTATATCATATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAATATGAC CGCCATGTTGGCATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATT AGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCC TGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT AGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAC TGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGT CAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTT TCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAG CCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATT TATTTATTTTTAATTAATTTTGTGACGATGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCG CGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGC GGCGGCGAGCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTATGGCGAGGCGGC GGCGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGGAGTTCGCTGCGAC GCTGCCCTTCGCCCGCTGCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGGCCCGCCCGCCGCTCT GACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCT GTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGCTTGTTCCTTTCTGTGGCTGCGTGAAGGCT TGAGGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGC GTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAG CGCTGCGGGCGCGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGAGTGTGCGCGAGGGGAGCGC GGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGC GTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGAGGCGCGCGCTCGGGCT GTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTG CGGGGCTCCGTACGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGG CAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTCGGGCGGGGAGGGGCTCGGGG AGGGGCGGGGCGGGCCCCCGAGCGCCGGCGGCTGTGAGGCGGGCGAGCCGAGC

5		CATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATC TGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCGCCGCCACCCCTCTAGCGGGCGCGGGGC GAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGC CGCGCCGCCGTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGACGGGT GCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGTTTCGGCTTCTGCGCTGTGACCGGTGGC TCTAGAGCCTCTGCTAACCATTGTTTAGCCTTCTTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCA ACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCATCATTTGTGTCGACAGAATTCCTCGAAGATCCGAA GGGGTTCAAGCTTGGCATTCCGGTACTGTTGGTAAAGCCACCATGGAAGACGCCAA AAACATAAAGAAAGGCCCGGCCATTCTATCCGCTGGAAGATGGAACCGCTGGAG AGCAACTGCATAAGGCTATGAAGAGATACGCCCTGGTTCCTGGAACAATTGCTTTA CAGATGCACATATCGAGGTGGACATCACTTACGCTGAGTACTTCGAAATGTCCGTTT GGTTGGCAGAAGCTATGAAACGATATGGGCTGAATACAAATACAGAATCGTCGTA TGCAGTGAAAACCTCTCTCAATTCTTTATGCCGGTGTTGGGCGCGTTATTTATCGGAG TTGCAGTTGCGCCCGCGAACGACATTTATAATGAACGTGAATTGCTCAACAGTATGG GCATTTTCGACGCCTACCGTGGTGTTTCGTTTCCAAAAAGGGGTTGCAAAAAATTTTGA ACGTGCAAAAAAGCTCCCAATCATCCAAAAAATTATTCATGGATTCTAAAAACGG ATTACCAGGGATTTCAGTCGATGTACACGTTCTGCATCTCATCTACCTCCCGGTTT TAATGAATACGATTTTGTGCCAGAGTCCTTCGATAGGGACAAGACAATTGCACTGAT CATGAACCTCTCTGGATCTACTGGTCTGCCTAAAGGTGTGCTCTGCCTCATAGAAC TGCTGCGTGAGATTCTCGCATGCCAGAGATCCTATTTTGGCAATCAAATCATTCCG GATACTGCGATTTAAGTGTGTTCCATTCCATCAGCGTTTGGAAATGTTTACTACAC TCGGATATTTGATATGTGGATTTCGAGTCGTCTTAATGATTTGAAGAAGAGC TGTTTCTGAGGAGCCTTCAGGATTACAAGATTCAAAGTGCGCTGCTGGTGCCAAACC TATTCCTCTCTTCGCCAAAAGCACTCGATTGACAAATACGATTTATCTAATTTACA CGAAATTGCTTCTGGTGGCGCTCCCTCTCTAAGGAAGTCGGGAAGCGGTTGCCAA GAGGTTCCATCTGCCAGGTATCAGGCAAGGATATGGGCTCACTGAGACTACATCAGC TATTCTGATTACACCGAGGGGGATGATAAACCGGGCGCGGTGCGTAAAGTTGTTC ATTTTTTGAAGCGAAGGTTGTGGATCTGGATACCGGGAACCGCTGGGCGTTAATCA AAGAGGCGAAGTGTGTGTGAGAGGTCCTATGATTATGTCCGGTTATGTAACCAATCC GGAAGCGACCAACGCCTTGATTGACAAGGATGGATGGCTACATTCTGGAGACATAG CTTACTGGGACGAAGACGAACACTTCTTCATCGTTGACCGCCTGAAGTCTCTGATTA AGTACAAAGGCTATCAGGTGGCTCCCGCTGAATTGGAATCCATCTTGCTCCAAACACC CCAACATCTTCGACGCAAGGTGTGCGAGGTCTTCCCGACGATGACGCGGTTGAACCTT CCGCGCGCGTTGTTGTTTGGAGCACGGAAGACGATGACGGAAGAAAGAGATCGTG GATTACGTGCGCAGTCAAGTAACAACCGCGAAAAAGTTGCGCGGAGGAGTTGTGTT TGTGGACGAAGTACCGAAAGGTCTTACCGGAAAACTCGACGAAGAAAACTAGAG AGATCCTCATAAAGGCCAAGAAGGCGGAAAGATCGCCGTGTAATTCTAGAGTCGG GGCGGCGCGCGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATGATGAGTTGGACAAC CACAATAAGATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGC TTTATTTGTAACCATTAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCA TTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAACCT CTACAAATGTGGTAAAATCGATAAGTGCGGACCGAGCGCGCTCTAGAGCATGGC TACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCAATTAACACAGCTGACGCGAGCTGGCG GCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGCGCTCGGGCGACCTTTGGTTCGCCCGGCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCTT
30	SEQ ID NO: 62 Конструкция β	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAGCCCGGG CGTCGGGCGGACCTTTGGTTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGG AGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCCCTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTA CTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGAGCGGCCGCGCTAGCCCTAAAATGGGCAACA TTGCAAGCAGCAACAGCAACACACAGCCCTCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGG GGCAGAGGTGAGAGACTCTCTGGGCCCATGCCACCTCCAACATCCACTCGACCCCT TGGAATTTCCGGTGGAGAGGAGCAGAGGTTGTCTGGCGTGGTTAGGTAGTGTGAG AGGGGAATGACTCCTTTCCGGTAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCAGGCAAG CGTCCGGGCAAGCGTAGGCGGGCGACTCAGATCCCAGCGTGAAGTGTGACCCCTGTT TGCTCCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGTTAATATTACCAGCAGCCTCCCCCGTTG CCCTCTCGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACACTCGAGGGCCCTGTCTCCTC AGCTTCAGGCACCACTGACCTGGGACAGTGAATCCGAGCATCGATTCTAAGGTA AATATAAAATTTTAAAGTGTATAATTTGTTAACTACTGATTCTAATTGTTTCTCTCT TTTAGATTCCAACCTTTGGAACCTGAATTCTAGACCACCATGACAGAGGGTGAACATGA TCATGGCTGAGAGCCCTGGCCTGATCACCATCTGCCTGCTGGGCTACCTGCTGTCTG CTGAGTGCACTGTGTTCTGGACCATGAGAATGCCAACAAGATCCTGAACAGGCCCA AGAGATACAACCTTGCAAGCTGGAGGAGTTGTGACAGGCAACCTGGAGAGGGAG TGCATGGAGGAGAAGTGCAGCTTTGAGGAGGCCAGGGAGGTGTTGAGAACACTGA GAGGACCACTGAGTTCTGGAAGCAGTATGTGGATGGGACCATGCTGAGAGCAACC CCTGCCTGAATGGGGGAGCTGCAAGGATGACATCAACAGCTATGAGTGTGGTGC CCCTTTGGCTTTGAGGGCAAGAACTGTGAGCTGGATGTGACCTGCAACATCAAGAAT GGCAGATGTGAGCAGTTCTGCAAGAACTCTGCTGACAACAAGGTGGTGTGACGTG CACTGAGGGCTACAGGCTGGCTGAGAACCAGAAAGAGCTGTGAGCCTGCTGTGCCAT TCCCATGTGGCAGAGTGTCTGTGAGCCAGACCAGCAAGCTGACCAGGGCTGAGGCT GTGTTCCCTGATGTGGACTATGTGAACAGCACTGAGGCTGAAACCATCCTGGACAAC ATCACCAGAGCACCCAGAGCTTCAATGACTTCAACAGGTTGGTGGGGGGGAGGA TGCCAAGCCTGGCCAGTTCCCTGGCAAGTGGTGTGAATGGCAAGGTGGATGCCTT CTGTGGGGGCGAGATTGTGAATGAGAAGTGGATTGTGACTGCTGCCACTGTGTGGA GACTGGGGTGAAGATCACTGTGGTGGCTGGGGAGCACAACATGTGAGGAGACTGAGC ACACTGAGCAGAAGAGGAATGTGATCAGGATCATCCCCACCACAACATAATGCT GCCATCAACAAGTACAACCATGACATTGCCCTGCTGGAGCTGGATGAGCCCTGGTG CTGAACAGCTATGTGACCCCATCTGCATTGCTGACAAGGAGTACACCAACATCTTC CTGAAGTTTGGCTCTGGCTATGTGCTGGCTGGGGCAGGAGGTGTTCCAAAGGGCAGG TCTGCCCTGGTGTGCACTACCTGAGGGTGCCCTGGTGGACAGGGCCACCTGCCTG AGGAGCACCAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAGGGG GGCAGGGCAGCTGCCAGGGGACTCTGGGGGCCCTGCTGACTGAGGTGAGGGG CACCAGCTTCTGACTGGCATCATCAGCTGGGGGGAGGAGTGTGCCATGAAGGGCA

5

		AGTATGGCATCTACACCAAAGTCTCCAGATATGTGAACTGGATCAAGGAGAAGACC AAGCTGACCTAATGACTCCATGGTTTGAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTAT TGCTTTATTTGTAAACATTATAAGCTGCAATAACAAGTTAACAACAACAATTGCAT TCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAACTAGTGCAG CCGCTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACA AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGTCTCGTCACTG AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGC GCGCAGCTGCCTGCAGG

10

SEQ ID NO: 63	Mut2-L	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGTCACTGAGGCCGCCGGGAAACCCGGGCG TGCCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGGGAGTGGCCAACTCCAT CACTAGGGGTTCTT
SEQ ID NO: 64	Mut3-R	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGTCTCGTCACTG AGGCCGCCGGGAAACCCGGGCGTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGC CTGCAGG
SEQ ID NO: 65	Выбранная часть SEQ ID NO: 52, содержащая RBE	GCGCGCTCGTCTCGTCACTGAGGCCGCCGGGCGTGGGCGACCTTTGGTCGCCCCG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
SEQ ID NO: 66	Фрагмент промотора IE1	AATAAACGATAACGCCGTTGGTGGCGTGAGGCATGTAAGGTTACATCATTATCTT GTTTCGCCATCCGGTTGGTATAAATAGACGTTTCATGTTGGTTTTTGTTCAGTTGCAAG TTGGCTGCGGCGCGCGCAGACCTTT

15

20

SEQ ID NO: 68	Последовательность промотора полиэдри- на	ATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCGAAATAAATAAGTATTTTACTGTT TTCGTAACAGTTTTGTATAAAAAAACCTATAAATATTCCGGATTATTCATACCGTCC CACCATCGGGCGCG

25

30

35

SEQ ID NO: 69	Последовательность ДНК Rep58	GCCGCCACC- ATGGAGTTGGTGGGCTGGCTCGTGGACAAAGGCATTACTTCGGAAAAGCAGTGGAT TCAGGAGGATCAGGCATCTTACATCTCATTCAACGCTGCCAGTAACCTCAGGTCCCA GATCAAGGCAGCGCTGGACAACGCCGGGAAAGATTATGAGTCTGACCAAACTGCTC CAGACTACCTCGTTGGTCAGCAACCGGTGGAAGATATCTCCAGCAACAGGATCTACA AGATTCTGGAGCTCAACGGCTACGACCCTCAATACGCTGCCTCAGTGTCTTGGGTT GGGCCACCAAGAAATTCGGCAAGAGAAACACTATCTGGCTGTTCGGCCCCGTACC ACTGGAAGACAAACATCGCAGAAGCGATTGCTCACAGGTGCCATTCTACGGCTG CGTCACTGGACAAACGAGAACTTCCCGTTCAACGACTGTGTCGATAAGATGTTTAT CTGGTGGGAGGAAGGAAAGATGACGGCCAAAGTGGTGCAGAGCGCAAGCAATT CTGGGTGGCTCTAAAGTGCGCGCTCGACCAGAAGTGCAATCTTCAGTCAAAATCGAT CCTACCCCGGTTATTGTGACATCAAAACACGAACATGTGTGCCGTGATCGACGGAAAC AGTACAACGTTTGAACACCAGCAACCTCTCCAGGATCGTATGTTCAAGTTTCGAGCTC ATCCGCGGTTTGGACCATGATTTCCGGCAAGGTCACTAAACAAGAGGTTAAGGACTTC TTCCGCTGGGCTAAAGATCACGTTGTGGAGGTTGAACATGAGTTCTACGTCAAGAAA GGAGGTGCTAAGAAACGTCCAGCCCCGTGGACGCAGATATCTCCGAACCTAAGAG GGTGAGAGAGTCCGTGCGACAGCCAAGCACTTCTGACGCAGAAAGCTTCCATTAAC ACGCAGATAGGTACCAAAACAAGTGCAGCAGACAGTGGGTATGAACCTTGATGCTG TTCCCATGCCGCCAGTGTGAGCGTATGAACCAAAACTCTAACATCTGTTTCACACAT GGCCAGAAGGACTGCCTCGAATGTTCCCTGTGTCAGAGAGTCAGCCGCTCAGTC GTTAAGAAAGCTTACCAAAAGTTGTGCTACATCCACCATATTATGGGTAAAGTCCCT GATGCCTGTACCGCTTGTGATCTGGTCAACGTGGATTGTGACGACTGTATTTTCGAG CAATAA

40

SEQ ID NO: 70	Промотор MND	GAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCT GCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATA TCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATG CGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTCCAGGGTGCCCCAAG GACCTGAAATGACCCTGTGCCTATTGTAACATAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCT GTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTGTGTAACCGT CAGATCGCTTGAGAGCCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAG

45

SEQ ID NO: 71	Люцифераза (с под- черкнутой последова- тельностью Козак)	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGTCTCGTCACTGAGGCCGCCGGGAAACCCGGGCG TGCCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCAT CACTAGGGGTTCTGGCTCAGAGGCTCAGAGGCACACAGGAGTTCTGGGCTCACCC TGCCCCCTTCCAACCCCTCAGTCCATCCTCCAGCAGTGTGTTGTGCTGCCTCTG AAGTCCACACTGAACAACTTCAGCCTACTCATGTCCCTAAAAATGGGCAACATTGC AAGCAGCAAAACAGCAAAACACACAGCCCTCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGGGGC AGAGGTCAGAGACCTCTCTGGGCCCATGCCACCTCCAACATCCACTCGACCCCTTGG AATTTCCGTTGGAGAGGAGCAGAGGTTGTCTGGCGTGGTTAGGTAGTGTGAGAGG GTCCGGGTTCAAAACCACTTGTGCGGTGGGAGTGTGTCAGTAAGTGGCTATGCCCCG ACCCCGAAGCCTGTTTCCCATCTGTACAATGGAATGATAAAGACGCCCATCTGAT AGGGTTTTTGTGGCAATAAACATTTGGTTTTTTTGTGTTTTTGTGTTTTTGTG GATGGAGGTTTGTCTGTGCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGACACAATCTCATCTCACC ACAACCTTCCCTTGCTCAGCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAAGCATGTGCCACCA

5			CACCTGGCTAATTTTCTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGCCTCA GCCTCCCAAGTAACTGGGATTACAGGCCTGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTTCT ATTTTTGACAGGGACGGGGTTTACCATTGTTGGTCAGGCTGGTCTAGAGGTACCGGA TCTTGCTACCACTGGAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGC TAAGTGGTACTCTCCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCTCCACCTTGGACAC AGGACGCTGTGGTTTCTGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTCGGTAAGTGCAGTGGAA GCTGTACACTGCCCAGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGGGCGGGCGACTCAGATCCC AGCCAGTGGACTTAGCCCTGTTTGTCTCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAAT ATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAG GACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCAGTACCTGGGACAGTGCCGCC ACCATGATCATGGCCGAGAGCCCTGGCCTGATCACCATCTGCCTGCTGGGCTACCTG CTGAGCGCCGAGTGCACCGTGTTCCTGGACCACGAGAAGCCAAACAAGATCCTGAA CCGGCCCAAGAGATACAACAGCGGCAAGCTGGAGGAGTTCGTGCAGGGCAACCTGG AGAGGGAGTGCATGGAGGAGAAGTGCAGCTTCGAGGAGGCCAGGGAAGTGTTCGA GAACACCGAGCGGACCACCGAGTTCTGGAAGCAGTACGTGGAGCGGCGACGTGCG AGAGCAACCCCTTGCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAG TGCTGGTGCCCTTTTCGGCTTCGAGGGCAAGAAGTGCAGCTGGACGTGACCTGCAAC ATCAAGAACGGCCGCTGCGAGCAGTTCTGCAAGAACAGCGCCGACAACAAGTGGT GTGTAGCTGCACCGAGGGCTACAGACTGGCCGAGAACAGAAAGAGCTGCGAGCCG CCGTGCCCTTCCCTGCGGCAGAGTGAGCGTGTCCCAGACCAGCAAGCTGACCAGA GCCGAGACCGTGTTCCTCCGACGTGGACTACGTGAATAGCACCAGGGCCGAGACCAT CCTGGACAACATCACCCAGAGCACCCAGTCTTCAACGACTTACCAGAGTTGTGGG CGGCGAGGACGCCAAGCCCGGCCAGTTCCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAG TGGATGCCTTCTGCGGCGGCAGCATCGTGAACGAGAAGTGGATCGTGACAGCCGCC CACTGCGTGGAGACCGGCGTGAAGATCACCGTGGTGGCCGGCGAACACAATATCGA GGAGACCGAGCACACCGAGCAGAAGCGGAACGTATCCGGATTATCCCCCACCACA ACTACAACGCCGCCATCAACAAGTACAACCACGACATCGCCCTGCTGGAGCTGGAC GAGCCTCTGGTGCTGAATAGCTACGTGACCCCATCTGCATCGCCGACAAGGAGTAC ACCAACATCTTCTGAAGTTTCGCGAGCGGCTACGTGTCCGGTGGGCGAGTGTTC CACAAGGGCAGAAGCGCCCTGGTGTGCTGAGTACCTGAGAGTGCCCTGGTGGACAG AGCCACCTGCCTGTTGAGCACCAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGG CTTCACGAGGGCGGCAGAGACAGCTGCCAGGGCGACAGCGGCGGACCCACAGTGA CCGAAGTGGAGGGCACCAGTTCTGACCGGCATCATAGCTGGGGCGAGGAGTGC GCCATGAAGGGCAAGTACGGCATCTACACCAAAGTGAGCCGGTACGTGAACGTGAT CAAGGAGAAAACCAAGCTGACCTGAGAGCATCTTACCGCCATTTATTCCTATTTG TTCTGTTTTTCTGATTGGGTATACATTTAAATGTTAATAAACAAGAAATGGTGGGC AATCATTTACATTTTTAGGGATATGTAATTACTAGTTCAGGTGTATTGCCACAAGAC AAACATGTTAAGAACTTTCCCGTTATTTACGCTCTGTTTCTGTTAATCAACCTCTGG ATTACAAAATTTGTGAAGATTGACTGATATTCTTAACATGTTGCTCTCTTTACGCT GTGTGGATATGCTGCTTTATAGCCTCTGTATCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTC GTTTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTGTCTGTCTCTTTAGAGGAGTTGTGGCCCG TTGTCCGTCAACGTGGCGTGGTGTGCTCTGTGTTTGTCTGACGCAACCCCACTGGCTG GGGCATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTCTGGGACTTCGCTTCCCCCTCCCAGT GCCACGGCAGAACTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTG CTGGGCACTGATAAATCCGTGGTGTGTCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTG TTTGCCCTCCCCCGTGCTTCTTACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACATGTCTTTTC CTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTATTGGG GGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT GCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCC CTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCGCCGACGCC GGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
35	SEQ ID NO: 72	WPRE	GAGCATCTTACCGCCATTTATTCCTCATTTTGTGTTCTGTTTTCTTGATTGGGTATACA TTTAAATGTTAATAAAACAAAATGGTGGGGCAATCATTTACATTTTTAGGGATATGT AATTACTAGTTACAGGTGTATTGCCACAAGACAAACATGTTAAGAACTTTCCCGTTA TTTACGCTCTGTTCTCTGTTAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT GATATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTGTGTGGATATGCTGCTTTATAGCCTC TGATATCTAGCTATTGCTTCCCGTACGGCTTTCGTTTTCTCTCCTTGTATAAATCCTGG TTGCTGTCTCTTTAGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCCTCAACGTGGCGTGGTGTGCT CTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGCTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAACTCC TTTCTGGGACTTTGCTTTCCCCCTCCCGATCGCCACGGCAGAACTCATCGCCGCTG CCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGCTGGGCACTGATAAATCCGTGGTGT GTC
40	SEQ ID NO: 73	BGH-поли(А)	TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTGAAC CTGGAAGGTGCCACTCCCAGTGTCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATGTCATCGCAT TGCTGAGTAGGTGTCACTTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGG GGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGC
45	SEQ ID NO: 74	Промотор HLCR-AAT	GGCTCAGAGGCTCAGAGGCACACAGGAGTTTCTGGGCTCACCTTGCCCCCTTCCAAC CCCTCAGTTCCCATCTCCAGCAGCTGTTTGTGTGCTGCCTTGAAGTCCACACTGAA CAAACCTCAGCCTACTCATGTCCCTAAAATGGGCAAACATTGCAAGCAGCAAACAG CAAACACACAGCCCTCCCTGCCTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAGGTGAGAGAC CTCTCTGGGCCCATGCCACCTCCAACATCCACTCGACCCCTTGAATTTCCGTTGGAG AGGAGCAGAGGTTGTCTTGGCGTGGTTTAGGTAGTGTGAGAGGGTCCGGGTTCAAA ACCACTTGCTGGGTGGGAGTCGTGAGTAAAGTGGCTATGCCCCGACCCGGAAGCCTG TTTCCCATCTGTACAATGGAAATGATAAAGACGCCCATCTGATAGGGTTTTTGTGG CAATAAAACATTTGGTTTTTTTGTGTTTTGTTTTGTTTTTGTAGATGGAGGTTTTGC TCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGACGTGACACAATCTCATCTCACCACAACCTTCCCCT GCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAAGCATGTGCCACCACTGGGCTAATT TTCTATTTTTAGTAGAGACGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGCCTCAGCCTCCCAAGTAA CTGGGATTACAGGCCTGTGCCACCACACCCGGCTAATTTTTTCTATTTTGACAGGGA

5			CGGGGTTTCACCATGTTGGTCAAGGCTGGTCTAGAGGTACCGGATCTTGCTACCACTG GAACAGCCACTAAGGATTCTGCAGTGAGAGCAGAGGGCCAGCTAAGTGGTACTCTC CCAGAGACTGTCTGACTCACGCCACCCCTCCACCTTGGACACAGGACGCTGTGGTT TCTGAGCCAGGTACAATGACTCCTTTTCGGTAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCC AGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGGCGGGCGACTCAGATCCCAGCCAGTGGACTTA GCCCCGTGTTGCTCCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAATATTCACCAGCAGCCT CCCCCGTTGCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCT CCTCAGTCTCAGGCACCACCAGCTGACCTGGGACAGT
	SEQ ID NO: 75-100		
10	SEQ ID NO: 101	Левый ITR-2	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAAACCCGGGCGTGCGCCTCAGTGA GCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 102	Правый ITR-2	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGCACGCCGGGTTTCCCGGGCGGCCTCAGTGAG CGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 103	Левый ITR-3	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 104	Правый ITR-3	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCCCCGACGGCCTCAGT GAGCGAGCGAGCGCGC
15	SEQ ID NO: 105	Левый ITR-4	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGCCTCAGT GAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 106	Правый ITR-4	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTG AGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 107	Левый ITR-10	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCTTTGCC CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 108	Правый ITR-10	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCAAAGCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGG GCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
20	SEQ ID NO: 109	Левый ITR-17	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGAAACGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 110	Правый ITR-17	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCCCCGACGTTTCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 111	Левый ITR-6	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCAAAGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 112	Правый ITR-6	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCTTTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
25	SEQ ID NO: 113	Левый ITR-1	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 114	Правый ITR-1	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCG GCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
30	SEQ ID NO: 115	Левый ITR-5	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 116	Правый ITR-5	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 117	Левый ITR-7	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACTT TGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 118	Правый ITR-7	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACAAAGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTG CCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
35	SEQ ID NO: 119	Левый ITR-8	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGATTTT CGCCCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 120	Правый ITR-8	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGAAAATCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCC CGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 121	Левый ITR-9	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGTTTCG CCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 122	Правый ITR-9	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGAAACGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
40	SEQ ID NO: 123	Левый ITR-11	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAAACCCGGGCGTCGGGCGACCTTTG GTCGCCCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 124	Правый ITR-11	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCCCCGACGCCCGGGTT TCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 125	Левый ITR-12	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGAAACCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGT CGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 126	Правый ITR-12	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCCCCGACGCCCGGTTTC CGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
45	SEQ ID NO: 127	Левый ITR-13	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGAAACGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCG CCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 128	Правый ITR-13	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCCCCGACGCCCGTTTCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC

SEQ ID NO: 129	Левый ITR-14	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCAAAGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCC CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
SEQ ID NO: 130	Правый ITR-14	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCTTTGGG CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
SEQ ID NO: 131	Левый ITR-15	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCAAAGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCG GCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
SEQ ID NO: 132	Правый ITR-15	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCTTTGGCG GCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
SEQ ID NO: 133	Левый ITR-16	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCAAAGGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGC CTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
SEQ ID NO: 134	Правый ITR-16	GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCTTTGCGGC CTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC

SEQ ID NO: 135	Промотор HAAT	CCCTAAAATGGGCAAACATTGCAAGCAGCAAACAGCAAACACACAGCCCTCCCTGC CTGCTGACCTTGGAGCTGGGGCAGAGGTCAGAGACCTCTCTGGGCCCATGCCACCTC CAACATCCACTCGACCCCTTGGAAATTTTCGGTGGAGAGGAGCAGAGGTTGCTCTGG CGTGGTTTAGGTAGTGTGAGAGGGGAATGACTCCTTTTCGGTAAGTGCAGTGGAAGCT GTACACTGCCCCAGGCAAAGCGTCCGGGCAGCGTAGGCGGGCGACTCAGATCCCAGC CAGTGGACTTAGCCCCCTGTTGCTCCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAATATTC ACCAGCAGCTCCCCCGTTGCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACA GGGCCCTGTCTCCTCAGCTTACAGGACCACCACTGACTGGGACAGTGAATCCGGAC TCTAAGGTAATATAAAATTTTAAGTGTATAATGTGTTAACTACTGATTCTAATTG TTTCTCTCTTTAGATTCCAACCTTTGGAAGT
SEQ ID NO: 136-150		

SEQ ID NO: 151	ARSA (CR456383.1 Клон кД- НК полноразмерной открытой рамки считывания (ORF) ARSA Homo sapiens (клон кДНК C22ORF pGEM.ARSA.V2))	ATGTCCATGGGGGACCCGCGGTCCCTCCTCTGGCCCTGGCTGCTGGCCTGGCCGTT GCCCGTCCGCCCAACATCGTCTGATCTTTGCCGACGACCTCGGCTATGGGGACCTG GGTGTCTATGGGCACCCAGCTCTACCACTCCCAACCTGGACCAGCTGGCGGCGGGA GGGCTGGGTTTACAGACTTCTACGTGCCTGTGTCTCTGTGCACACCTCTAGGGCC GCCCTCCTGACCGGCCGGCTCCCGGTTTCGGATGGGCATGTACCCTGGCTCCTGGTG CCCAGTCCCGGGGGGGCCTGCCCCCTGGAGGAGGTGACCGTGGCCGAAGTCTGGC TGCCCGAGGCTACCTCACAGGAATGGCCGGCAAGTGACCTTGGGGTGGGGCTG AGGGGGCCTTCTGCCCCCCCATCAGGGCTTCCATCGATTCTTAGGCATCCCGTACT CCCACGACCAAGGGCCCTGCCAGAACCTGACCTGCTTCCCGCCGGCACTCCTTGGC ACGGTGGCTGTGACCAGGGCCTGGTCCCATCCCACTGTTGGCCAACCTGTCCGTGG AGGCGCAGCCCCCTGGCTGCCCGGACTAGAGGCCGCTACATGGCTTTTCGCCATG ACCTCATGGCCGACGCCAGCGCCAGGATCGCCCTTCTTCTGTACTATGCCTCTCA CCACACCCACTACCTCAGTTTCACTGAGGCGAGCTTTGCAGAGCGTTTCAAGCCGCG GCCATTTGGGGACTCCCTGATGGAGCTGGATGACGCTGTGGGGACCTGATGACAGC CATAGGGGACCTGGGGCTGCTTGAAGAGACGCTGGTCTCTTCACTGCAGACAATG GACCTGAGACCATGCGTATGTCCGAGGCGGCTGTCCGGTCTCTTGGCGTGTGGAA AGGGAACGACCTACGAGGGCGGTGTCCGAGAGCTGCTTGGCCTTCTGGCCAGGT CATATCGTCTCCCGGCTGACCCACGAGCTGGCCAGCTCCCTGGACCTGCTGCCTACC CTGGCAGCCCTGGCTGGGGCCCCACTGCCCAATGTACCTTGGATGGCTTTGACCTC AGCCCCCTGCTGCTGGGCACAGGCAAGAGCCCTCGGCAGTCTCTCTTCTTCTACCCG TCCTACCCAGACGAGGTCCGTGGGGTTTGTGCTGTGCGGACTGGAAAGTACAAGCT CACTTCTTACCCAGGGCTCTGCCACAGTGATACCACTGCAGACCCTGCCTGCCAC GCCTCCAGCTCTCTGACTGCTCATGAGCCCCGCTGCTCTATGACCTGTCCAAGGAC CCTGTGTGAGAACTACAACCTGCTGGGGGGTGTGGCCGGGCCACCCAGAGGTGCT GCAAGCCCTGAAACAGCTTCACTGCTCAAGGCCAGTTAGACGCAGCTGTGACCTT CGGCCCCAGCCAGGTGGCCCCGGGCGAGGACCCCGCCCTGCAGATCTGCTGTATC CTGGCTGCACCCCCGCCAGCTTGTGTCATTGCCAGATCCCCATGCCTGA

SEQ ID NO: 152	I2S (Идуронат-2-сульфата- за (IDS) Genbank Homo sapiens, RefSeqGene на хромосоме X)	ATGCCGCCACCCCGACCGGCCGAGGCCTTCTCTGGCTGGGTCTGGTTCTGAGCTCC GTCTGCGTCGCCCTCGGATCCGAAACGACAGGCCAACTCGACCACAGATGCTCTGAAC GTTCTTCTCATCATCGTGGATGACCTGCGCCCTCCCTGGGCTGTTATGGGGATAAGC TGGTGAGGTCCCCAAATATTGACCAACTGGCATCCACAGCCTCCTCTTCCAGAATG CCTTTGCGCAGCAAGCAGTGTGGCCCCGAGCCGCGCTTCTTCCCTCACTGGCAGGA GACCTGACACCACCCGCCTGTACGACTTCAACTCCTACTGGAGGGTGACGCTGGAA ACTTCTCCACCATCCCCAGTACTTCAAGGAGATGGCTATGTGACCATGTCCGGTGG GAAAAGTCTTTACCTTGGGATATCTTCTAACCATACCGATGATTCCGATAGCTG GTCTTTTCCACCTTATCATCTTCTCTGAGAAGTATGAAAACACTAAGACATGTCGA GGGCCAGATGGAGAACTCCATGCCAACCTGCTTTGCCCTGTGGATGTGCTGGATGTT CCCGAGGGCACCTTGCCTGACAAACAGAGCACTGAGCAAGCCATACAGTTGTTGGA AAAGATGAAAACGTCAGCCAGTCTTCTTCTGCTGGCGTTGGGTATCATAGGCACA CATCCCTTTCAGATACCCCAAGGAATTTCAAGATTGTATCCCTTGGAGAACATCAC CCTGGCCCCGATCCCGAGGTCCCTGATGGCCTACCCCTGTGGCCTACAACCCCTG GATGGACATCAGGCAACGGGAAGACGTCCAAGCCTTAAACATCACTGTGCCGATG GTCCAATTCCTGTGGACTTTCAGCGGAAAATCCGCCAGAGCTACTTGGCTCTGTGTG ATATTTGGATACACAGGTCCGCCGCTCTTGAGTGTCTTGGACGATCTTACGCTGGC CAACAGCACCATATTGCATTTACCTCGGATCATGGGTGGGCTCTAGGTGAACATGG AGAATGGGCCAAATACAGCAATTTGATGTTGCTACCATCTTCCCTGATATTCTA TGTTCTTGGAAAGGACGGCTTCACTTCCGGAGGCGAGCGAGAAGCTTTCCCTTACCT CGACCCCTTTGATTCCGCCTCACAGTTGATGGAGCCAGGCGAGCAATCCATGGACCT TGTGGAACCTGTGTCTTTTCCACGCTGGCTGGACTGCGAGGATCGAGGTTCCCA CCTCGTGCCTCGTCTCTTCACTTACGTTGAGCTGTGCAGAGAAGGCAAGAACCTT CTGAAGCATTTTCGATTCCGTGACTTGAAGAGGATCCGTACCTCCCTGGTAATCCC

		CGTGAAGTACTGATTGCCTATAGCCAGTATCCCCGGCCTTCAGACATCCCTCAGTGGAAT TCTGACAAGCCGAGTTTAAAGATATAAAGATCATGGGCTATTCCATACGCACCATA GACTATAGGTATACTGTGTGGGTTGGCTTCAATCCTGATGAATTTCTAGCTAACTTTT CTGACATCCATGCAGGGGAAGTGTATTTTGTGGATTCTGACCCATTGCAGGATCACA ATATGTATAATGATTTCCCAAGGTGGAGATCTTTTCCAGTTGTTGATGCCTTGA

5	SEQ ID NO: 301	RBE-1	GCGCGCTCGCTCGCTC
	SEQ ID NO: 302	Спейсер	ACTGAGGC
	SEQ ID NO: 303	Плечо петли	CGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGA
	SEQ ID NO: 304	Усеченное плечо	CGCCCCGGGCG
10	SEQ ID NO: 305	Комплементарная спейсеру последова- тельность	GCCTCAGT
	SEQ ID NO: 306	RBE-2	GAGCGAGCGAGCGCGC
	SEQ ID NO: 307		
15	SEQ ID NO: 308	Энхансер SV40	GGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAAGTATGCAAAGCATGCATCTC AATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAAGTAT GCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCTAACTCCGCCCAT CCCGCCCTAACTCCGCCCATGTTCCGCCCATCTCCGCCCATGGCTGACTAATTTT TTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCTCGGCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGA GGAGGCTTTTTTGGAGGCTAGGCTTTTGCAA

20	SEQ ID NO: 309	Энхансер CMV	TAGTAATCAATTACGGGGTCAATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACA TAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGACG TCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGAATTTCCATTGACGTCAA TGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATG CCAAGTACGCCCTTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCC CAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCG CTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGATAGCGGTTTG ACTCACGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGC ACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCATTTGACGCAAA TGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAAC CGTCAG

25	SEQ ID NO: 310	Промотор EF1-α кры- сы (Rattus norvegicus BAC CH230-35L12 (Исследо- вательский институт Детской больницы Окленда), полная по- следовательность. Идентификатор после- довательности: gi49615137/AC097023.6)	GGAGCCGAGAGTAATTCATACAAAAGGAGGGATCGCCTTCGCAAGGGGAGAGCCCA GGGACCGTCCCTAAATTCTCAGACCCAAATCCCTGTAGCCGCCACGACAGCGC GAGGAGCATGCGCCAGGGCTGAGCGCGGGTAGATCAGAGCACACAAGCTCACAGT CCCCGGCGGTGGGGGGAGGGGCGCGCTGAGCGGGGGCCAGGAGCTGGCGCGGGG CAAACCTGGGAAAGTGGTGTCTGTGCTGGCTCCGCCCTCTTCCCGAGGGTGGGGGAG AACGGTATATAAGTGGGTAGTGCCTTGGACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGCCG TCAGAACGCAGGTGAGTGGCGGTGTGGCTTCCGCGGGCCCCGAGCTGGAGCCCT GCTCTGAGCGGGCCGGGCTGATATGCGAGTGTCTGTCGCGAGGGTTTACGTGTGAGCA TTCCCACTTCGAGTGGCGGGCGGTGCGGGGGTGAGAGTGCGAGGCCCTAGCGGCAAC CCCGTAGCCTCGCCTCGTGTCCGGCTTGAAGCCCTAGCGTGGTGTCCGCCCGCGCTG CCACTCCGGCCGCACTATGCGTTTTTGTCTTGTCTGCCCTCGATTGCCCTCCAGCAG CATGGGCTAACAAAGGAGGGTGTGGGGTCACTTAAAGGAGCCCATGAAGCTTA CGTTGGATAGGAATGGAAGGGCAGGAGGGGCGACTGGGGCCCGCCCGCTTCGGAG CACATGTCCGACGCCACCTGGATGGGGCGAGGCTGTGGCTTCCGAAGCAATCGG GCGTGAGTTTACCTACCTGGGCCATGTGGCCCTAGCACTGGGCACGGTCTGGCCCTG GCGGTGCCGCGTTCCTTGCCTCCCAACAAGGGTGAGGCGCTCCCGCCCGGACCCAG TTGCTTGCGCGGAAAGATGGCCGCTCCCGGGGCCCTGTTGCAAGGAGCTCAAAATG GAGGACGCGCAGCCCGGTGGAGCGGGCGGGTGAATCACCACACAAAGGAAGAG GGCCTTGCCCTCGCGGCGCTGCTTCTGTGACCCGTTGCTATCGGCCGCATA GTCACCTCGGGCTTCTTGTAGCACCGCTCGTGGCGGGGGGAGGGGATCTAATG GCGTTGGAGTTTGTTCACATTTGGTGGGTGGAGACTAGTCAGGCCAGCCTGGCGCTG GAAGTCATCTTGAATTTGCCCTTTGAGTTTGGAGCGAGGCTAATTCTCAAGCCCT TTAGCGGTTCAAAGGTATTTCTAAACCGGTTTCCAGGTGTTTGAAAGCCACCGCT AATTCAAAGCAA

40	SEQ ID NO: 313	Секреторная лидерная последовательность VH1-02	MDWTWRILFLVAAATGAHS
	SEQ ID NO: 314	Секреторная лидерная последовательность VK A26	MLPSQLIGFLLLVVPASRG
	SEQ ID NO: 315	Большой Т-антиген вируса SV40	PKKKRKV
45	SEQ ID NO: 316	Нуклеоплазмин	KRPAATKKAGQAKKKK
	SEQ ID NO: 317	с-мус	PAKRVKLD
	SEQ ID NO: 318	с-мус	RQRRNELKRSP
	SEQ ID NO: 319	hRNPA1 M9	NQSSNFGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQYFAKPRNQGGY
	SEQ ID NO: 320	Домен IBV импорти- на-альфа	RMRIZFKNKGKDTAELRRRRVEVSVELRKAKKDEQILKRRNV

5

SEQ ID NO: 321	Белок Т миомы	VSRKRPRP
SEQ ID NO: 323	p53 человека	PQPKKKPL
SEQ ID NO: 324	c-abl IV мыши	SALIKKKKKMAP
SEQ ID NO: 325	NS1 вируса гриппа	DRLRR
SEQ ID NO: 326	NS1 вируса гриппа	PKQKKRK
SEQ ID NO: 327	Антиген вируса гепати- та дельта	RKLKKKIKKL

10

SEQ ID NO: 328	Белок Mx1 мыши	REKKKFLKRR
SEQ ID NO: 329	Полимераза поли (АДФ-рибозы) челове- ка	KRKGDEV DGVDEVAKKKSKK
SEQ ID NO: 330	Глюкокортикоид ре- цепторов стероидных гормонов (человека)	RKCLQAGMNL EARKTKK
SEQ ID NO: 331- 499		

15

SEQ ID: 500		GCCCGCTGGTTTCCAGCGGGCTGCGGGCCCGAAACGGGCCCCG
SEQ ID: 501		CGGGCCCCGTGCGGGCCCAAAGGGCCCCG
SEQ ID: 502		GCCCGGGCACGCCCGGGTTTCCCGGGCG
SEQ ID: 503		CGTGCGGGCCCAAAGGGCCCCG

Выбранные полинуклеотидные последовательности ITR ПРАВОЙ стороны:

20

	C-C'		B-B'	Вся последовательность
WT-ITR-R	CGGGGCAAAAGGTCG (SEQ ID: 504)	A	CGCCCGGGCTTTGCCCGGGC (SEQ ID: 505)	CGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGC TTTGCCCGGGC (SEQ ID: 506)
TTX1-R (прогно- зирование уклад- ки ITR)	CGGGGCAAAAGGTCG (SEQ ID: 507)	A	CGCCCGGGC(TTTGCCCG) GGC (SEQ ID: 508)	CGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGC GGC (SEQ ID: 509)

25

Котин 2 (p.11)	CGGG (CGACCAAAGGTC) GCCCG (SEQ ID: 510)	A	CGCCCGGGCTTTGCCCGGGC (SEQ ID: 511)	CGGGGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGC (SEQ ID: 512)
Котин 2 (p.11)	CGGG (CGACCAAAGGTCG) CCCG (SEQ ID: 513)	A	CGCCCGGGCTTTGCCCGGGC (SEQ ID: 514)	CGGGGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGC (SEQ ID: 515)

30

Котин 2 (p.11)	CGGGGCAAAAGGTCG все или часть делеций в квадратных скобках могут быть использо- ваны для создания асимметричных пре- рванных самокомпле- ментарных последова- тельности; (SEQ ID: 516)	A	CGCCCGGGCTTTGCCCGGGC (SEQ ID: 517)	

Выбранные полинуклеотидные последовательности ITR ЛЕВОЙ стороны:

35

	C-C'		B-B'	Вся последовательность
WT-ITR-L	CGGGGCAAAAGGTCG (SEQ ID: 518)	T	CGGGCGACCTTTGGTCGCCCG (SEQ ID: 519)	GCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCT TTGGTCGCCCG (SEQ ID: 520)

40

SEQ ID: 22	[GCCCGGGCAAA] GCCCGGGCG (SEQ ID: 521)	T	CGGGCGACCTTTGGTCGCCCG (SEQ ID: 522)	GCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCG (SEQ ID: 522)
TTX1-L (прогнози- рование укладки ITR)	GCC(CGGGCAAA) GCCCGGGCG (SEQ ID: 523)	T	CGGGCGACCTTTGGTCGCCCG (SEQ ID: 524)	GCCCGGGCGGCGACGGGCGACCTTTGGTCGCC CG (SEQ ID: 525)
Котин 2 (p.11)	GCCC (GGGCAAAGCCC) GGGCG (SEQ ID: 526)	T	CGGGCGACCTTTGGTCGCCCG (SEQ ID: 527)	GCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCG (SEQ ID: 528)

45

Котин 2 (p.11)	CGGGGCAAAAGGTCG все или часть делеций в квадратных скобках могут быть использо- ваны для создания асимметричных преры- вистых самокомпле- ментарных последова- тельности; (SEQ ID: 528)	T	CGGGCGACCTTTGGTCGCCCG (SEQ ID: 529)	

5	SEQ ID NO: 530	NM_004895.1	CAGGGCAGCCTTCAGTCTGATTCAGGAGAACGAGGTCCTCTTACCATTGTGCTTCATCCCC CTGGTCTGCTGGATCGTGTGCCTGGACTGAAACAGCAGATGGAGAGTGGCAAGAGCCTT GCCCAGACATCCAAGACCTCCACCGCGGTGTACGTCTTCTTCTCTTCCAGTTTGCTGCAGC CCCCGGGAGGGAGCCAGGAGCACGGCCTCTGCGCCACCTCTGGGGGCTCTGCTCTTTGG CTGCAGATGGAATCTGGAACACGAAATCCTGTTTGAAGAGTCCGACCTCAGGAATCATG GACTGCAGAAGGCGGATGTGTCTGCTTTCTGAGGATGAACCTGTTCCAAAAGGAAGTGG ACTGCGAGAAGTTCTACAGCTTCATCCACATGACTTTCCAGGAGTTCTTTGCCGCCATGTA CTACCTGCTGGAAGAGGAAAAAGGAAGGACGAAACGTTCCAGGGAGTCGTTTGAAGC TTCCAGCCGAGACGTGACAGTCTTCTGGAACACTATGGCAAATTCGAAAAGGGGTATT TGATTTTTGTGTACGTTTCTCTTTGGCCTGGTAAACCAGGAGAGGACCTCCTACTTGGA GAAGAAATTAAGTTGCATGATCTCTCAGCAAATCAGGCTGGAGCTGCTGAAATGGATTGA AGTGAAGCCAAAGCTAAAAAGCTGCATGATCAGCCAGCCAGCTGGAATTTGTTCTACTG TTTGTACGAGATGCAGGAGGAGGACTTCGTGCAAAGGGCCATGGACTATTTCCCCAAGAT TGAGATCAATCTCTCCACCAAGATGGACCACATGGTTTCTCTCTTTTGCATTGAGAATGT CATCGGCTGGAGTCACTGTCCCTGGGGTTTCTCCATAACACATGCCCAAGCAGGAAGGAG GAGGAAAAGGAAGGCCGACACCTTGATATGGTGCAGTGTGTCTCTCCCAAGCTCCTCTCAT GCTGCCTGTTCTCATGGGTTGGGGCGCTGTGGCCTCTCCCATGAGTGCTGCTTCGACATCT CCTTGGTCTCAGCAGCAACCAGAAGCTGGTGGAGCTGGACCTGAGTGACAACGCCCTCG GTGACTTCGGAATCAGACTTCTGTGTGTGGGACTGAAGCACCTGTTGTGCAATCTGAAGA AGCTCTGGTTGGTGAATTCTGCCTTACGTCACTGTGTTGTTGAGCTTTGTCTCGGTACTCA GCACTAATCAGAATCTCAGCACCTTTACTGCGAGGCAACACTCTCGGAGACAAGGGATC AAACTACTCTGTGAGGGACTCTTGCACCCGACTGCAAGCTTCAGGTTTGAATTAGAC AACTGCAACCTCACGTCACTGCTGCTGGGATCTTTCCACACTTCTGACCTCCAGCCAGA GCCTGCGAAAGCTGAGCCTGGGCAACAATGACCTGGGCGACCTGGGGGTCTGATGTTCT GTGAAGTGTGAAACAGCAGAGCTGCCTCTGCAGAACCTGGGGTGTCTGAAATGTATT TCAATTATGAGACAAAAAGTGCCTTGAAGAACACTTCAAGAAAGAAAGCCTGAGCTGACC GTCGTCTTTGAGCCTTCTTGGTAGGAGTGGAAACGGGGCTGCCAGACGCCAGTGTCTCC GGTCCCTCCAGCTGGGGGCCCTCAGGTGGAGAGAGCTGCGATCCATCCAGGCCAAGACCA CAGCTCTGTGATCCTTCCGGTGGAGTGTGCGAGAAGAGAGTGTGCCAGTGCCTCTCT GTGCAGAGCTTGGGCATCTCTTTACGCCAGGGTGGGAAGACACCAGGACAATGACAG CATCGGGTGTGTTGTGTATCAGCGCCTCAGTTAGAGGATGTCTCTGTTGACCTCATG TAATTAGCTCATCAATAAAGCACTTTCTTTATTTTCTCTCTGTCTAACCCTCTTTTTC CTATCTTTTTTCTTCTTTGTTCTGTTTACTTTTGCTCATATACCTCCCGCTATCTTTCTA TTAAGTACCATAAACAGAACTAGTTGACTATATATTATGTTGAAATTTATGGCAGCTA TTTATTTATTTAAATTTTTGTAAATAGTTTTGTTTTCTAATAAGAAAATCCATGCTTTTTG TAGCTGGTTGAAAATTCAGGAATATGAAAACCTTTTTGGTATTTAATTAATTAATGATTCCTT TTCTTAATTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

25	SEQ ID NO: 531	NM_183395	GTTCTGAGGCTGGCATCTGGATGAGGAACTGAAGTTGAGGAATAGTGAAGAGTTTGTC CAATGTCATAGCCCCGTAATCAACGGGACAAAAATTTCTTGCTGATGGGTCAAGATGGC ATCGTGAAGTGGTTGTTACCGTAAACTGTAAACAATCCTGTTATGGATTGTTTGCAT ATTTTTCCCTCCATAGGAAAACCTTTCTTCCATGGCTCAGGACACACTCCTGGATCGAGCC AACAGGAGAATTTCTGGTAAGCATTTGGCTAACTTTTCTTTTGTAGATGGAGTCTTGC TGTGTGCGCTAGGCTGGAGTGCAGTGGCGTGATCTTGGCTCACTGCAGCCTCCACTTCCCG GGTTCAATCAATTCTCCTACCTCAACTTCTGAGTAGCTGGGATACAGGCGCCCGCCACC ACACCCGGCTCATTTTTGTACTTTTGTAGAGACACAGTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGG TCTTGAATTCCTCAGCTCAGGTGATCTGCCTGCCTTGGCCTCTCAAAGTGCTGGGATTACA GGCGTGAGCCTGTGCCCCGGCTTGGCTAACTTTTCAAAATTAAGATTGACTTGTTA CAGTCATGTGACATTTTTTCTTTCTGTTTGCTGAGTTTTTGATAATTTATATCTCTCAAAG TGGAGACTTTAAAAAGACTCATCCGTGTGCCGTGTTCACTGCCTGGTATCTTAGTGTGGA CCGAAGCCTAAGGACCTGAAAACAGCTGCAGATGAAGATGGCAAGACCCGCTGCAAG CTGGCCAGGTACCTGGAGGACCTGGAGGATGTGGACTTGAAGAAATTAAGGCACTTA GAGGACTATCTCCCAAGAGGGCTGCATCCCCCTCCCGAGGGGTGAGACAGAGAAGGC AGACCATGTGGATCTAGCCACGCTAATGATCGACTTCAATGGGGAGGAGAAGGCGTGGG CCATGGCCGTGTGGATCTTCTGCTGCGATCAACAGGAGAGACCTTATGAGAAAGCAAAA GAGATGAGCCGAAGTGGGTTTCAAGATAATGCACGTGTTTCAATCCCACTGTGATATGCC AGGAAGACAGCATTGAAGAGGAGTGGATGGGTTTACTGGAATACCTTTCGAGAATCTCTA TTTGTAATGAAGAAAGATTACCGTAAGAAGTACAGAAAGTCAAGTGAAGACGATTC CAGTGCATTGAAGACAGGAATGCCCGTCTGGGTGAGAGTGTGAGCCTCAACAAACGCTA CACACGACTGCGTCTCATCAAGGAGCACCGGAGCCAGCAGGAGAGGGAGCAGGAGCTTC TGGCCATCGGCAAGACCAAGACGTGTGAGAGCCCCGTGAGTCCCATTAAGATGGAGTTGC TGTTTGACCCCGATGATGACATTCGAGCCTGTGCACACCCGTGTGTTCCAGGGGGCGG CAGGGATTGGGAAAACAATCCTGGCCAGGAAGATGATGTTGAGTGGGCGTGGGGACA CTCTACCAAGACAGGTTTGACTATCTGTTCTATATCCACTGTGCGAGAGGTGAGCCTTGTGA CACAGAGGAGCCTGGGGGACCTGATCAGCTGCTGCCCCAGCCCAACCCACCCATCC ACAAGATCGTGAGAAAACCTCCAGAATCCTCTTCTCATGGACGGCTTCGATGAGCTGC AAGGTGCCTTTGACGAGCACATAGGACCGCTCTGCACTGACTGGCAGAAAGGCCGAGCGG GGAGACATTCCTGAGCAGCCTCATCAGAAAGAAGCTGCTTCCGAGGCCCTCTCTGCTC ATCACACGAGACCTGTGGCCCTGGAGAAACTGCAGCACTTGTGGACCATCTCTCGGCAT GTGGAGATCCTGGGTTTCTCCGAGGCCAAAAGGAAAGAGTACTTCTCAAGTACTTCTCT GATGAGGCCCAAGCCAGGCGAGCCTTCAGTCTGATTACAGGAGAACGAGGTCTCTTCACC ATGTGCTTCATCCCCCTGGTCTGCTGGATCGTGTGCACTGAAACAGCAGATGGAG AGTGGCAAGAGCCTTGCCAGACATCCAAGACCACCACCGGTGTACGTCTTCTTCTCT TCCAGTTTGCTGCAGCCCCGGGGAGGGAGCCAGGAGCACGGCCTCTGCGCCACCTCTGG GGGCTCTGCTCTTTGGCTGCAGATGGAATCTGGAACAGAAAATCTGTTTGAAGAGTCC GACCTCAGGAATCATGACTGCAGAAGGCGGATGTGTCTGCTTTCTGAGGATGAACCTG TTCCAAAAGGAAGTGGACTGCGAGAAGTTCTACAGCTTCATCCACATGACTTTCCAGGAG TTCTTTGCCGCCATGTACTACCTGCTGGAAGAGGAAAAGGAAGGAAGGACGAACGTTCCA GGGAGTCTGTTTGAAGCTTCCAGCGAGACGTGACAGTCTCTTGGAAAACACTATGGCAAA TTCGAAAAGGGGTATTTGATTTTTGTGTACGTTTCTCTTTGGCCTGGTAAACCAGGAGA GGACCTCCTACTTGAGAGAAGAAATTAAGTTGCAAGATCTCTCAGCAAATCAGGCTGGAGC TGCTGAAATGGATTGAAGTGAAGCCAAAGCTAAAAAGCTGCAGATCCAGCCAGCCAG

5		CTGGAATTGTTCTACTGTTTGTACGAGATGCAGGAGGAGGACTTCGTGCAAAGGGCCATG GACTATTTCCCCAAGATTGAGATCAATCTCTCCACCAGAATGGACCACATGGTTTCTTCCT TTTGCATTGAGAAGTGTATCGGGTGGAGTCACTGTCCCTGGGGTTTCTCCATAACATGCC CAAGGAGGAAGAGGAGGAGGAAAAGGAAGGCCGACACCTTGATATGGTGCAGTGTGTCC TCCCAAGCTCCTCTCATGCTGCCTGTCTCATGGGTTGGGGCGCTGTGGCCCTCTCGCATGA GTGCTGCTTCGACATCTCCTTGGTCTCAGCAGCAACCAGAAGCTGGTGGAGCTGGACCT GAGTGACAACGCCCTCGGTGACTTCGGAATCAGACTTCTGTGTGTGGGACTGAAGCACCT GTTGTGCAATCTGAAGAAGCTCTGGTTGGTGAATCTGGCCTTACGTCACTGTGTTGTTCA GCTTTGTCTCGGTACTCAGCACTAATCAGAATCTCAGCACCTTTACCTGCGAGGCAACA CTCTCGGAGACAAGGGGATCAAACTACTCTGTGAGGGACTCTTGCACCCCGACTGCAAGC TTCAGGTGTTGGAATTAGACAACCTCACGTCACTGCTGCTGGGATCTTTCCAC ACTTCTGACCTCCAGCCAGAGCCTGCGAAAGCTGAGCCTGGGCAACAATGACCTGGGCGA CCTGGGGGTCTGATGTTCTGTGAAGTGTGAAACAGCAGAGCTGCCTCCTGCAGAACCT GGGGTTGTCTGAAATGTATTTCAATTATGAGACAAAAAGTGCCTAGAAAACATTCGAAGA AGAAAAGCCTGAGCTGACCGTCGTCTTTGAGCCTTCTTGGTAGGAGTGGAACGGGGCTG CCAGACGCCAGTGTCTCCGGTCCCTCCAGCTGGGGGCCCTCAGGTGGAGAGAGCTGCGA TCCATCCAGGCCAAGACCACAGCTCTGTGATCCTCCGGTGGAGTGTGCGAGAAGAGAGC TTGCCGACGATGCCTTCTGTGACAGCTTGGGCATCTCCTTTACGCCAGGGTGAGGAAG ACACCAGGACAATGACAGCATCGGGTGTGTGTGTATCATCAGAGCCCTCAGTTAGAGGATG TTCCTCTGGTGACCTCATGTAATTAGCTCATTCAATAAAGCACTTTCTTTATTTT
15	SEQ ID NO: 532 NM_001079821	GTTCTGAGGCTGGCATCTGGGAAACCTTTCTTCCATGGCTCAGGACACACTCCTGGATC GAGCCAACAGGAGAAGTTTCTGTGTGGACCAAGCCTAAGGACCTGAAAACAGCTGCA GATGAAGATGGCAAGCACCCGTGCAAGCTGGCCAGGTACCTGGAGTGGAGGATGGAGATG TGGACTTGAAGAAATTTAAGATGCATTAAGAGGACTATCCTCCCCAGAAGGGCTGCATCC CCCTCCCGAGGGGTGACAGAGAGAAGGCAGACCATGTGGATCTAGCCACGCTAATGATC GACTTCAATGGGGAGGAGAAGGCGTGGGCCATGGCCGTGTGGATCTTCGCTGCGATCAAC AGGAGAGACCTTTATGAGAAAGCAAAAAGAGATGAGCCGAAGTGGGGTTCAGATAATGC ACGTGTTTCAATCCCACTGTGATATGCCAGGAAGACAGCATTGAAGAGGAGTGGATGGG TTTACTGGAGTACCTTTGAGAAATCTCTATTTGTAAGAAATGAAGAAAGATTACCGTAAGAA GTACAGAAAGTACGTGAGAAGCAGATTCCAGTGCATTGAAGACAGGAATGCCCGTCTGG GTGAGAGTGTGAGCCTCAACAAACGCTACACAGACTGCGTCTCATCAAGGAGCACCGG AGCCAGCAGGAGAGGGAGCAGGAGCTTCTGGCCATCGGCAAGACCAAGACGTGTGAGAG CCCCGTGAGTCCCATTAAGATGGAGTTGCTGTTTGACCCCGATGATGAGCATTCTGAGCCT GTGCACACCGTGTGTTTCCAGGGGGCGGAGGGATTGGGAAAACAACTCTGGCCAGGAA GATGATGTTGGACTGGGCGTCCGGGACACTCTACCAAGACAGGTTTGAATATCTGTTCTA TATCCACTGTGAGAGGTGAGCCTTGTGACACAGAGGAGCCTGGGGGACCTGATCATGAG CTGCTGCCCGACCCAAACCCACCATCCCAAGATCTGAGAAAACCTCCAGAAATCCT CTTCCTCATGGACGGCTTCGATGAGCTGCAAGGTGCCTTTGACGAGCACATAGGACCGCT CTGCACTGACTGGCAGAAAGGCCGAGCGGGGAGACATTCTCCTGAGCAGCCTCATCAGAA AGAAGCTGCTTCCCGAGGCTCTCTGCTCATCACCACGAGCCTGTGGCCCTGAGAGAAC TGCAGCACTTGTGGACCATCCTCGGCATGTGGAGATCCTGGGTTTCTCCGAGGCCAAAA GGAAAGAGTACTTCTCAAGTACTTCTCTGATGAGGCCCAAGCCAGGGCAGCCTTCAGTC TGATTGAGGAGAACGAGGTCTCTTACCATGTGCTTCATCCCCCTGGTCTGCTGGATCGT GTGCACTGGACTGAAACAGCAGTGGAGAGTGGCAAGAGCTTGGCCAGACATCCAAAGA CCACCACCGCGGTGTACGTCTTCTCCTTTCCAGTTTGTCTGACGCCCGGGGAGGGAGCCA GGAGCACGGCCTCTGCGCCACCTCTGGGGGCTCTGCTCTTTGGCTGAGATGGAATCTG GAACAGAAAATCCTGTTTGAGGAGTCCGACCTCAGGAATCAGTGCAGAGAGGCGG ATGTGCTGCTTTCCTGAGGATGAACCTGTTCCAAAAGGAAGTGGACTGCGAGAAGTTCT ACAGCTTCATCCACATGACTTTCCAGGAGTCTTTGCCCGCATGTACTACCTGTGGAAGA GGAAAAGGAAGGAAGGACGAACGTTCCAGGGAGTCTGTTGAAGCTTCCAGCCGAGACG TGACAGTCTTCTGGAAAACCTATGGCAAATTCGAAAAGGGGATTTGATTTTGTGTACG TTTCTCTTTGGCCTGGTAAACCAGGAGAGGACCTCCTACTTGGAGAAGAAATTAAGTTG CAAGATCTCTCAGCAAATCAGGCTGGAGCTGTGAAATGGATTGAAGTGAAGGCCAAAG CTAAAAGCTGCAGATCCAGCCAGCCAGCTGGAATTGTTACTGTTGTACGAGATGC AGGAGGAGGACTTCGTGCAAAGGGCCATGGACTATTTCCCCAAGATTGAGATCAATCTCT CCACCAGAATGGACCACATGGTTTCTTCCTTTTGCAATTGAGAACTGTCATCGGGTGGAGTC ACTGTCCCTGGGGTTTCTCCATAACATGCCAAGGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAAGGAAG GCCGACACCTTGATATGGTGCAGTGTGCTCTCCCAAGCTCCTCATGCTGCCTGTCTCA TGGATTGGTGAACAGCCACCTCACTTCCAGTTTGTGCCGGGGCCTCTTTTCAGTCTGAGC ACCAGCCAGAGTCTAAGTGAATTGGACCTCAGTGACAATCTCTGGGGGACCCAGGGATG AGAGTGTGTGTGAAACGCTCCAGCATCTGGCTGTAACTCTGAGAGTGTGGTTGGGG CGCTGTGGCCTCTCGCATGAGTGTGCTTCGACATCTCCTTGGTCTCAGCAGCAACCAGA AGCTGGTGGAGCTGGACCTGAGTGACAACGCCCTCGGTGACTTCGGAATCAGACTTCTGT GTGTGGGACTGAAGCACCTGTTGTGCAATCTGAAGAAGCTCTGGTTGGTGCAGCTGTGCC TCACATCAGCATGTTGTGACGATCTTGATCAGTATTGAGCACCAGCCATTCCCTGACCAG ACTCTATGTGGGGGAGAATGCCTTGGGAGACTCAGGAGTCGCAATTTATGTGAAAAAGC CAAGAATCCACAGTGTAACCTGCAGAACTGGGGTGGTGAATCTGGCCTTACGTCACT CTGTTGTTTCAGCTTTGTCTCGGTACTCAGCACTAATCAGAACTCAGCCACCTTTACCTG CGAGGCAACACTCTCGGAGACAAGGGGATCAAACTACTCTGTGAGGGACTCTTGACCC GACTGCAAGCTTCAGGTGTTGGAATTAGACAACCTGCAACCTCAGCTCAGCTGCTGCTGG GATCTTTCCACACTTCTGACCTCCAGCCAGAGCCTGCGAAAGTGAAGCTGGGCAACAAT GACCTGGGCGACCTGGGGGTCTGATGTTCTGTGAAGTGTGAAACAGCAGAGCTGCCTC CTGCAGAACCTGGGGTGTCTGAAATGTATTTCAATTATGAGACAAAAAGTGCCTTAGAA AACTTCAAGAAGAAAAGCCTGAGCTGACCGTCGTCTTTGAGCCTTCTTGGTAGGAGTGG AAACGGGGCTGCCAGACGCCAGTGTCTCCGGTCCCTCCAGCTGGGGGCCCTCAGGTGGA GAGAGCTGCGATCCATCCAGGCCAAGACCAGAGCTCTGTGATCCTCCGGTGGAGTGTGCG GAGAAGAGAGCTTGGCCAGATGCCTTCTGTGACAGCTTGGGCATCTCCTTTACGCCA GGGTGAGGAAGACACCAGGACAATGACAGCATCGGGTGTGTGTGTATCATCAGAGCCCTCA GTTAGAGGATGTTCTCTTGGTGACCTCATGTAATTAGCTCATTCAATAAAGCACTTTCTT TATTTT
45	SEQ ID NO: 533 NM_001127461	GTTCTGAGGCTGGCATCTGGATGAGGAACTGAAGTTGAGGAATAGTGAAGAGTTGTG CAATGTCATAGCCCCGTAATCAACGGGACAAAATTTCTTGTGTGGGTCAAGATGGCA

		TCGTGAAGTGGTTGTTACCGTAAACTGTAATACAATCCTGTTTATGGATTGTTTGCATA TTTTTCCCTCCATAGGGAAACCTTTCTTCCATGGCTCAGGACACACTCCTGGATCGAGCCA ACAGGAGAAGCTTTCTGGTAAGCATTTGGCTAAGTTTTTTTTTTTGGAGATGGAGTCTTGCT GTGTGCGCTAGGCTGGAGTGCAGTGGCGTGATCTTGGCTCACTGCAGCCTCCACTTCCCGG GTTCAAATCAATTCTCCTACCTCAACTTCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCCGCCACCA CAGGCGGCTCATTTTTGTACTTTTAGTAGAGACACAGTTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGGT CTTGAATTCCTCAGCTCAGGTGATCTGCCTGCCTTGGCCTCTCAAAGTGCCTGGGATTACAG GCGTGAGCCACTGTGCCCGGCTTGGCTAAGTTTTCAAAATTAAGATTTTGACTTGTTAC AGTCATGTGACATTTTTTTCTTTCTGTTTGCTGAGTTTTTGATAATTTATATCTCTCAAAGT GGAGACTTTAAAAAAGACTCATCCGTGTGCCGTGTTCACCTGCCTGGTATCTTAGTGTGGA CCGAAGCCTAAGGACCCTGAAAACAGCTGCAGATGAAGATGGCAAGCACCCTGCAAG CTGGCCAGGTACCTGGAGGACCTGGAGGATGTGGACTTGAAGAAATTTAAGATGCACCTTA GAGGACTATCCTCCCCAGAAGGGCTGCATCCCCCTCCCAGGGGGTCAGACAGAGAAGGC AGACCATGTGGATCTAGCCACGCTAATGATCGACTTCAATGGGGAGGAGAAGGCGTGGG CCATGGCCGTGTGGATCTTCGCTGCGATCAACAGGAGAGACCTTTATGAGAAAGCAAAAA GAGATGAGCCGAAGTGGGGTTCAGATAATGCACGTGTTTCAATCCCACTGTGATATGCC AGGAAGACAGCATTGAAGAGGAGTGGATGGGTTTACTGGAGTACCTTTCGAGAATCTCTA TTTGTAAAATGAAGAAAGATTACCGTAAGAAGTACAGAAAGTACGTGAGAAGCAGATT CAGTGCATTGAAGACAGGAATGCCCGTCTGGGTGAGAGTGTGAGCTCAACAAACGCTA CACACGACTGCGTCTCATCAAGGAGCACCGGAGCCAGCAGGAGAGGGAGCAGGAGCTTC TGGCCATCGGCAAGACCAAGACGTGTGAGAGCCCCGTGAGTCCCATTAAAGATGGAGTTGC TGTTTGACCCCGATGATGAGCAITCTGAGCCTGTGACACCTGTTTCCAGGCGGCGG CAGGGATTGGGAAAACAATCCTGGCCAGGAAGATGATGTTGGACTGGGCGTCGGGGACA CTCTACCAAGACAGGTTTGACTATCTGTTCTATATCCACTGTGAGAGGTTGAGCCTTGTGA CACAGAGGAGCCTGGGGGACCTGATCATGAGCTGCTGCCCCGACCCAAACCCACCCATCC ACAAGATCGTGAGAAAACCTCCAGAATCCTCTTCCCTCATGGACGGCTTCGATGAGCTGC AAGGTGCCTTTGACGAGCACATAGGACCGCTCTGCACTGACTGGCAGAAGGCCGAGCGG GGAGACATTCTCCTGAGCAGCCTCATCAGAAAGAAGCTGCTTCCCGAGGCGCTCTGTGCTC ATCACACGAGACCTGTGGCCCTGGAGAACTGCAGCACTTCTGCGACCATCTCGGCAT GTGGAGATCCTGGGTTTCTCCGAGGCCAAAAGGAAAGAGTACTTCTTCAAGTACTTCTCT GATGAGGCCCAAGCCAGGGCAGCCTTCAGTCTGATTACAGGAGAACGAGGTCTCTTCACC ATGTGCTTCATCCCCCTGGTCTGCTGGATCGTGTGCACTGGAGTGAACACGACAGATGGAG AGTGGCAAGAGCCTTGGCCAGACATCCAAGACCACCACCGCGGTGTACGTCTTCTCCTT TCCAGTTTGCTGACAGCCCCGGGGAGGGAGCCAGGAGCACGGCCTCTGCGCCACCTCTGG GGGCTCTGCTCTTTGGCTGCAGATGGAATCTGGAACCCAGAAAATCCTGTTTGAGGAGTCC GACCTCAGGAATCATGGACTGCAGAAAGGCGGATGTGTCTGCTTTCCTGAGGATGAACCTG TTCCAAAAGGAAGTGGACTGCGAGAAGTTCTACAGCTTCATCCACATGACTTTCCAGGAG TTCTTTGCCGCCATGTACTACCTGCTGGAAGAGGAAAAGGAAGGAAGGACGAACGTTCCA GGGAGTCGTTTGAAGCTTCCAGCCGAGACGTGACAGTCTTCTGGAAAACATATGGCAAA TTCGAAAGGGGTATTTGATTTTTGTTGTACGTTTCTCTTTTGGCCTGGTAAACCAGGAGA GGACCTCCTACTTGGAGAAGAAATTAAGTTGCAAGATCTCTCAGCAAATCAGGCTGGAGC TGCTGAAATGGATTGAAGTGAAAGCCAAAGCTAAAAAGCTGCAGATCCAGCCAGCCAG CTGGAATTTGTTCTACTGTTTGTACGAGATGCAGGAGGAGGACTTCGTGCAAAGGGCCATG GACTATTTCCCCAAGATTGAGATCAATCTCTCCACCAGAATGGACCACATGGTTTCTTCCT TTTGCAATTGAGAACTGTCATCGGGTGGAGTCACTGTCCCTGGGGTTTCTCCATAACATGCC CAAGGAGGAAGAGGAGGAGGAAAAGGAAGGCCGACACCTTGATATGGTGCAGTGTGCTC TCCCAAGCTCCTCTCATGCTGCCTGTTCTCATGGATTGGTGAACAGCCACCTCACTTCCAG TTTTTGCCGGGGCCTCTTTTCAGTTCTGAGCACCAGCCAGAGTCTAAGTGAATTGGACCTC AGTGACAATTTCTGGGGGACCCAGGGATGAGAGTGTGTGTGAAACGCTCCAGCATCCT GGCTGTAACATTCCGGAGATTGTGGTTGGGGCGCTGTGGCCTCTCGCATGAGTGTGCTTCG ACATCTCCTTGGTCTCAGCAGCAACCAGAAGCTGGTGGAGCTGGACCTGAGTGACAACG CCCTCGGTGACTTCGGAATCAGACTTCTGTGTGTGGGACTGAAGCAGCTGTTGTGCAATCT GAAGAAGCTCTGGTTGGTGAATTTCTGGCCTTACGTCACTGTTGTTGACGTTTGTCTCTG GTACTCAGCACTAATCAGAATCTCACGCACCTTTACCTGCGAGGCAACACTCTCGGAGAC AAGGGGATCAAATACTCTGTGAGGGACTCTTGACCCCGACTGCAAGCTTCAGGTGTTG GAATTAGCAAACTGCAACCTCACGTCACTGCTGCTGGGATCTTTCCACACTTCTGACCT CCAGCCAGAGCCTGCGAAAGCTGAGCCTGGGCAACAATGACCTGGGCGACCTGGGGGTC ATGATGTTCTGTGAAGTGCTGAAACAGCAGAGCTGCCTCCTGCAGAACCTGGGGTTGTCT GAAATGTATTTCAATTATGAGACAAAAAGTGCCTTAGAAACACTTCAAGAAAGAAAAGCC TGAGCTGACCGTCTGCTTTGAGCCTTCTTGGTAGGAGTGAAACGGGGCTGCCAGACGCC AGTGTCTTCCGGTCCCTCCAGCTGGGGGGCCTCAGGTGGAGAGAGCTGCGATCCATCCAG GCCAAGACCACAGCTCTGTGATCCTTCCGGTGGAGTGTGCGAGAAGAGAGCTTGGCGACG ATGCCTTCTGTGCAGAGCTTGGGCATCTCCTTTACGCCAGGGTGAGGAAGACACAGGA CAATGACAGCATCGGGTGTGTTGTATCATCAGCGCCTCAGTTAGAGAGTGTCTCTTGG TGACCTCATGTAATTAGCTCATTAATAAAGCACTTTCTTTATTTT
SEQ ID NO: 534	NM_001127462	GTTCTGAGGCTGGCATCTGGATGAGGAAACTGAAGTTGAGGAATAGTGAAGAGTTTGTC CAATGTCATAGCCCCGTAATCAACGGGACAAAAATTTTCTGCTGATGGGTCAAGATGGC ATCGTGAAGTGGTTGTTACCGTAAACTGTAATACAATCCTGTTTATGGATTGTTTGTGAT ATTTTTCCCTCCATAGGGAACCTTTCTTCCATGGCTCAGGACACACTCCTGGATCGAGCC AACAGGAGAAGTTTCTGGTAAGCATTTGGCTAAGTTTTTTTTTTTGGAGTGGAGTCTTGC TGTGTGCGCTAGGCTGGAGTGCAGTGGCGTGATCTTGGCTCACTGCAGCCTCCACTTCCCG GGTTCAATCAATTCTCCTACCTCAACTTCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCCGCCACC ACACCCGGCTCATTTTTGTACTTTTAGTAGAGACACAGTTTTGCCATGTTGGCCAGGCTGG TCTTGAATTCCTCAGCTCAGGTGATCTGCCTGCCTTGGCCTCTCAAAGTGCCTGGGATTACA GGCGTGAGCCACTGTGCCCGGCTTGGCTAAGTTTTCAAAATTAAGATTTTGAATTTGTTA CAGTCATGTGACATTTTTTTCTTCTGTTTGCTGAGTTTTTGATAATTTATATCTCTCAAAG TGGAGACTTTAAAAAAGACTCATCCGTGTGCCGTGTTCACTGCCTGGTATCTTAGTGTGGA CCGAAGCCTAAGGACCCTGAAAACAGCTGCAGATGAAGATGGCAAGCACCCTGCAAG CTGGCCAGGTACCTGGAGGACCTGGAGGATGTGGACTTGAAGAAATTTAAGATGCACCTTA GAGGACTATCCTCCCCAGAAGGGCTGCATCCCCCTCCCAGGGGGTCAGACAGAGAAGGC AGACCATGTGGATCTAGCCACGCTAATGATCGACTTCAATGGGGAGGAGAAGGCGTGGG CCATGGCCGTGTGGATCTTCGCTGCGATCAACAGGAGAGACCTTTATGAGAAAGCAAAAA GAGATGAGCCGAAGTGGGGTTCAGATAATGCACGTGTTTCAATCCCACTGTGATATGCC

5		AGGAAGACAGCATTGAAGAGGAGTGGATGGGTTTACTGGAGTACCTTTTCGAGAATCTCTA TTTGTAAAATGAAGAAAGATTACCGTAAGAAGTACAGAAAGTACGTGAGAAAGCAGATT CAGTGCATTGAAGACAGGAATGCCCGTCTGGGTGAGAGTGTGAGCCTCAACAAACGCTA CACACGACTGCGTCTCATCAAGGAGCACCAGGAGCCAGCAGGAGAGGAGCAGGAGCTTC TGGCCATCGGCAAGACCAAGACGTGTGAGAGCCCCGTGAGTCCCATTAAAGATGGAGTTGC TGTTTGACCCCCGATGATGAGCATTCTGAGCCTGTGCACACCGTGGTGTTCAGGGGGCGG CAGGGATTGGGAAAACAATCCTGGCCAGGAAGATGATGTTGGACTGGGCGTCTGGGGACA CTCTACCAAGACAGGTTTGACTATCTGTTCTATATCCACTGTCTGAGAGGTGAGCCTTGTGA CACAGAGGAGCCTGGGGGACCTGATCATGAGCTGCTGCCCGACCCAAACCCACCCATCC ACAAGATCGTGAGAAAACCTCCAGAATCCTCTTCCCTCATGGACGGCTTCGATGAGCTGC AAGGTGCCCTTTGACGAGCACATAGGACCGCTCTGCACTGACTGGCAGAAGGCCGAGCGG GGAGACATTCTCTGAGCAGCCTCATCAGAAAGAAGCTGCTTCCCGAGGCCTCTCTGCTC ATCACCACGAGACCTGTGGCCCTGGAGAACTGCAGCACTTGTGGACCATCCTCGGCAT GTGGAGATCCTGGGTTTCTCCGAGGCCAAAAGGAAAGAGTACTTCTCAAGTACTTCTCT GATGAGGCCCAAGCCAGGGCAGCCTTCAGTCTGATTACAGGAGAACGAGGTCTCTTCACC ATGTGCTTCATCCCCCTGGTCTGCTGGATCGTGTGCACTGGACTGAAAACAGCAGATGGAG AGTGGCAAGAGCCTTGCCAGACATCCAAGACCACCACCGCGGTGTACGTCTTCTTCCTT TCCAGTTTGTCTGAGCCCCGGGGAGGGAGCCAGGAGCACGGCCTCTGCGCCACCTCTGG GGGCTCTGCTCTTTGGCTGCAGATGGAATCTGGAACCAAGAAAATCTGTTTGAAGGACTC GACCTCAGGAATCATGGACTGCAGAAGGCGGATGTGTCTGCTTTCCTGAGGATGAACCTG TTCCAAAAGGAAGTGGACTGCGAGAAGTTCTACAGCTTCATCCACATGACTTTCACAGGAG TTCTTTGCCGCCATGTACTACCTGCTGGAAGAGGAAAAGAGGAAGACGACGATGCTTCCCA GGGAGTCGTTTGAAGCTTCCAGCCGAGACGTGACAGTCTTCTGGAATACTATGGCAAA TTCGAAAAGGGGTATTTGATTTTTGTGTACGTTTCTCTTTGGCCTGGTAAACCAGGAGA GGACCTCCTACTTGGAAGAAGAAATTAAGTTGCAAGATCTCTCAGCAAAATCAGGCTGGAGC TGCTGAAATGGATTGAAGTGAAAGCCAAAGCTAAAAAGCTGCAGATCCAGCCAGCCAGCAG CTGGAATTGTTCTACTGTTGTACGAGATGCAGGAGGAGGACTTCGTGCAAAGGGCCATG GACTATTTCCCCAAGATTGAGATCAATCTCTCCACCAGAATGGACCACATGGTTTCTTCTCT TTTGCATTGAGAACTGTCATCGGGTGGAGTCACTGTCCCTGGGGTTTCTCCATAACATGCC CAAGGAGGAAGAGGAGGAGGAAAAGGAAGGCCGACACCTTGATATGGTGCAGTGTGTCC TCCCAAGCTCCTCTCATGTCTGCCTGTTCTCATGGGTTGGGGCGCTGTGGCCTCTCGCATGA GTGCTGCTTCGACATCTCCTTGGTCTCAGCAGCAACCAGAAGCTGGTGGAGCTGGACCT GAGTGACAACGCCCTCGGTGACTTCGGAATCAGACTTCTGTGTGGGACTGAAGCACCT GTTGTGCAATCTGAAGAAGCTCTGGTTGGTCAGCTGTGCCTCACATCAGCATGTTGTGAG GATCTTGCATCAGTATTGAGCACCAGCCATTCCCTGACCAGACTCTATGTGGGGGAGAAT GCCTTGGGAGACTCAGGAGTCGCAATTTTATGTGAAAAAGCCAAGAATCCACAGGTGTAAC CTGCAGAAACTGGGGTTGGTGAATTCTGGCCTTACGTACGTCTGTTGTTACAGCTTTGTCTT CGGTACTCAGCACTAATCAGAATCTCAGCACCTTTACCTGCGAGGCAACACTCTCGGAG ACAAGGGGATCAAACTACTCTGTGAGGGACTCTTGACCCCGACTGCAAGCTCAGGTGT TGGAATTAGACAACCTGCAACCTCAGCTCAGCTGCTGCTGGGATCTTCCACACTTCTGAC CTCCAGCCAGAGCCTGCGAAAGCTGAGCCTGGGCAACAATGACCTGGGCGACCTGGGGG TCATGATGTTCTGTGAAGTGTCTGAAACAGCAGAGCTGCCTCTGCAAGACCTGGGGTTGT CTGAAATGATTTTCAATTATGAGACAAAAAGTGCCTTAGAAACACTTCAAGCAAGAAAAG CCTGAGCTGACCGTCTGTTTGTAGCCTTCTTGGTGGAGTGGAAACGGGGCTGCCAGACG CCAGTGTCTCCGGTCCCTCCAGCTGGGGGCCCTCAGGTGGAGAGAGCTGCGATCCATCC AGGCCAAGACCACAGCTCTGTGATCCTTCCGGTGGAGTGTGCGAGAGAGAGCTTGGCA CGATGCCTTCTGTGAGAGCTTGGGCATCTCCTTTACGCCAGGCTGAGGAAGACACCAG GACAATGACAGCATCGGGTGTGTTGTATCACAGCGCCTCAGTTAGAGGATGTTCTCTCTT GGTGACCTCATGTAATTAGCTCATTCAATAAAGCACTTCTTTATTTT
30	SEQ ID NO: 535-537	
	SEQ ID NO: 538	Субстрат каспазы-1
		Asn-Glu-Ala-Tyr-Val-His-Asp-Ala-Pro-Val-Arg-Ser-Leu-Asn
35	SEQ ID NO: 539	Белок NLRP3, соответ- ствующий NM- 004895.1
40		MKMASTRCKLARYLEDLEDVLDLKKFKMHLEDYPPQKGIPLPRGQTEKADHVDLATLMIDF NGEEKAWAMAVWIFAAINRRDLYEKAKRDEPKWGSNDARVSNPTVICQEDSIEEEWMGLLE YLSRISICKMKDYRKKYRKYVRSRFQIEDRNARLGESVLNKRYSRLRLRIKEHRSQQUEREQ ELLAIGKTKTCESPVSPIKMELLFDPDDEHSEPVHTVVFQGAAGIGKTLARKMMLDWASGTL YQDRFDYLFYIHCREVSIVTQRSGLDLMSCCPDPNPIHKIVRKPSRILFLMDGFDELQGAFFD EHIGPLCTDWQKAERGDILLSSLIRKLLPEASLLITRPALEKLQHLLDHPRHVEILGFSEAK RKEYFFKYFSDEAQAARAAFSLIQENEVLFMTMCFIPLVCWIVCTGLKQQMESGKSLAQTSKTTT AVYVFFLSSLLQPRGGSQEHLCAHLWGLCSLAADGIWNQKILFEESDLRNHGLQKADVSAF LRMNLQKEVDCEKFYSFIHMTFQEFFAAMYILLEEEKEGRTNVPGSRLLKPSRDVTVLLEN YGFKEGYLIFVRFGLVNGERTSYLEKKLSCKISQOIRLELLKWIEVKA KAKKKLQIQPSQL ELFYCLYEMQEEDFVQRAMDYFPKIEINLSTRMDHVMVSSFCIENCHRVESLSLGLHNMPKEE EEEEKEGRHLDVMVQCVPSSSHAACSHGLVNSHLTSSFCRGLFSVLSTQSLSLTELDSLSDNSLGD PGRVLCETLQHPGCNIRRLWLGRCLSHCECFDISLVLSNQKIVELDLSDNALGDFGIRLL CVGLKHLNLNLKLLWLVSCCLTSACCQDLASVLSTSHSLTRLYVGENALGDSGVAILCEKAK NPQCNLQKLGLVNSGLTSVCCSALSSVLSTNQNLTHLYLRGNTLGDKGIKLLCEGLLHPDCKL QVLELDNCLNTSHCCWDLSTLLTSSQSLRKLSLGNNDLGDGLGVMVFCEVLKQQSCLLQNLG LSEMYFNYETKSALETQEEKPELTVVFEPSPW
	SEQ ID NO: 540	Ингибитор инфламма- сомы NLRP3
		GUGCAUUGAAGACAGGAUTT
45	SEQ ID NO: 541	
		GGCTGTAAACATTCGGAGATTG
	SEQ ID NO: 542	
		TCATCATTCCTCCGCTATCTTTC
	SEQ ID NO: 543	
		CCGTAAGAAGTACAGAAAGTA
	SEQ ID NO: 544	
		GAGACTCAGGAGTCGCAATTT

5	SEQ ID NO: 545		CCTCATGTAATTAGCTCATTC
	SEQ ID NO: 546		GTGGATCTAGCCACGCTAATG
	SEQ ID NO: 547		CCACAGTGTAACCTGCAGAAA
	SEQ ID NO: 548		CCAGCCAGAGTCTAACTGAAT
	SEQ ID NO: 549		GCGTTAGAAACACTTCAAGAA
10	SEQ ID NO: 550		GCTGGAATTGTTCTACTGTTT
	SEQ ID NO: 551		CCACATGACTTTCAGGAGTT
	SEQ ID NOs: 552-586	См. Таблицу 5B в описании	
15	SEQ ID NO: 587	Зрелая miR-9 (MIMAT0000441)	UCU UUG GUU AUC U AG CUG UAU GA
	SEQ ID NO: 588	hsa-miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA
	SEQ ID NO: 589	miR-223	TGGGGTATTTGACAACTGACA
	SEQ ID NO: 590	cbn-miR-233 MI0024890	UCGCCCCAUCCCGUUGUCCAAUUAUCCAAACAAGUGAUUAUUGAGCAUUGCGCAUG UGCGG
	SEQ ID NO: 591	cbr-miR-233 MI0000530	AAGCAUUUUUCUGUCCCGCGCAUCCCUUUGUCCAAUUAUCCAACAGUAGAAAGAUU AUUGAGCAAUGCGCAUGUGCGGGACAGAUUGAAUAGCUG
20	SEQ ID NO: 592	cel-miR-233 MI0000308	AUAUAGCAUCUUUCUGUCUCGCCCCAUCCCGUUGCUCCAAUUAUCCAACAAGUGAU UAUUGAGCAAUGCGCAUGUGCGGGAUAGACUGAUGGCUGC
	SEQ ID NO: 593	crm-miR-233 MI0011059	UGAAGCGUCUCUCUGUCCCGCUCAUCCUGUUGUCCAAUUAUCCAACAGCCCAGUGAU UAUUGAGCAAUGCGCAUGUGCGGGACAGAUUGUAUGCUGCCAU
	SEQ ID NO: 594	hsa-miR-22-5p MIMAT000449	AGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUA
25	SEQ ID NO: 595	hsa-miR-22 MI0000078	GGCUGAGCCGCAUAGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCCUGACCCAGCUAAAGCUG CCAGUUGAAGAACUGUUGCCCUCUGCC
	SEQ ID NO: 596	mmu-miR-33-5p или MIMAT0000667	GUGCAUUGUAGUUGCAUUGCA
	SEQ ID NO: 597	mmu-miR-33 MI0000707	CUGUGGUGCAUUGUAGUUGCAUUGCAUGUUCUGGCAUACCUGUGCAUUGUUUCCACA GUGCAUCACGG
30	SEQ ID NO: 598	AIM2 (NP_004824.1)	MESKYKEILLTGLDNITDEELDRFKFFLSDEFNIATGKLHTANRIQVATLMIQNAGAVSAVM KTIRIFQKLNLMYLLAKRLQEEKEKVDKQKSVTKPKPLSQAEMSPAASAAIRNDVAKQRAAP KVSPHVKPEQKQMVAAQESIREGFQKRCLPVMVLKAKKPFTFETQEGKQEMFHATVATEKE FFFVKVFNTLLKDKFIPKRIIARIYRHSGFLEVNSASRVLDAESDQKVNVLNIIRKAGETPKI NTLQTQPLGTIVNGLFVVQKVTEKKKNILFDLSDNTGKMEVLGVRNEDTMKCKEGDKVRLT FFTLKNGEKLQLTSGVHSTIKVIKAKKKT
	SEQ ID NO: 599		
35	SEQ ID NO: 600	Aim 2 человека (NM_004833.2)	ATAGACATTTTCTTCTGTGGCTGCTAGTGAGAACCCAAACCAGCTCAGCCAATTAGAGCT CCAGTTGTCACTCTACCCACACTGGGCCTGGGGGTGAAGGGAAGTGTATTATTAGGGGT CATGTGAAGCCGTCCAGAAGTGTGAGAGTCTTTGTAGCTTTGAAAGTCACTTAGGTTATTT GGGCATGCTCTCCTGAGTCTCTGCTAGTTAAGCTCTGTGAAAAGAAGGTGGCAGACCCG GTTTGCTGATCGCCCCAGGGATCAGGAGGCTGATCCCAAAGTTGTCAGATGGAGAGTAAA TACAAGGAGATACTCTTGCTAACAGGCCTGGATAACATCACTGATGAGGAAGTGGATAGG TTTAAGTTCTTTCTTTTACAGCAGTTTAAATATTGCCACAGGCAAACTACATACTGCAAAACA GAATACAAGTAGCTACCTTGATGATTCAAAATGCTGGGGCGGTGTCTGCACTGATGAAGA CCATTCGTATTTTTCAGAAGTTGAATTATATGCTTTTGGCAAAACGCTTTCAGGAGGAGAA GGAGAAAGTTGATAAGCAATACAAATCGGTAACAAAACCAAGCCACTAAGTCAAGCTG AAATGAGTCTCTGTCATCTGCAGCCATCAGAAATGATGTCGCAAAAGCAACGTGCTGCAC CAAAAGTCTCTCCTCATGTTAAGCCTGAACAGAAACAGATGGTGGCCAGCAGGAATCTA TCAGAGAAGGGTTTCAGAAGCGCTGTTTGCCAGTTATGGTACTGAAAGCAAAGAAGCCCT TCACGTTTGAGACCCAAGAAGGCAAGCAGGAGATGTTTCATGCTACAGTGGCTACAGAAA AGGAATTCCTTCTTTGTAAGTGTAAAAATACACTGCTGAAAGATAAATTCATTCCAAAGAG AATAATTATAATAGCAAGATATTATCGGCACAGTGGTTTCTTAGAGGTAATAGCGCCTC ACGTGTGTTAGATGCTGAATCTGACCAAAAGGTTAATGTCCTGCAATATTCAGAAA AGCTGGTGAAACCCCGAAGATCAACACGCTTCAAACTCAGCCCCCTTGAACAATTGTGAA TGTTTGTGTTGTAGTCCAGAAGGTAAACAGAAAAGAAGAAAAACATATTATTTGACCTAAG TGACAACACTGGGAAAATGGAAGTACTGGGGGTAGAAACGAGGACACAATGAAATGTA AGGAAGGAGATAAGGTTTCGACTTACATTCTTCACACTGTCAAAAAATGGAGAAAAACTA CAGCTGACATCTGGAGTTTATAGCACCATAAAGGTTATTAAGGCCAAAAAAAACATA GAGAAGTAAAAAGGACCAATTCAAGCCAACTGGTCTAAGCAGCATTTAATTGAAGAATA TGTGATACAGCCTCTTCAATCAGATTGTAAGTTACCTGAAAGCTGCAGTTTCACAGGCTCCT CTCTCCACCAAAATTAGGATAGAATAATTGCTGGATAAACAAATTTCAGAAATATCAACAGAT GATCACAATAAACATCTGTTTCTCATTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
40	SEQ ID NO: 600	Aim 2 человека (NM_004833.2)	
45	SEQ ID NO: 600	Aim 2 человека (NM_004833.2)	

5	SEQ ID NO: 601	Ингибитор инфламма- сомы AIM2	CCCGAAGATCAACACGCTTCA
	SEQ ID NO: 602	A151	TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG
	SEQ ID NO: 603	C151	TTCAAATTCAAATTCAAATTCAAA
	SEQ ID NO: 604		TTAGGG
	SEQ ID NO: 605-610	См. Таблицу 5С в описании	
10	SEQ ID NO: 611	NM_033292.3	ATACTTTCAGTTTCAGTCACACAAGAAGGGAGGAGAGAAAAGCCATGGCCGACAAGGTC CTGAAGGAGAAGAGAAAGCTGTTTATCCGTTCCATGGGTGAAGGTACAATAAATGGCTTA CTGGATGAATTATTACAGACAAGGGTGCTGAACAAGGAAGAGATGGAGAAAGTAAAACG TGAAAATGCTACAGTTATGGATAAGACCCGAGCTTTGATTGACTCCGTTATCCGAAAGG GGCACAGGCATGCCAAATTTGCATCACATACATTTGTGAAGAAGACAGTTACCTGGCAGG GACGCTGGGACTCTCAGCAGATCAAACATCTGGAAATTACCTTAATATGCAAGACTCTCA AGGAGTACTTTCTTCTTTCCAGCTCCTCAGGCAGTGCAGGACAACCCAGCTATGCCACA TCCTCAGGCTCAGAAGGGAATGTCAAGCTTTGCTCCCTAGAAGAAGCTCAAAGGATATGG AAACAAAAGTCGGCAGAGATTTATCCAATAATGGACAAGTCAAGCCGCACACGTCTTGCT CTCATTATCTGCAATGAAGAATTTGACAGTATTCCTAGAAGAAGTGGAGCTGAGGTTGAC ATCACAGGCATGACAATGCTGCTACAAAATCTGGGGTACAGCGTAGATGTGAAAAA TCTCACTGCTTCGGACATGACTACAGAGCTGGAGGCATTTGCACACCGCCAGAGCACAA GACCTCTGACAGCACGTTCTGGTGTTCATGTCTCATGGTATTCGGGAAGGCATTTGTGGG AAGAAACTCTGAGCAAGTCCAGATATACTACAACCTCAATGCAATCTTTAACATGTTG AATACCAAGAACTGCCAAGTTTGAAGGACAAACCGAAGGTGATCATCATCCAGGCCTG CCGTGGTGACAGCCCTGGTGTGGTGTGTTTAAAGATTAGTAGGAGTTTCTGGAAACCT ATCTTTACCAACTACAGAAGTTTGAAGGATGATGCTATTAAGAAAGCCCACATAGAGAA GGATTTTATCGCTTTCTGCTCTTCCACACCAGATAATGTTTCTTGAGACATCCACAATG GGCTCTGTTTTATTGGAAGACTCATTGAACATATGCAAGAATATGCCTGTTCTGTGATG TGGAGGAAATTTCCGCAAGGTTTCGATTTTCATTTGAGCAGCCAGATGGTAGAGCGCAGA TGCCCACTGAAAGAGTGACTTTGACAAGATGTTTCTACCTCTCCAGGACATTAAA ATAAGGAAACTGTATGAATGTCTGTGGGCAGGAAGTGAAGAGATCCTTCTGTAAAGGTTT TTGGAATTATGTCTGCTGAATAATAAATCTTTTGAATAATAAATCTGGTAGAAAAATG AAAAAAAAAAAAA
15			
20			
25			
25	SEQ ID NO: 612	NP_150634.1 белок каспазы-1 человека	MADKVLKEKRKLFIRSMGEGTINGLLDELLQTRVLNKEEMEKVKRENATVMDKTRALIDSVI PKGAQACQICITYICEEDSYLAGTLGLSADQTSNGYLNMQDSQGVLSFPAPQAVQDNPMPT SSGSEGNVKLCSLEEQRWQKSAEIYPIMDKSSRTRLALICNEEFDSIPRRTGAEVDITGMT MLLQNLGYSVDVKKNLTAASDMTTELEFAHRPEHKTSDSFTLVFMHSHGIREGICGKKHSEQV PDILQLNAIFNMLNTKNCPSLKDPKPVIIIQACRGDSPGVVWFKDSVGVSGNLSLPTTEEFEDD AIKKAHIEKDFIAFCSSTPDNVSWRHPTMGSVFGRLEHMQEYACSCDVEEIFRKVRFSEFPD GRAQMPTTERTVTLTRCFYLFPGH
30	SEQ ID NO: 613-619	См. Таблицу 5Е в описании	
	SEQ ID NO: 620-664	См. Таблицу 5F в описании	
	SEQ ID NO: 665	Ингибитор инфламма- сомы AIM2	
	SEQ ID NO: 666-803	См. Таблицу 5D в описании	
	SEQ ID NO: 803	Последовательность RBS	GCGCGCTCGCTCGCTC°
35	SEQ ID NO: 804	Последовательность TRS	GGTTGA
	SEQ ID NO: 805	Последовательность TRS	AGTT
	SEQ ID NO: 806	Последовательность TRS	GGTTGG
	SEQ ID NO: 807	Последовательность TRS	AGTTGG
	SEQ ID NO: 808	Последовательность TRS	AGTTGA
40	SEQ ID NO: 809	Другой мотив	RRTTRR
45	SEQ ID NO: 882	Белок ORF52 герпе- свируса, ассоцииро- ванного с саркомой Капоши	MAAPRGRPKKDLTMEDLTAKISQLTVENRELRLKALGSTADPRDRPLATEKEAQLTATVGAL SAAAAKKIEARVRTIFSKVVTKQVDDALKGLSLRIDVCMDSGGTAKPPPGANNRRRRGAST TRAGVDD
	SEQ ID NO: 883	Цитоплазматическая изоформа LANA (ORF73)	MAPPGMRLRSRSTGAPLTRGSCRKNRNSPERCDLGDDLHLQPRRKHVADSVGDGREGCPHTL PIPGSPTVFTSGLPAFVSSPTLPVAPIPSAPATPLPPPALLPPVTTSSSIPPSHPVSPGTTDTHSPS PALPPTQSPSSQRPPLSSPTGRPDSSPTMRPPPSQQTTPPHSPTTPPEPPSKSSPDSLAPSTLRSL RKRRLLSSPQGPSTLNPICQSPVSPRCDFANRSVYPPWATESPIYVGSSSDGDTPPRQPPTSPIS IGSSSPSEGSWGDDTAMIVLLAEIAEEASKNEKECSENNQAGEDNGDNEISKESQVDKDDND NKDDEEEQETDEEDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEEDDEED DEEDDDDEDNEDEEDDEEDDEEDKKEDEEDGGDGNKTLISQSSQQQEPQQQEPQQQEPQQQEPQ

[illegible]

5	SEQ ID NO: 910	AAB3 3' WT-ITR (ПРАВЫЙ)	ATACCTCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTATGCGCACTCGCTCGCTCGGTGGGGCCG GACGTGGAAACCCACGTCCGTCTGGCGACCTTTGGTCGCCAGGCCCCACCGAGCGAGCGA GTGCGCATAGAGGGAGTGGCCAA
	SEQ ID NO: 911	AAB4 5' WT-ITR (ЛЕ- ВЫЙ)	TTGGCCACTCCCTCTATGCGCGCTCGCTCACTCACTCGGCCCTGGAGACCAAAGGTCTCCA GACTGCCGGCCTCTGGCCGGCAGGGCCGAGTGAGTGAGCGAGCGCGCATAGAGGGAGTG GCCAACT
	SEQ ID NO: 912	AAB4 3' WT-ITR (ПРАВЫЙ)	AGTTGGCCACATTAGCTATGCGCGCTCGCTCACTCACTCGGCCCTGGAGACCAAAGGTCT CCAGACTGCCGGCCTCTGGCCGGCAGGGCCGAGTGAGTGAGCGAGCGCGCATAGAGGGA GTGGCCAA
	SEQ ID NO: 913	AAB5 5' WT-ITR (ЛЕ- ВЫЙ)	TCCCCCTGTCGCGTTCGCTCGCTCGCTGGCTCGTTTGGGGGGGCGACGGCCAGAGGGCC GTCGTCTGGCAGCTCTTTGAGCTGCCACCCCCCAAACGAGCCAGCGAGCGAGCGAACGC GACAGGGGGGAGAGTGCCACACTCTCAAGCAAGGGGGTTTGTAAAG
10	SEQ ID NO: 914	AAB5 3' WT-ITR (ПРАВЫЙ)	CTTACAAAACCCCTTGCTTGAGAGTGTGGCACTCTCCCCCTGTCGCGTTCGCTCGCTCG CTGGCTCGTTTGGGGGGTGGCAGCTCAAAGAGCTGCCAGACGAGGCCCTCTGGCCGTC GCCCCCAAACGAGCCAGCGAGCGAGCGAACGCGACAGGGGGGA
	SEQ ID NO: 915	AAB6 5' WT-ITR (ЛЕ- ВЫЙ)	TTGCCCCACTCCCTCTAATGCGCGCTCGCTCGCTCGGTGGGGCCTGCGGACCAAAGGTCCG CAGACGGCAGAGGTCTCTCTGCCGGCCCCACCGAGCGAGCGAGCGCGCATAGAGGGAG TGGGCAACTCCATCACTAGGGGTAT
	SEQ ID NO: 916	AAB6 3' WT-ITR (ПРАВЫЙ)	ATACCCCTAGTGATGGAGTTGCCCACTCCCTCTATGCGCGCTCGCTCGCTCGGTGGGGCCG GCAGAGGAGACCTCTGCCGTCTGCGGACCTTTGGTCCGAGGCCCCACCGAGCGAGCGAG CGCGCATAGAGGGAGTGGGCAA

15	Название	Последовательность	SEQ ID NO:
	ITR-18 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCGCAGCCCCGGGTTTCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTG CAGG	917
	ITR-19 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGC CTGCAGG	918
20	ITR-20 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG CAGCTGCCTGCAGG	919
	ITR-21 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCTTTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG	920
25	ITR-22 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACAAAGTCCGCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCG AGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG	921
	ITR-23 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGAAAATCGCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG	922
	ITR-24 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGAAACGCCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAGCTGCCTGCAGG	923
30	ITR-25 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCAAAGCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG CGCGCAGCTGCCTGCAGG	924
	ITR-26 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGTTTCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCG AGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG	925
35	ITR-27 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGTTTCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG	926
	ITR-28 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGTTTCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAGCTGCCTGCAGG	927
	ITR-29 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCTTTGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG CGCGCAGCTGCCTGCAGG	928
40	ITR-30 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCTTTGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGCTGCCTGCAGG	929
	ITR-31 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCTTTGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG CAGCTGCCTGCAGG	930
45	ITR-32 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCTTTGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCA GCTGCCTGCAGG	931
	ITR-49 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGC CTGCAGG	932
	ITR-50 правый	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC	933

	GCAGCTGCCTGCAGG	
ИТР-33 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAAACCCGGGCGTG CGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCT	934
ИТР-34 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGTGCGGCGACCTTTGGTTCGC CCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGG GGTTCCT	935
ИТР-35 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG TCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGG GGTTCCT	936
ИТР-36 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTT TGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCAT CACTAGGGGTTCT	937
ИТР-37 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCAAAGCCTCAGTGAGCGAGCGA GCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCT	938
ИТР-38 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG TCGGGCGACTTTGTGCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGG CCAACTCCATCACTAGGGGTTCT	939
ИТР-39 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG TCGGGCGATTTTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC AACTCCATCACTAGGGGTTCT	940
ИТР-40 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG TCGGGCGTTTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGTTCT	941
ИТР-41 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG TCGGGCTTTGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACT CCATCACTAGGGGTTCT	942
ИТР-42 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGAAACCCGGGCGTC GGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGG CCAACTCCATCACTAGGGGTTCT	943
ИТР-43 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGAAACCGGGCGTCGG GCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC AACTCCATCACTAGGGGTTCT	944
ИТР-44 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGAAACGGGCGTCGGGC GACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA CTCCATCACTAGGGGTTCT	945
ИТР-45 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCAAAGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACT CCATCACTAGGGGTTCT	946
ИТР-46 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCAAAGGCGTCGGGCGACC TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCC ATCACTAGGGGTTCT	947
ИТР-47 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCAAAGCGTCGGGCGACCTT TGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCAT CACTAGGGGTTCT	948
ИТР-48 левый	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGAAACGTCGGGCGACCTTTG GTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCA CTAGGGGTTCT	949
VH-02	MDWTWRILFLVAAATGAHS	950
VK-A26	MLPSQLIGFLLWVPASRG	951

Источники

1. Intracellular Nucleic Acid Detection in Autoimmunity. J.T. Crowl и др., Annu. Rev. Immunol. 2017, 35: 313-336
2. Innate Immune Recognition of DNA: a recent history. A. Dempsey и A.G. Bowie, Virology, Май 2015 г., 0: 146-152
3. Cutting Edge: Antimalarial Drugs Inhibit IFN- β Production through Blockade of Cyclic GMP-AMP Synthase-DNA Interaction. J. An и др., J. Immunol. 27 марта 2015 г.
4. Small molecule inhibition of cGAS reduces interferon expression in primary macrophages from autoimmune mice. J. Vincent и др., Nature Communications, 8:750
5. Discovery of PF-06928215 as a high affinity inhibitor of cGAS enabled by a novel fluorescence polarization assay. PLOS ONE. 21 сентября 2017 г.
6. The functional interactome of PYHIN immune regulators reveals IFIX is a sensor of viral DNA. B.A. Diner и др., Molecular Systems Biology, 2015, 11:787
7. Activation and Regulation of DNA-Driven Immune Responses. S.R. Paluden. Microbiology

and Molecular Biology Reviews. 2015. 79(2): 225

8. Viral Evasion of DNA-stimulated innate immune responses. M.H. Christnesen и S.R. Paluden. Cellular and Molecular Immunology. 2017. 14:4-13

9. Sequence-specific activation of the DNA sensor cGAS by Y-form DNA structures as found
5 in primary HIV-1 cDNA. A-M Herzner и др., 2015. Nature Immunology

10. RNA Polymerase III Detects Cytosolic DNA and Induces Type-I Interferons Through the RIG-I Pathway. Y-H Chiu и др. 2009. Cell. 138(3): 576-591

11. Mi-R-25/93 mediates hypoxia-induced immunosuppression by repressing cGAS. M.Z. Wu и др. 2017. Nat. Cell Biol. 19(10):1286-1296

10 12. Cytoplasmic isoforms of Kaposi sarcoma herpesvirus LANA recruit and antagonize the innate immune DNA sensor cGAS. Zhang G. и др., Proc Natl Acad Sci U S A., 23 февраля 2016 г.;113(8):E1034-43.

13. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus inhibitor of cGAS (KicGAS) Encoded by ORF52, is an Abundant Tegument protein and Is Required for Production of Infectious Progeny Viruses.
15 W. Li, и др., J. Virol. 2016, 90(11): 5329.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ДЖЕНЕРЕЙШЕН БИО КО.

<120> ДНК с замкнутыми концами (зкДНК) и применение в способах уменьшения
иммунного ответа, связанного с генной терапией или терапией
20 нуклеиновой кислотой

<130> 131698-03320

<140> PCT/US2020/015026

<141> 2020-01-24

<150> 62/857,542

25 <151> 2019-06-05

<150> 62/814,424

<151> 2019-03-06

<150> 62/814,414

<151> 2019-03-06

30 <150> 62/800,303

<151> 2019-02-01

<150> 62/800,285

<151> 2019-02-01

<150> 62/796,450

35 <151> 2019-01-24

<150> 62/796,417

<151> 2019-01-24

<160> 1220

<170> PatentIn version 3.5

40 <210> 1

<211> 141

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

45 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 1

aggaaccctt agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60

ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120

	gagcgcgcag ctgcctgcag g	141
	<210> 2	
	<211> 130	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 2	
10	aggaaccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg	60
	ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gcgccctcag tgagcgagcg agcgcgacg	120
	tcctgcagg	130
	<210> 3	
	<211> 1923	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 3	
20	tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta	60
	ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc	120
	aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagttat taatagtaat caattacggg	180
	gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc	240
	gcctggctga ccgcccacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat	300
	agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc	360
25	ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaaagtcg cccctattg acgtcaatga	420
	cggtaaatgg ccgcctggc attatgcca gtacatgacc ttacgggact ttcctacttg	480
	gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggc gaggtgagcc ccacgttctg	540
	cttcaactct cccatctccc cccctcccc acccccaatt ttgtatttat ttatttttta	600
	attattttgt gcagcgatgg gggcgggggg gggggggggg cgcgcgccag gcggggcggg	660
30	gcggggcgag gggcgggggc gggcgaggcg gagaggtgcg gcggcgacca atcagagcgg	720
	cgcgctccga aagtttcctt ttatggcgag gcggcgggcg cgcgggccct ataaaaagcg	780
	aagcgcgcg cgggcgggag tcgctgcgac gctgccttcg ccccgtgccc cgctccgccc	840
	ccgcctcgcg ccgcccggcc cggtcttgac tgaccgcgtt actcccacag gtgagcgggc	900
	gggacggccc ttctcctccg ggctgtaatt agcgcttggg ttaatgacgg cttgtttctt	960
35	ttctgtggct gcgtgaaagc cttgaggggc tccgggaggg ccctttgtgc gggggggagc	1020
	ggctcggggg gtgcgtgctg gtgtgtgtgc gtggggagcg ccgcgtgcg cccgcgtgc	1080
	ccggcggtcg tgagcgctgc gggcgcgcg cggggctttg tgcgctccgc agtgtgcgcg	1140
	aggggagcgc ggccgggggc ggtgccccgc ggtgcggggg gggctgcgag gggaacaaag	1200
	gctgcgtgcg ggggtgtgtc gtgggggggt gagcaggggg tgtgggcgcg gcggtcgggc	1260
40	tgtaaccccc ccctgcaccc ccctccccga gttgctgagc acggcccggc ttcgggtgcg	1320
	gggctccgta cggggcggtg cgcggggctc gccgtgccgg gcgggggggtg gcggcaggtg	1380
	gggggtgccg gcggggcggg gccgcctcgg gccggggagg gctcggggga ggggcgcggc	1440
	ggcccccgga gcgcggcggt ctgtcgaggg gcggcgagcc gcagccattg ctttttatgg	1500
	taatcgtgcg agagggcgca gggacttcct ttgtcccaa tctgtgcgga gccgaaatct	1560
45	gggaggcgcc gccgcacccc ctctagcggg cgcggggcca agcgggtgcg gccggcagg	1620
	aaggaaatgg gcggggaggg ccttcgtgcg tcgccgcgcc gccgtcccct tctccctctc	1680
	cagcctcggg gctgtccgcg gggggacggc tgccctcggg ggggacgggg cagggcgggg	1740
	ttcggcttct ggcggtgtgac cggcggctct agagcctctg ctaaccatgt tttagccttc	1800

	ttctttttcc	tacagctcct	gggcaacgtg	ctgggtattg	tgctgtctca	tcatttgctg	1860
	acagaattcc	tcgaagatcc	gaaggggttc	aagcttggca	ttccggtact	gttggttaaag	1920
	cca						1923
	<210>	4					
5	<211>	1272					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
10	<400>	4					
	aggctcagag	gcacacagga	gtttctgggc	tcaccctgcc	cccttccaac	ccctcagttc	60
	ccatcctcca	gcagctgttt	gtgtgctgcc	tctgaagtcc	acactgaaca	aacttcagcc	120
	tactcatgtc	cctaaaatgg	gcaaacattg	caagcagcaa	acagcaaaca	cacagccctc	180
	cctgcctgct	gaccttgag	ctggggcaga	ggtcagagac	ctctctgggc	ccatgccacc	240
15	tccaacatcc	actcgacccc	ttggaatttc	ggtggagagg	agcagagggt	gtcctggcgt	300
	ggtttaggta	gtgtgagagg	gtccgggttc	aaaaccactt	gctgggtggg	gagtcgtcag	360
	taagtggcta	tgccccgacc	ccgaagcctg	tttccccatc	tgtacaatgg	aaatgataaa	420
	gacgcccata	tgatagggtt	tttgtggcaa	ataaacattt	ggtttttttg	ttttgttttg	480
	ttttgttttt	tgagatggag	gtttgctctg	tcgcccaggc	tggagtgcag	tgacacaatc	540
20	tcatctcacc	acaaccttcc	cctgcctcag	cctcccaagt	agctgggatt	acaagcatgt	600
	gccaccacac	ctggctaatt	ttctattttt	agtagagacg	ggtttctcca	tgttggtcag	660
	cctcagcctc	ccaagtaact	gggattacag	gcctgtgcc	ccacaccg	ctaatttttt	720
	ctatttttga	cagggacggg	gtttcaccat	gttggtcagg	ctggctctaga	ggtaccggat	780
	cttgctacca	gtggaacagc	cactaaggat	tctgcagtga	gagcagagg	ccagctaagt	840
25	ggtactctcc	cagagactgt	ctgactcacg	ccaccccctc	caccttgga	acaggacgct	900
	gtggtttctg	agccagggtac	aatgactcct	ttcggtaagt	gcagtggaa	ctgtacactg	960
	cccaggcaaa	gcgtccgggc	agcgtaggcg	ggcgactcag	atcccagcca	gtggacttag	1020
	cccctgtttg	ctcctccgat	aactgggggtg	accttggtta	atattcacca	gcagcctccc	1080
	ccgttgcccc	tctggatcca	ctgcttaaat	acggacgagg	acagggccct	gtctcctcag	1140
30	cttcaggcac	caccactgac	ctgggacagt	gaatccggac	tctaaggtaa	atataaaatt	1200
	tttaagtgt	taatgtgtta	aactactgat	tctaattgtt	tctctctttt	agattccaac	1260
	ctttggaact	ga					1272
	<210>	5					
	<211>	547					
35	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
	<400>	5					
40	ccctaaaatg	ggcaaacatt	gcaagcagca	aacagcaaac	acacagccct	ccctgcctgc	60
	tgaccttgga	gctggggcag	aggtcagaga	cctctctggg	cccattgccac	ctccaacatc	120
	cactcgaccc	cttggaattt	ttcgggtggag	aggagcagag	gttgtcctgg	cgtgggttag	180
	gtagtgtgag	aggggaatga	ctcctttcgg	taagtgcagt	ggaagctgta	cactgcccag	240
	gcaaaagcgt	cgggcagcgt	aggcgggcga	ctcagatccc	agccagtgga	cttagccctc	300
45	gtttgctcct	ccgataactg	gggtgacctt	ggttaatat	caccagcagc	ctccccggtt	360
	gccccctctg	atccactgct	taaatacgg	cgaggacagg	gccctgtctc	ctcagcttca	420
	ggcaccacca	ctgacctggg	acagtgaatc	cggactctaa	ggtaaatata	aaatttttaa	480
	gtgtataatg	tgttaaacta	ctgattctaa	ttgtttctct	cttttagatt	ccaacctttg	540

	gaactga	
	<210> 6	
	<211> 1179	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 6	
10	ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgccca cagtccccga gaagttgggg	60
	ggaggggtcg gcaattgaac cgggtgcctag agaaggtggc gcggggtaaa ctgggaaagt	120
	gatgtcgtgt actggctccg cctttttccc gaggggtggg gagaaccgta tataagtgca	180
	gtagtgcg ccg tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg ccagaacaca ggtaagtgcc	240
	gtgtgtgggt cccgcggggc tggcctcttt acgggttatg gcccttgctg gccttgaaatt	300
	acttccacct ggctgcagta cgtgattctt gatcccgagc ttcgggttg aagtgggtgg	360
15	gagagttcga ggccttgctg ttaaggagcc ccttcgcctc gtgcttgagt tgaggcctgg	420
	cctgggcgct ggggccgccc cgtgcgaatc tgggtggcacc ttcgcgcctg tctcgtctgt	480
	ttcgataagt ctctagccat ttaaaatttt tgatgacctg ctgcgacgct ttttttctgg	540
	caagatagtc ttgtaaattg gggccaagat ctgcacactg gtatttcggt ttttggggcc	600
	gcggggcgccg acggggcccg tgcgtcccag cgcacatgtt cggcgaggcg gggcctgcga	660
20	gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg gccggcctgc tctggtgcct	720
	ggtctcgcgc cgccgtgtat cgccccgccc tgggcggcaa ggctggcccg gtcggcacca	780
	gttgctgtag cggaagatg gccgcttccc ggccctgctg caggagctc aaaatggagg	840
	acgcggcgct cgggagagcg ggcgggtgag tcacccacac aaaggaaaag ggcctttccg	900
	tcctcagccg tcgcttcatg tgactccacg gactaccggg cgccgtccag gcacctcgat	960
25	tagttctcga gcttttgtag tacgtcgtct ttaggttggg gggaggggtt ttatgcgatg	1020
	gagtttcccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc cagcttggca cttgatgtaa	1080
	ttctccttgg aatttgcctt ttttgagttt ggatcttggc tcattctcaa gcctcagaca	1140
	gtggttcaaa gtttttttct tccatttcag gtgtcgtga	1179
	<210> 7	
30	<211> 8	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
35	олигонуклеотид	
	<400> 7	
	gtttaaac	8
	<210> 8	
	<211> 581	
40	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 8	
45	gagcatctta ccgccattta ttcccatatt tgttctgttt ttcttgattt gggatacat	60
	ttaaattgta ataaaacaaa atgggtggggc aatcatttac atttttaggg atatgtaatt	120
	actagtccag gtgtattgcc acaagacaaa catgttaaga aactttcccg ttatttacgc	180
	tctgttcctg ttaatcaacc tctggattac aaaatttgtg aaagattgac tgatattctt	240

	aactatgttg ctcccttttac gctgtgtgga tatgctgctt tatagcctct gtatctagct	300
	attgcttccc gtacggcttt cgttttctcc tccttgata aatcctggtt gctgtctctt	360
	ttagaggagt tgtggcccgt tgtccgtcaa cgtggcggtg tgtgctctgt gtttgctgac	420
	gcaacccccca ctggctgggg cattgccacc acctgtcaac tcctttctgg gactttcgct	480
5	ttccccctcc cgatcgccac ggcagaactc atcgccgcct gccttgcccg ctgctggaca	540
	ggggctagggt tgctgggcac tgataattcc gtggtgttgt c	581
	<210> 9	
	<211> 225	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 9	
	tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt ccttgaccct	60
15	ggaagggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaaatgag gaaattgcat cgcattgtct	120
	gagtaggtgt cattctattc tggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg	180
	ggaagacaat agcaggcatg ctgggggatgc ggtgggctct atggc	225
	<210> 10	
	<211> 213	
20	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 10	
25	taagatacat tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta	60
	tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag	120
	ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt ttcagggtca gggggagggtg tgggaggttt	180
	tttaaagcaa gtaaaacctc taaaaatgtg gta	213
	<210> 11	
30	<211> 1386	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
35	<400> 11	
	atgcagcgcg tgaacatgat catggccgag agccccggcc tgatcaccat ctgcctgctg	60
	ggctacctgc tgagcgccga gtgcaccgtg ttcctggacc acgagaacgc caacaagatc	120
	ctgaaccgcc ccaagcgcta caacagcggc aagctggagg agttcgtgca gggcaacctg	180
	gagcgcgagt gcatggagga gaagtgcagc ttcgaggagg cccgcgaggt gttcgagaac	240
40	accgagcgca ccaccgagtt ctggaagcag tacgtggacg gcgaccagtg cgagagcaac	300
	ccctgcctga acggcggcag ctgcaaggac gacatcaaca gctacgagtg ctggtgcccc	360
	ttcggcttcg agggcaagaa ctgcgagctg gacgtgacct gcaacatcaa gaacggccgc	420
	tgcgagcagt tctgcaagaa cagcgccgac aacaagggtg tgtgcagctg caccgagggc	480
	taccgcctgg ccgagaacca gaagagctgc gagccccgcc tgcccttccc ctgcggcagg	540
45	gtgagcgtga gccagaccag caagctgacc cgcgccgagg cctgtgtccc cgacgtggac	600
	tacgtgaaca gcaccgaggc cgagaccatc ctggacaaca tcaccagag caccagagc	660
	ttcaacgact tcacccgct ggtgggcggc gaggacgcca agccccgcca gttcccctgg	720
	cagggtggtgc tgaacggcaa ggtggacgcc ttctgcggcg gcagcatcgt gaacgagaag	780

	tggatcgtga	ccgccgcca	ctgctggag	accggcgtga	agatcaccgt	ggtggccggc	840
	gagcacaaca	tcgaggagac	cgagcacacc	gagcagaagc	gcaacgtgat	ccgcatcatc	900
	ccccaccaca	actacaacgc	cgccatcaac	aagtacaacc	acgacatcgc	cctgctggag	960
	ctggacgagc	ccctggtgct	gaacagctac	gtgaccccca	tctgcatcgc	cgacaaggag	1020
5	tacaccaaca	tcttcctgaa	gttcggcagc	ggctacgtga	gcggtgggg	ccgctgttc	1080
	cacaagggcc	gcagcgccct	ggtgctgcag	tacctgcgcg	tgcccctggt	ggaccgcgcc	1140
	acctgcctgc	gcagcaccaa	gttcaccatc	tacaacaaca	tggttctgcg	cggttccac	1200
	gagggcgga	gggacagctg	ccaggcgac	agcggcggcc	cccacgtgac	cgaggtggag	1260
	ggcaccagct	tcctgaccgg	catcatcagc	tggggcgagg	agtgcgcat	gaagggaag	1320
10	tacggcatct	acaccaaggt	gagccgctac	gtgaactgga	tcaaggagaa	gaccaagctg	1380
	acctaa						1386
	<210>	12					
	<211>	1386					
	<212>	ДНК					
15	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
	<400>	12					
	atgcagcgcg	tgaacatgat	catggccgag	agccccggcc	tgatcaccat	ctgcctgctg	60
20	ggctacctgc	tgagcgccga	gtgcaccgtg	ttcctggacc	acgagaacgc	caacaagatc	120
	ctgaaccgcc	ccaagcgcta	caacagcggc	aagctggagg	agttcgtgca	gggcaacctg	180
	gagcgcgagt	gcatggagga	gaagtgcagc	ttcgaggagg	cccgcgaggt	gttcgagaac	240
	accgagcgca	ccaccgagtt	ctggaagcag	tacgtggacg	gcgaccagtg	cgagagcaac	300
	ccctgcctga	acggcgggcag	ctgcaaggac	gacatcaaca	gctacgagtg	ctggtgcccc	360
25	ttcggcttcg	agggcaagaa	ctgcgagctg	gacgtgacct	gcaacatcaa	gaacggccgc	420
	tgcgagcagt	tctgcaagaa	cagcgccgac	aacaagggtg	tgtgcagctg	caccgagggc	480
	taccgcctgg	ccgagaacca	gaagagctgc	gagcccgcg	tgcccttccc	ctgcggcagg	540
	gtgagcgtga	gccagaccag	caagctgacc	cgcgccgagg	ccgtgttccc	cgacgtggac	600
	tacgtgaaca	gcaccgaggc	cgagaccatc	ctggacaaca	tcaccagag	caccagagc	660
30	ttcaacgact	tcaccgcgct	ggtgggcggc	gaggacgcca	agcccggcca	gttcccctgg	720
	caggtggtgc	tgaacggcaa	ggtggacgcc	ttctgcggcg	gcagcatcgt	gaacgagaag	780
	tggatcgtga	ccgccgcca	ctgctggag	accggcgtga	agatcaccgt	ggtggccggc	840
	gagcacaaca	tcgaggagac	cgagcacacc	gagcagaagc	gcaacgtgat	ccgcatcatc	900
	ccccaccaca	actacaacgc	cgccatcaac	aagtacaacc	acgacatcgc	cctgctggag	960
35	ctggacgagc	ccctggtgct	gaacagctac	gtgaccccca	tctgcatcgc	cgacaaggag	1020
	tacaccaaca	tcttcctgaa	gttcggcagc	ggctacgtga	gcggtgggg	ccgctgttc	1080
	cacaagggcc	gcagcgccct	ggtgctgcag	tacctgcgcg	tgcccctggt	ggaccgcgcc	1140
	acctgcctgc	tgagcaccaa	gttcaccatc	tacaacaaca	tggttctgcg	cggttccac	1200
	gagggcgga	gggacagctg	ccaggcgac	agcggcggcc	cccacgtgac	cgaggtggag	1260
40	ggcaccagct	tcctgaccgg	catcatcagc	tggggcgagg	agtgcgcat	gaagggaag	1320
	tacggcatct	acaccaaggt	gagccgctac	gtgaactgga	tcaaggagaa	gaccaagctg	1380
	acctaa						1386
	<210>	13					
	<211>	1876					
45	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					

<400> 13

	cgcagccacc	atggcggggt	tttacgagat	tgtgattaag	gtccccagcg	accttgacgg	60
	gcattctgccc	ggcattttctg	acagctttgt	gaactgggtg	gccgagaagg	aatgggagtt	120
	gccgccagat	tctgacatgg	atctgaatct	gattgagcag	gcaccctga	ccgtggccga	180
5	gaagctgcag	cgcgactttc	tgacggaatg	gcgccgtgtg	agtaaggccc	cggaggccct	240
	tttctttgtg	caatttgaga	agggagagag	ctacttccac	atgcacgtgc	tcgtggaaac	300
	caccgggggtg	aaatccatgg	ttttgggacg	tttcctgagt	cagattcgcg	aaaaactgat	360
	tcagagaatt	taccgcggga	tcgagccgac	tttgccaaac	tggttcgcg	tcacaaagac	420
	cagaaatggc	gccggaggcg	ggaacaagg	ggtggatgag	tgctacatcc	ccaattactt	480
10	gtccccaaa	acccagcctg	agctccagt	ggcgtggact	aatatggaac	agtatttaag	540
	cgcctgtttg	aatctcacgg	agcgtaaacg	gttgggtggc	cagcatctga	cgcacgtgtc	600
	gcagacgcag	gagcagaaca	aagagaatca	gaatcccaat	tctgatgcgc	cggatgatcag	660
	atcaaaaact	tcagccaggt	acatggagct	ggtcgggtgg	ctcgtggaca	aggggattac	720
	ctcggagaag	cagtggatcc	aggaggacca	ggcctcatat	atctccttca	atgcggcctc	780
15	caactcgcg	tcccaaatca	aggctgcctt	ggacaatg	ggaaagatta	tgagcctgac	840
	taaaaccgcc	cccgaactac	tggtgggcca	gcagcccgtg	gaggacattt	ccagcaatcg	900
	gatttataaa	attttggaac	taaacgggta	cgatcccca	tatgcggctt	ccgtctttct	960
	gggatgggccc	acgaaaaagt	tcggcaagag	gaacaccatc	tggctgtttg	ggcctgcaac	1020
	taccgggaag	accaacatcg	cggaggccat	agccacact	gtgcccttct	acgggtgcgt	1080
20	aaactggacc	aatgagaact	ttcccttcaa	cgactgtgtc	gacaagatgg	tgatctgggtg	1140
	ggaggagggg	aagatgaccg	ccaaggctcg	ggagtcggcc	aaagccattc	tcggaggaag	1200
	caaggtgcgc	gtggaccaga	aatgcaagtc	ctcggcccag	atagaccga	ctcccgtgat	1260
	cgtcacctcc	aacaccaaca	tgtgcgccgt	gattgacggg	aactcaacga	ccttcgaaca	1320
	ccagcagccg	ttgcaagacc	ggatgttcaa	atttgaaact	acccgccgtc	tggtatcatga	1380
25	ctttgggaag	gtcaccaagc	aggaagtcaa	agactttttc	cgggtgggcaa	aggatcacgt	1440
	ggttgaggtg	gagcatgaat	tctacgtcaa	aaaggggtgga	gccaagaaaa	gacccgcccc	1500
	cagtgcgcga	gatataagt	agcccaaacg	ggtgcgcgag	tcagttgcgc	agccatcgac	1560
	gtcagacgcg	gaagcttcga	tcaactacgc	agacaggtag	caaaacaaat	gttctcgtca	1620
	cgtgggcatg	aatctgatgc	tgtttccctg	cagacaatgc	gagagaatga	atcagaattc	1680
30	aaatatctgc	ttcactcacg	gacagaaaaga	ctgttttagag	tgctttcccg	tgtcagaatc	1740
	tcaaccgcgt	tctgtcgtca	aaaaggcgta	tcagaaactg	tgctacattc	atcatatcat	1800
	gggaaagggtg	ccagacgctt	gcactgcctg	cgatctgggtc	aatgtggatt	tggtgactg	1860
	catctttgaa	caataa					1876

<210> 14

35 <211> 1194

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

40 <400> 14

	atggagctgg	tcgggtggct	cgtggacaag	gggattacct	cggagaagca	gtggatccag	60
	gaggaccagg	cctcatatcat	ctccttcaat	gcggcctcca	actcgcggtc	ccaaatcaag	120
	gctgccttgg	acaatgcggg	aaagattatg	agcctgacta	aaaccgcccc	cgactacctg	180
	gtggggccagc	agcccggtgga	ggacatttcc	agcaatcgga	tttataaaaat	tttggaaacta	240
45	aacgggtacg	atccccaata	tgccggcttcc	gtctttcttg	gatggggccac	gaaaaagttc	300
	ggcaagagga	acaccatctg	gctgtttggg	cctgcaacta	ccgggaagac	caacatcgcg	360
	gaggccatag	cccacactgt	gcccttctac	gggtgcgtaa	actggacca	tgagaacttt	420
	cccttcaacg	actgtgtcga	caagatgggtg	atctgggtggg	aggaggggaa	gatgaccgcc	480

	aaggtcgtgg agtcggccaa agccattctc ggaggaagca aggtgcgcggt ggaccagaaa	540
	tgcaagtcct cggcccagat agacccgact cccgtgatcg tcacctcaa caccaacatg	600
	tgcgcgtga ttgacgggaa ctcaacgacc ttcgaacacc agcagccggt gcaagaccgg	660
	atgttcaaat ttgaactcac ccgccgtctg gatcatgact ttgggaaggt caccaagcag	720
5	gaagtcaaag actttttccg gtgggcaaag gatcacgtgg ttgaggtgga gcatgaattc	780
	tacgtcaaaa aggggtggagc caagaaaaga cccgccccca gtgacgcaga tataagttag	840
	cccaaaccggg tgcgcgagtc agttgcgag ccacgcagc cagacgcgga agcttcgac	900
	aactacgcag accgctacca aaacaaatgt tctcgtcacg tgggcatgaa tctgatgctg	960
	tttccctgca gacaatgcga gagaatgaat cagaattcaa atatctgctt cactcacgga	1020
10	cagaaagact gtttagagtg ctttcccgtg tcagaatctc aaccggtttc tgtcgtcaaa	1080
	aaggcgtatc agaaactgtg ctacattcat catatcatgg gaaaggtgcc agacgcttgc	1140
	actgcctgcg atctggtcaa tgtggatttg gatgactgca tctttgaaca ataa	1194
	<210> 15	
	<211> 141	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 15	
20	aataaacgat aacgcccgttg gtggcgtgag gcatgtaaaa ggttacatca ttatcttggt	60
	cgccatccgg ttggtataaa tagacgttca tgttggtttt tgtttcagtt gcaagttggc	120
	tgcggcgcgc gcagcacctt t	141
	<210> 16	
	<211> 556	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 16	
30	ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac acacagccct ccctgcctgc	60
	tgaccttgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggg cccatgccac ctccaacatc	120
	cactcgaccc cttggaattt cggtagagag gagcagaggt tgtcctggcg tggtttaggt	180
	agtgtgagag gggaatgact cctttcggta agtgacgtgg aagctgtaca ctgccaggc	240
	aaagcgtccg ggcagcgtag gcgggcgact cagatcccag ccagtggact tagcccctgt	300
35	ttgctcctcc gataactggg gtgaccttgg ttaaatattca ccagcagcct cccccgttgc	360
	ccctctggat ccactgctta aatacggacg aggacactcg agggccctgt ctctcagct	420
	tcaggcacca ccactgacct gggacagtga atccggacat cgattctaag gtaaatataa	480
	aatttttaag tgtataattt gttaaaactac tgattctaat tgtttctctc ttttagattc	540
	caacctttgg aactga	556
40	<210> 17	
	<211> 80	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
45	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 17	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggag accaaaaggtc gcccgacgcc cgggaggcct	60

cagtgagcga gcgagcgcgс
 <210> 18
 <211> 241
 <212> ДНК
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 18
 gagggcctat ttcccatgat tccttcatat ttgcatatac gatacaaggc tgtagagag 60
 10 ataattggaa ttaatttgac tgtaaacaca aagatattag tacaaaatac gtgacgtaga 120
 aagtaataat ttcttgggta gtttgcagtt ttaaaattat gttttaaaat ggactatcat 180
 atgcttaccg taacttgaaa gtatttcgat ttcttggcctt tatatatctt gtggaaagga 240
 с 241
 <210> 19
 15 <211> 215
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 20 <400> 19
 gaacgctgac gtcatcaacc cgctccaagg aatcgcgggc ccagtgtcac taggcgggaa 60
 сaccagcgс gсgtgсgсcc tggcaggaag atggctgtga gggacagggg agtggcgсcc 120
 tgcaatatatt gcatgtcgct atgtgttctg ggaaatcacc ataaacgtga aatgtctttg 180
 gatttgggaa tcgtataaga actgtatgag accac 215
 25 <210> 20
 <211> 150
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 20
 ataaacgata acgccgttgg tggcgtgagg catgtaaaag gttacatcat tatcttgttc 60
 gccatccggt tgggtataaat agacgttcac gttgggtttt gtttcagttg caagttggct 120
 gcggcgсgсgс cagcaccttt gcggccatct 150
 35 <210> 21
 <400> 21
 000
 <210> 22
 <400> 22
 40 000
 <210> 23
 <400> 23
 000
 <210> 24
 45 <400> 24
 000
 <210> 25
 <400> 25

	000
	<210> 26
	<400> 26
	000
5	<210> 27
	<400> 27
	000
	<210> 28
	<400> 28
10	000
	<210> 29
	<400> 29
	000
	<210> 30
15	<400> 30
	000
	<210> 31
	<400> 31
	000
20	<210> 32
	<400> 32
	000
	<210> 33
	<400> 33
25	000
	<210> 34
	<400> 34
	000
	<210> 35
30	<400> 35
	000
	<210> 36
	<400> 36
	000
35	<210> 37
	<400> 37
	000
	<210> 38
	<400> 38
40	000
	<210> 39
	<211> 16
	<212> ДНК
	<213> Искусственная последовательность
45	<220>
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
	олигонуклеотид
	<400> 39

gcgcgcctcgc tcgctc

<210> 40

<400> 40

000

5 <210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<400> 42

10 000

<210> 43

<400> 43

000

<210> 44

15 <400> 44

000

<210> 45

<400> 45

000

20 <210> 46

<400> 46

000

<210> 47

<400> 47

25 000

<210> 48

<400> 48

000

<210> 49

30 <400> 49

000

<210> 50

<400> 50

000

35 <210> 51

<211> 141

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 51

cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccggggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc t 141

45 <210> 52

<211> 130

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 52

	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcgctcg ggcgaccttt	60
5	ggtcgccccg cctcagtgag cgagcgagcg cgagagagg gagtggccaa ctccatcact	120
	aggggttcct	130

<210> 53

<211> 3123

<212> ДНК

10 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 53

	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggcgctgcc	60
15	ccggcgccctc agtgagcgag cgagcgcgca gagaggaggt ggccaactcc atcactaggg	120
	gttcctgaac agagaaacag gagaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc	180
	ctgccccggc tcagggccaa gaacagttgg aacagcagaa tatgggccaa acaggatata	240
	tgtggttaagc agttcctgcc ccggctcagg gccaaagaaca gatggtcccc agatgcggtc	300
	ccggccctcag cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa	360
20	atgaccctgt gccttatattg aactaaccba tcagttcgct tctcgcttct gttcgcgcgc	420
	ttctgctccc cgagctctat ataagcagag ctcgtttagt gaaccgtcag atcgcttgga	480
	gacgccatcc acgctgtttt gacttccata gaaggccgcc accatggaag acgcaaaaaa	540
	cataaagaaa ggcccggcgc cattctatcc gctggaagat ggaaccgctg gagagcaact	600
	gcataagggt atgaagagat acgcccgtgt tcctggaaca attgctttta cagatgcaca	660
25	tatcgagggtg gacatcactt acgctgagta cttcgaaatg tccgttcggt tggcagaagc	720
	tatgaaacga tatgggctga atacaaatca cagaatcgtc gtatgcagtg aaaactctct	780
	tcaattcttt atgccgggtgt tgggcgcggt atttatcgga gttgcagttg cggccgcgaa	840
	cgacatttat aatgaacgtg aattgctcaa cagtatgggc atttcgcagc ctaccgtggt	900
	gttcgtttcc aaaaaggggt tgcaaaaaat tttgaacgtg caaaaaaagc tcccaatcat	960
30	ccaaaaaatt attatcatgg attctaaaac ggattaccag ggatttcagt cgatgtacac	1020
	gttcgtcaca tctcatctac ctcccggttt taatgaatac gattttgtgc cagagtcctt	1080
	cgatagggac aagacaattg cactgatcat gaactcctct ggatctactg gtctgcctaa	1140
	aggtgtcgct ctgcctcata gaactgcctg cgtgagattc tcgcatgcca gagatcctat	1200
	ttttggcaat caaatcattc cggatactgc gatttttaagt gttgttccat tccatcacgg	1260
35	ttttggaatg ttactacac tcggatatatt gatatgtgga tttcgagtcg tcttaatgta	1320
	tagatttgaa gaagagctgt ttctgaggag ctttcaggat tacaagattc aaagtgcgct	1380
	gctggtgcca accctattct cttctctcgc caaaagcact ctgattgaca aatacgattt	1440
	atctaattta cacgaaattg cttctggtgg cgctcccctc tctaaggaag tcggggaagc	1500
	gggttgccaag aggttccatc tgccagggtat caggcaagga tatgggctca ctgagactac	1560
40	atcagctatt ctgattacac ccgaggggga tgataaaccg ggcgcggtcg gtaaagttgt	1620
	tccatttttt gaagcgaagg ttgtggatct ggataccggg aaaacgctgg gcgttaatca	1680
	aagaggcgaa ctgtgtgtga gaggtcctat gattatgtcc gggtatgtaa acaatccgga	1740
	agcgaccaac gccttgattg acaaggatgg atggctacat tctggagaca tagcttactg	1800
	ggacgaagac gaacacttct tcatcggtga ccgcctgaag tctctgatta agtaciaaagg	1860
45	ctatcagggtg gctcccgtg aattggaatc catcttgctc caacacccca acatcttcga	1920
	cgcagggtgt gcagggtctt ccgacgatga cgccggtgaa cttcccgcgg ccgttggtgt	1980
	tttgagacac ggaaagacga tgacggaaaa agagatcgtg gattacgtcg ccagtcaagt	2040
	aacaaccgcg aaaaagttgc gcggaggagt tgtgtttgtg gacgaagtac cgaaaggctc	2100

	taccggaaaa	ctcgacgcaa	gaaaaaatcag	agagatcctc	ataaaggcca	agaagggcgg	2160
	aaagatcgcc	gtgtaagagc	atcttaccgc	catttattcc	catatttggt	ctgtttttct	2220
	tgatttggt	atacatTTaa	atgttaataa	aacaaaatgg	tggggcaatc	atttacattt	2280
	ttagggatat	gtaattacta	gttcaggtgt	attgccacaa	gacaaacatg	ttaagaaact	2340
5	ttcccgttat	ttacgctctg	ttcctgttaa	tcaacctctg	gattacaaaa	tttgtgaaag	2400
	attgactgat	attcttaact	atgttgctcc	ttttacgctg	tgtggatatg	ctgctttata	2460
	gcctctgtat	ctagctattg	cttcccgtac	ggctttcggt	ttctcctcct	tgtataaatc	2520
	ctggttgctg	tctcttttag	aggagttgtg	gcccgttgct	cgtcaacgtg	gcgtggtgtg	2580
	ctctgtgttt	gctgacgcaa	ccccactgg	ctggggcatt	gccaccacct	gtcaactcct	2640
10	ttctgggact	ttcgctttcc	ccctcccgat	cgccacggca	gaactcatcg	ccgcctgcct	2700
	tgcccgcgtg	tggacagggg	ctagggtgct	gggcactgat	aattccgtgg	tgttgtctgt	2760
	gccttctagt	tgccagccat	ctgttgtttg	cccctcccc	gtgccttcct	tgaccctgga	2820
	agggtgccact	cccactgtcc	tttcctaata	aaatgaggaa	attgcatcgc	attgtctgag	2880
	taggtgtcat	tctattctgg	ggggtgggg	ggggcaggac	agcaaggggg	aggattggga	2940
15	agacaatagc	aggcatgctg	gggatgcggt	gggctctatg	gcaggaaccc	ctagtgatgg	3000
	agttggccac	tccctctctg	cgcgctcgct	cgctcactga	ggccggggcg	ccaaaggctc	3060
	cccgcgccc	gggctttgcc	cgggcggcct	cagtgcgcga	gcgagcgcg	agctgcctgc	3120
	agg						3123
	<210>	54					
20	<211>	3117					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
25	<400>	54					
	cctgcaggca	gctgcgcgct	cgctcgctca	ctgaggccgc	ccgggcaaag	cccgggcgtc	60
	gggcgacctt	tggtcgccc	gcctcagtga	gcgagcgagc	gcgagagag	ggagtggcca	120
	actccatcac	taggggttcc	tgaacagaga	aacaggagaa	tatgggcca	acaggatatt	180
	tgtggtgaag	agttcctgcc	ccggctcagg	gccaagaaca	gttggaacag	cagaatatgg	240
30	gccaacacag	atatctgtgg	taagcagttc	ctgccccggc	tcaggggcca	gaacagatgg	300
	tccccagatg	cgggtcccgc	ctcagcagtt	tctagagaac	catcagatgt	ttccagggtg	360
	ccccaaaggac	ctgaaatgac	cctgtgcctt	atttgaaacta	accaatcagt	tcgcttctcg	420
	cttctgttctg	cgcgcttctg	ctccccgagc	tctatataag	cagagctcgt	ttagtgaacc	480
	gtcagatcgc	ctggagacgc	catccacgct	gttttgactt	ccatagaagg	ccgccaccat	540
35	ggaagacgcc	aaaaacataa	agaaaaggccc	ggcgccattc	tatccgctgg	aagatggaac	600
	cgctggagag	caactgcata	aggctatgaa	gagatacgcc	ctggttcctg	gaacaattgc	660
	ttttacagat	gcacatatcg	agggtggacat	cacttacgct	gagtacttctg	aaatgtccgt	720
	tcggttgcca	gaagctatga	aacgatatgg	gctgaataca	aatcacagaa	tcgtcgtatg	780
	cagtgaaaac	tctcttcaat	tctttatgcc	ggtgttgggc	gcgttattta	tcggagttgc	840
40	agttgcgccc	gcgaacgaca	tttataatga	acgtgaattg	ctcaacagta	tgggcatttc	900
	gcagcctacc	gtggtgttctg	tttccaaaaa	ggggttgcaa	aaaattttga	acgtgcaaaa	960
	aaagctccca	atcatccaaa	aaattattat	catggattct	aaaacggatt	accagggatt	1020
	tcagtcgatg	tacacgttctg	tcacatctca	tctacctccc	ggtttttaag	aatacgattt	1080
	tgtgccagag	tccttcgata	gggacaagac	aattgcaactg	atcatgaact	cctctggatc	1140
45	tactgggtctg	cctaaagggtg	tcgctctgcc	tcatagaact	gcctgcgtga	gattctcgca	1200
	tgccagagat	cctatTTTTTg	gcaatcaaat	cattccggat	actgcgattt	taagtgttgt	1260
	tccattccat	cacggTTTTTg	gaatgtttac	tacactcgga	tatttgatat	gtggatttctg	1320
	agtcgtctta	atgtatagat	ttgaagaaga	gctgttttctg	aggagccttc	aggattacaa	1380

	gattcaaagt	gcgctgctgg	tgccaaccct	attctccttc	ttcgccaaaa	gcactctgat	1440
	tgacaaatac	gatttatcta	atttacacga	aattgcttct	ggtggcgctc	ccctctctaa	1500
	ggaagtcggg	gaagcggttg	ccaagagggt	ccatctgcc	ggtatcaggc	aaggatatgg	1560
	gctcactgag	actacatcag	ctattctgat	tacacccgag	gggatgata	aaccgggcgc	1620
5	ggtcggtaaa	gttgttccat	tttttgaagc	gaaggttggt	gatctggata	ccgggaaaac	1680
	gctgggcgtt	aatcaaagag	gcgaactgtg	tgtgagaggt	cctatgatta	tgtccggtta	1740
	tgtaaacaat	ccggaagcga	ccaacgcctt	gattgacaag	gatggatggc	tacattctgg	1800
	agacatagct	tactgggacg	aagacgaaca	cttcttcatc	gttgaccgcc	tgaagtctct	1860
	gattaagtac	aaaggctatc	aggtggctcc	cgctgaattg	gaatccatct	tgctccaaca	1920
10	ccccaacatc	ttcgacgcag	gtgtcgcagg	tcttcccgc	gatgacgccg	gtgaacttcc	1980
	cgccgccgtt	gttgttttgg	agcacggaaa	gacgatgacg	gaaaaagaga	tcgtggatta	2040
	cgctgccagt	caagtaacaa	ccgcgaaaaa	gttgcgcgga	ggagttgtgt	ttgtggacga	2100
	agtaccgaaa	ggtcttaccg	gaaaactcga	cgcaagaaaa	atcagagaga	tcctcataaa	2160
	ggccaagaag	ggcggaaaga	tcgccgtgta	agagcatctt	accgccattt	attcccatat	2220
15	ttgttctggt	tttcttgatt	tgggtataca	tttaaatgtt	aataaaaaca	aatgggtggg	2280
	caatcattta	catttttagg	gatatgtaat	tactagttca	ggtgtattgc	cacaagacaa	2340
	acatgttaag	aaactttccc	gttattttacg	ctctgttcc	gttaatcaac	ctctggatta	2400
	caaaatttgt	gaaagattga	ctgatattct	taactatgtt	gctcctttta	cgctgtgtgg	2460
	atatgctgct	ttatagcctc	tgtatctagc	tattgcttcc	cgtacggctt	tcgttttctc	2520
20	ctccttgtat	aaatcctgg	tgtgtctct	tttagaggag	ttgtggccc	ttgtccgtca	2580
	acgtggcggt	gtgtgctctg	tgtttgctga	cgcaaccccc	actggctggg	gcattgccac	2640
	cacctgtcaa	ctcctttctg	ggactttcgc	tttccccctc	ccgatcgcca	cggcagaact	2700
	catcgccgcc	tgccctggcc	gctgctggac	aggggctagg	ttgctgggca	ctgataattc	2760
	cgtgggtgtt	tctgtgcctt	ctagttgcca	gccatctgtt	gtttgcccct	cccccggtgc	2820
25	ttccttgacc	ctggaagggt	ccactcccac	tgtcctttcc	taataaaatg	aggaaattgc	2880
	atcgcatgtt	ctgagtaggt	gtcattctat	tctggggggt	ggggtggggc	aggacagcaa	2940
	gggggaggat	tgggaagaca	atagcaggca	tgtctgggat	gcggtgggct	ctatggcagg	3000
	aacccttagt	gatggagttg	gccactccct	ctctgcgcgc	tcgctcgctc	actgaggccg	3060
	cccgggaaac	ccgggcgtgc	gcctcagtga	gcgagcgagc	gcgcagctgc	ctgcagg	3117
30	<210> 55						
	<211> 2841						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид						
	<400> 55						
	cctgcaggca	gctgcgcgct	cgctcgctca	ctgaggccgc	ccgggaaacc	cgggcgtgcc	60
	cgggcgcctc	agtgagcgag	cgagcgcgca	gagagggagt	ggccaaactcc	atcactaggg	120
	gttcctgaac	agagaaacag	gagaatatgg	gccaaacagg	atatctgtgg	taagcagttc	180
40	ctgccccggc	tcaggggcca	gaacagttgg	aacagcagaa	tatggggcca	acaggatatc	240
	tgtggtaagc	agttcctgcc	ccggctcagg	gccaagaaca	gatgggtccc	agatgcggtc	300
	ccgccctcag	cagtttctag	agaaccatca	gatgtttcca	gggtgcccc	aggacctgaa	360
	atgaccctgt	gccttatattg	aactaaccaa	tcagttcgct	tctcgcttct	gttcgcgcgc	420
	ttctgctccc	cgagctctat	ataagcagag	ctcgtttagt	gaaccgtcag	atcgccctgga	480
45	gacgccatcc	acgctgtttt	gacttccata	gaaggccgcc	accatgatca	tggccgagag	540
	ccctggcctg	atcaccatct	gcctgctggg	ctacctgctg	agcgccgagt	gcaccgtgtt	600
	cctggaccac	gagaacgcca	acaagatcct	gaaccggccc	aagagataca	acagcggcaa	660
	gctggaggag	ttcgtgcagg	gcaacctgga	gagggagtg	atggaggaga	agtgcagctt	720

	cgaggaggcc	agggaaagtgt	tcgagaacac	cgagcggacc	accgagttct	ggaagcagta	780
	cgtggacggc	gaccagtgcg	agagcaaccc	ttgcctgaac	ggcggcagct	gcaaggacga	840
	catcaacagc	tacgagtgt	ggtgcccttt	cggtctcgag	ggcaagaact	gcgagctgga	900
	cgtgacctgc	aacatcaaga	acggccgctg	cgagcagttc	tgcaagaaca	gcgccgacaa	960
5	caaagtgggtg	tgtagctgca	ccgagggcta	cagactggcc	gagaaccaga	agagctgcga	1020
	gcccgcctgt	cccttccccct	gcggcagagt	gagcgtgtcc	cagaccagca	agctgaccag	1080
	agccgagacc	gtgttccccg	acgtggacta	cgtgaatagc	accgaggccg	agaccatcct	1140
	ggacaacatc	acccagagca	cccagtcctt	caacgacttc	accagagttg	tgggcggcga	1200
	ggacgccaag	cccggccagt	tcccctggca	ggtgggtgctg	aacggcaaag	tggatgcctt	1260
10	ctgcggcggc	agcatcgtga	acgagaagtgt	gatcgtgaca	gccgcccact	gcgtggagac	1320
	cggcgtgaag	atcacctgtg	tggccggcga	acacaatatc	gaggagaccg	agcacaccga	1380
	gcagaagcgg	aacgtcatcc	ggattatccc	ccaccacaac	tacaacgccg	ccatcaacaa	1440
	gtacaaccac	gacatcgccc	tgtctggagct	ggacgagcct	ctggtgctga	atagctacgt	1500
	gacccccatc	tgcacgccc	acaaggagta	caccaacatc	ttcctgaagt	tcggcagcgg	1560
15	ctacgtgtcc	ggctggggca	gagtgttcca	caagggcaga	agcgccctgg	tgtctcagta	1620
	cctgagagtgt	cccctgggtg	acagagccac	ctgcctgttg	agcaccaagt	tcaccatcta	1680
	caacaacatg	ttctgcgccg	gcttccacga	ggcgggcaga	gacagctgcc	agggcgacag	1740
	cggcggaccc	cacgtgaccg	aagtggaggg	caccagcttc	ctgaccggca	tcacagctg	1800
	gggcgaggag	tgcgccatga	agggcaagta	cggcatctac	accaaagtga	gccggtacgt	1860
20	gaactggatc	aaggagaaaa	ccaagctgac	ctgagagcat	cttaccgcca	tttattccca	1920
	tatttgttct	gtttttcttg	atttgggtat	acatttaaat	gttaataaaa	caaatgggtg	1980
	gggcaatcat	ttacattttt	agggatatgt	aattactagt	tcaggtgtat	tgccacaaga	2040
	caaacatgtt	aagaaacttt	cccgttatatt	acgctctgtt	cctgttaatc	aacctctgga	2100
	ttacaaaatt	tgtgaaagat	tgactgatat	tcttaactat	gttgctcctt	ttacgctgtg	2160
25	tggatatgct	gctttatagc	ctctgtatct	agctattgct	tcccgtacgg	ctttcgtttt	2220
	ctcctccttg	tataaatcct	ggttgctgtc	tcttttagag	gagttgtggc	ccgttgctccg	2280
	tcaacgtggc	gtggtgtgct	ctgtgtttgc	tgacgcaacc	ccactggct	ggggcattgc	2340
	caccacctgt	caactccttt	ctgggacttt	cgctttcccc	ctcccgatcg	ccacggcaga	2400
	actcatcgcc	gcctgccttg	cccgtgctg	gacaggggct	aggttgctgg	gcactgataa	2460
30	ttccgtgggtg	ttgtctgtgc	cttctagttg	ccagccatct	gttgtttgcc	cctcccccg	2520
	gccttccttg	accctggaag	gtgccactcc	cactgtcctt	tcctaataaa	atgaggaaat	2580
	tgcacgcat	tgtctgagta	ggtgtcattc	tattctgggg	ggtgggggtg	ggcaggacag	2640
	caagggggag	gattgggaag	acaatagcag	gcatgctggg	gatgcggtg	gctctatggc	2700
	aggaaccct	agtgatggag	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	2760
35	ccgggcgacc	aaaggtcgcc	cgacgcccgg	gctttgccc	ggcggcctca	gtgagcgagc	2820
	gagcgcgcag	ctgcctgcag	g				2841
	<210> 56						
	<211> 2835						
	<212> ДНК						
40	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид						
	<400> 56						
	cctgcaggca	gctgcgcgct	cgctcgctca	ctgaggccgc	ccgggcaaag	cccgggcgtc	60
45	gggcgacctt	tggctgcccc	gcctcagtga	gcgagcgagc	gcgagagag	ggagtggcca	120
	actccatcac	taggggttcc	tgaacagaga	aacaggagaa	tatgggcca	acaggatatc	180
	tgtggtaagc	agttcctgcc	ccggctcagg	gccaagaaca	gttggaacag	cagaatatgg	240
	gccaacacag	atatctgtgg	taagcagttc	ctgccccggc	tcagggccaa	gaacagatgg	300

	tccccagatg	cgggtcccgc	ctcagcagtt	tctagagaac	catcagatgt	ttccaggggtg	360
	ccccaaggac	ctgaaatgac	cctgtgcctt	atttgaacta	accaatcagt	tcgcttctcg	420
	cttctgttcg	cgcgcttctg	ctccccgagc	tctatataag	cagagctcgt	ttagtgaacc	480
	gtcagatcgc	ctggagacgc	catccacgct	gttttgactt	ccatagaagg	ccgccaccat	540
5	gatcatggcc	gagagccctg	gcctgatcac	catctgcctg	ctgggctacc	tgctgagcgc	600
	cgagtgcacc	gtgttccttg	accacgagaa	cgccaacaag	atcctgaacc	ggcccaagag	660
	atacaacagc	ggcaagctgg	aggagttcgt	gcagggcaac	ctggagaggg	agtgcattga	720
	ggagaagtgc	agcttcgagg	aggccaggga	agtgttcgag	aacaccgagc	ggaccaccga	780
	gttctggaag	cagtacgtgg	acggcgacca	gtgcgagagc	aacccttgcc	tgaacggcgg	840
10	cagctgcaag	gacgacatca	acagctacga	gtgctggtgc	cctttcggct	tcgagggcaa	900
	gaactgcgag	ctggacgtga	cctgcaacat	caagaacggc	cgctgcgagc	agttctgcaa	960
	gaacagcgcc	gacaacaaag	tgggtgtgtg	ctgcaccgag	ggctacagac	tggccgagaa	1020
	ccagaagagc	tgcgagcccc	ccgtgccctt	cccctgcggc	agagtgcgag	tgtcccagac	1080
	cagcaagctg	accagagccg	agaccgtgtt	ccccgacgtg	gactacgtga	atagcaccga	1140
15	ggccgagacc	atcctggaca	acatcaccca	gagcacccag	tccttcaacg	acttcaccag	1200
	agttgtgggc	ggcgaggacg	ccaagcccgg	ccagttcccc	tggcaggtgg	tgctgaacgg	1260
	caaagtggat	gccttctgcg	gcggcagcat	cgtgaacgag	aagtggatcg	tgacagccgc	1320
	ccactgcgtg	gagaccggcg	tgaagatcac	cgtggtggcc	ggcgaacaca	atatcgagga	1380
	gaccgagcac	accgagcaga	agcggaacgt	catccggatt	atccccacc	acaactacaa	1440
20	cgccgccatc	aacaagtaca	accacgacat	cgccctgctg	gagctggacg	agcctctggt	1500
	gctgaatagc	tacgtgaccc	ccatctgcat	cgccgacaag	gagtacacca	acatcttctt	1560
	gaagttcggc	agcggctacg	tgtccggctg	gggcagagtg	ttccacaagg	gcagaagcgc	1620
	cctggtgctg	cagtacctga	gagtgtccct	ggtggacaga	gccacctgcc	tgttgagcac	1680
	caagttcacc	atctacaaca	acatgttctg	cgccggcttc	cacgagggcg	gcagagacag	1740
25	ctgccagggc	gacagcgggc	gacccacgt	gaccgaagtg	gagggcacca	gcttcttgac	1800
	cggcacatc	agctggggcg	aggagtgcgc	catgaagggc	aagtacggca	tctacaccaa	1860
	agtgcgccc	tacgtgaact	ggatcaagga	gaaaaccaag	ctgacctgag	agcatcttac	1920
	cgccatttat	tcccatat	gttctgtttt	tcttgatttg	ggtatacatt	taaatgttaa	1980
	taaaacaaaa	tgggtggggc	atcatttaca	tttttaggga	tatgtaatta	ctagttcagg	2040
30	tgtattgcca	caagacaaac	atgttaagaa	actttcccg	tatttacgct	ctgttctctg	2100
	taatcaacct	ctggattaca	aaatttgtga	aagattgact	gatattctta	actatgttgc	2160
	tcctttttac	ctgtgtggat	atgctgcttt	atagcctctg	tatctagcta	ttgcttccc	2220
	tacggctttc	gttttctcct	ccttgataaa	atcctggttg	ctgtctcttt	tagaggagtt	2280
	gtggcccgtt	gtccgtcaac	gtggcggtgt	gtgctctgtg	tttgctgacg	caacccccac	2340
35	tggctggggc	attgccacca	cctgtcaact	cctttctggg	actttcgctt	ccccctccc	2400
	gatcgccacg	gcagaactca	tcgccgcctg	ccttgcccgc	tgctggacag	gggctaggtt	2460
	gctgggcact	gataattccg	tgggtgtgtc	tgtgccttct	agttgccagc	catctgttgt	2520
	ttgcccctcc	cccgtgcctt	ccttgaccct	ggaaggtgcc	actcccactg	tcctttccta	2580
	ataaaatgag	gaaattgcat	cgcattgtct	gagtaggtgt	cattctattc	tggggggtgg	2640
40	ggtggggcag	gacagcaagg	gggaggattg	ggaagacaat	agcaggcatg	ctgggggatgc	2700
	ggtgggctct	atggcaggaa	cccctagtga	tggagtgggc	cactccctct	ctgcgcgctc	2760
	gctcgctcac	tgaggccgcc	cgggaaaccc	gggcgtgcgc	ctcagtgcgc	gagcgagcgc	2820
	gcagctgcct	gcagg					2835
	<210>	57					
45	<211>	3912					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
<400> 57

	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggcgtgcc	60
	cgggcgcctc agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg	120
5	gttcctggct cagaggctca gaggcacaca ggagtttctg ggctcaccct gcccccttcc	180
	aacccctcag ttcccatcct ccagcagctg tttgtgtgct gcctctgaag tccacactga	240
	acaaacttca gcctactcat gtccctaaaa tgggcaaaca ttgcaagcag caaacagcaa	300
	acacacagcc ctccctgcct gctgaccttg gagctggggc agaggtcaga gacctctctg	360
	ggcccatgcc acctccaaca tccactcgac cccttggaaat ttcggtggag aggagcagag	420
10	gttgtcctgg cgtggtttag gtagtgtgag agggtcgggg ttcaaaacca cttgctgggt	480
	ggggagtcgt cagtaagtgg ctatgccccg accccgaagc ctgtttcccc atctgtacaa	540
	tggaaatgat aaagacgccc atctgatagg gtttttgtgg caaataaaca tttggttttt	600
	ttgttttgtt ttgttttgtt ttttgagatg gaggtttgct ctgtcgcca ggctggagtg	660
	cagtgcacaca atctcatctc accacaacct tcccctgcct cagcctcca agtagctggg	720
15	attacaagca tgtgccacca cacctggcta attttctatt tttagtagag acgggtttct	780
	ccatgttggt cagcctcagc ctcccaagta actgggatta caggcctgtg ccaccacacc	840
	cggtcaattt tttctatttt tgacagggac ggggtttcac catgttggtc aggtctgtct	900
	agaggtaccg gatcttgcta ccagtgaac agccactaag gattctgcag tgagagcaga	960
	gggccagcta agtggtactc tcccagagac tgtctgactc acgccacccc ctccaccttg	1020
20	gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg tacaatgact ctttctcgta agtgacgtgg	1080
	aagctgtaca ctgccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag gcgggcgact cagatccag	1140
	ccagtggact tagcccctgt ttgctcctcc gataactggg gtgaccttg ttaatatcca	1200
	ccagcagcct ccccggttg cctctggat ccactgctta aatacggacg aggacagggc	1260
	cctgtctcct cagcttcagg caccaccact gacctgggac agtgccgcca ccatggaaga	1320
25	cgccaaaaac ataaagaaag gcccgcgcc attctatccg ctggaagatg gaaccgctgg	1380
	agagcaactg cataaggcta tgaagagata cgccctggtt cctggaacaa ttgcttttac	1440
	agatgcacat atcgaggtgg acatcactta cgctgagtac ttcgaaatgt ccgttcggtt	1500
	ggcagaagct atgaaacgat atgggctgaa tacaatcac agaatcgtcg tatgcagtga	1560
	aaactctctt caattcttta tgccggtgtt gggcgcgta tttatcggag ttgcagttgc	1620
30	gcccgcgaac gacatttata atgaacgtga attgctcaac agtatgggca tttcgcagcc	1680
	taccgtggtg ttcgtttcca aaaaggggtt gcaaaaaatt ttgaacgtgc aaaaaagct	1740
	cccaatcatc caaaaaatta ttatcatgga ttctaaaacg gattaccagg gatttcagtc	1800
	gatgtacacg ttcgtcacat ctcatctacc tcccgtttt aatgaatacg attttgtgcc	1860
	agagtccttc gatagggaca agacaattgc actgatcatg aactcctctg gatctactgg	1920
35	tctgcctaaa ggtgtcgctc tgcctcatag aactgcctgc gtgagattct cgcagtcag	1980
	agatcctatt tttggcaatc aaatcattcc ggatactgcg attttaagtg ttgttcatt	2040
	ccatcacggt tttggaatgt ttactacact cggatatttg atatgtggat ttcgagtcgt	2100
	cttaatgtat agatttgaag aagagctgtt tctgaggagc cttcaggatt acaagattca	2160
	aagtgcgctg ctggtgccaa ccctattctc cttcttcgcc aaaagcactc tgattgacaa	2220
40	atacgattta tctaatttac acgaaattgc ttctggtggc gctcccctct ctaaggaagt	2280
	cggggaagcg gttgccaaaga ggttccatct gccaggatc aggcaaggat atgggctcac	2340
	tgagactaca tcagctattc tgattacacc cgaggggat gataaacgg gcgcggtcgg	2400
	taaagtgtgt ccattttttg aagcgaaggt tgtggatctg gataccggga aaacgctggg	2460
	cgttaatcaa agaggcgaac tgtgtgtgag aggtcctatg attatgtccg gttatgtaaa	2520
45	caatccggaa gcgaccaacg ccttgattga caaggatgga tggctacatt ctggagacat	2580
	agcttactgg gacgaagacg aacacttctt catcgttgac cgctgaagt ctctgattaa	2640
	gtacaaaggc tatcaggtgg ctcccgtga attggaatcc atcttgctcc aacaccccaa	2700
	catcttcgac gcaggtgtcg caggtcttcc cgacgatgac gccggtgaac ttccgcgcg	2760

	cgttgttggtt ttggagcacg gaaagacgat gacggaaaaa gagatcgtgg attacgtcgc	2820
	cagtcaagta acaaccgcga aaaagttgcg cggaggagtt gtgtttgtgg acgaagtacc	2880
	gaaaggtcctt accggaaaac tcgacgcaag aaaaatcaga gagatcctca taaaggccaa	2940
	gaagggcgga aagatcgccg tgtaagagca tcttaccgcc atttattccc atatttggtc	3000
5	tgtttttctt gatttggtga tacatttaaa tgtaataaaa acaaaatggg ggggcaatca	3060
	tttacatttt tagggatatg taattactag ttcagggtga ttgccacaag acaaacatgt	3120
	taagaaactt tcccgttatt tacgctctgt tcctgttaat caacctctgg attacaaaat	3180
	ttgtgaaaga ttgactgata ttcttaacta tgttgctcct ttacgctgt gtggatatgc	3240
	tgctttatag cctctgtatc tagctattgc ttcccgtacg gctttcggtt tctcctcctt	3300
10	gtataaatcc tggttgctgt ctcttttaga ggagttgtgg cccgttgtcc gtcaacgtgg	3360
	cgtgggtgtgc tctgtgtttg ctgacgcaac cccactggc tggggcattg ccaccacctg	3420
	tcaactcctt tctgggactt tcgctttccc cctcccgatc gccacggcag aactcatcgc	3480
	cgctgcctt gcccgctgct ggacaggggc taggttgctg ggactgata attccgtggg	3540
	gttgtctgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc cctcccccg tgccttcctt	3600
15	gaccctggaa ggtgccactc ccaactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca	3660
	ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga	3720
	ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg caggaacccc	3780
	tagtgatgga gttggccact cctctctgc gcgctcgctc gctcactgag gccgggcgac	3840
	caaaggtcgc ccgacgcccg ggctttgccc gggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgca	3900
20	gctgcctgca gg	3912
	<210> 58	
	<211> 3906	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 58	
	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc	60
	gggcgacctt tggctgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgagagag ggagtggcca	120
30	actccatcac taggggttcc tggctcagag gctcagaggc acacaggagt ttctgggctc	180
	accctgcccc cttccaaccc ctcaagtccc atcctccagc agctgtttgt gtgctgcctc	240
	tgaagtccac actgaacaaa cttcagccta ctcatgtccc taaaatgggc aaacattgca	300
	agcagcaaac agcaaacaca cagccctccc tgctgctga ccttgagct ggggcagagg	360
	tcagagacct ctctgggccc atgccacctc caacatccac tcgacccctt ggaatttcgg	420
35	tggagaggag cagaggttgt cctggcgtgg tttaggtagt gtgagagggt ccgggttcaa	480
	aaccacttgc tgggtgggga gtcgtcagta agtggtatg ccccgacccc gaagcctgtt	540
	tccccatctg tacaatggaa atgataaaga cgccatctg atagggtttt tgtggcaaat	600
	aaacatttgg tttttttgtt ttgttttgtt ttgttttttg agatggaggt ttgctctgtc	660
	gccagggctg gagtgcagtg acacaatctc atctcaccac aaccttcccc tgctcagcc	720
40	tcccaagtag ctgggattac aagcatgtgc caccacacct ggctaatttt ctatttttag	780
	tagagacggg tttctccatg ttggctcagcc tcagcctccc aagtaactgg gattacaggc	840
	ctgtgccacc acaccggct aattttttct atttttgaca gggacggggg ttcacatgt	900
	tggtcaggct ggtctagagg taccggatct tgctaccagt ggaacagcca ctaaggattc	960
	tgcagtgaga gcagagggcc agctaagtgg tactctccca gagactgtct gactcacgcc	1020
45	acccccctca ccttggaacac aggacgtgt ggtttctgag ccaggtacaa tgactccttt	1080
	cggttaagtgc agtggaagct gtacactgcc caggcaaagc gtccgggcag cgtaggcggg	1140
	cgactcagat cccagccagt ggacttagcc cctgtttgct cctccgataa ctgggggtgac	1200
	cttggttaat attcaccagc agcctcccc gttgcccctc tggatccact gcttaaatac	1260

	ggacgaggac	agggccctgt	ctcctcagct	tcaggcacca	ccactgacct	gggacagtgc	1320
	cgccaccatg	gaagacgcca	aaaacataaa	gaaaggcccg	gcgccattct	atccgctgga	1380
	agatggaacc	gctggagagc	aactgcataa	ggctatgaag	agatacgccc	tggttcctgg	1440
	aacaattgct	tttacagatg	cacatatcga	ggtggacatc	acttacgctg	agtacttcga	1500
5	aatgtccgtt	cggttggcag	aagctatgaa	acgatatggg	ctgaatacaa	atcacagaat	1560
	cgtcgtatgc	agtgaaaact	ctcttcaatt	ctttatgccg	gtgttgggcg	cgttatttat	1620
	cggagttgca	gttgcgcccg	cgaacgacat	ttataatgaa	cgtgaattgc	tcaacagtat	1680
	gggcatttcg	cagcctaccg	tgggtgttcgt	ttccaaaaag	gggttgcaaa	aaattttgaa	1740
	cgtgcaaaaa	aagctcccaa	tcatccaaaa	aattattatc	atggattcta	aaacggatta	1800
10	ccagggattt	cagtcgatgt	acacgttcgt	cacatctcat	ctacctcccg	gttttaatga	1860
	atacgatttt	gtgccagagt	ccttcgatag	ggacaagaca	attgcactga	tcatgaactc	1920
	ctctggatct	actggctctg	ctaaagggtg	cgctctgcct	catagaactg	cctgcgtgag	1980
	attctcgcac	gccagagatc	ctatttttgg	caatcaaadc	attccggata	ctgcgatttt	2040
	aagtgttggt	ccattccatc	acggttttgg	aatgtttact	acactcggat	atttgatatg	2100
15	tggatttcga	gtcgtcttaa	tgtatagatt	tgaagaagag	ctgtttctga	ggagccttca	2160
	ggattacaag	attcaaagtg	cgctgctggg	gccaacccta	ttctccttct	tcgccaaaag	2220
	cactctgatt	gacaaatacg	atztatctaa	tttacacgaa	attgcttctg	gtggcgctcc	2280
	cctctctaag	gaagtcgggg	aagcggttgc	caagaggttc	catctgccag	gtatcaggca	2340
	aggatatggg	ctcactgaga	ctacatcagc	tattctgatt	acaccgagg	gggatgataa	2400
20	accgggcgcg	gtcggtaaaag	ttgttccatt	ttttgaagcg	aagggttggtg	atctggatac	2460
	cgggaaaacg	ctgggcgtta	atcaaagagg	cgaactgtgt	gtgagaggtc	ctatgattat	2520
	gtccggttat	gtaaacaatc	cggaagcgac	caacgccttg	attgacaagg	atggatggct	2580
	acattctgga	gacatagctt	actgggacga	agacgaacac	ttcttcacgc	ttgaccgcct	2640
	gaagtctctg	attaagtaca	aaggctatca	ggtggctccc	gctgaattgg	aatccatctt	2700
25	gtcceaacac	cccaacatct	tcgacgcagg	tgtcgcaggc	cttcccgcag	atgacgccgg	2760
	tgaacttccc	gccgccgttg	ttgttttggg	gcacggaaaag	acgatgacgg	aaaaagagat	2820
	cgtggattac	gtcgccagtc	aagtaacaac	cgcgaaaaag	ttgcgcggag	gagttgtgtt	2880
	tgtggacgaa	gtaccgaaaag	gtcttaccgg	aaaactcgac	gcaagaaaaa	tcagagagat	2940
	cctcataaag	gccaagaagg	gcggaaaagat	cgccgtgtaa	gagcatctta	ccgccattta	3000
30	ttcccatatt	tgttctgttt	ttcttgattt	gggtatacat	ttaaatgtta	ataaaaacaa	3060
	atggtggggc	aatcattttac	attttttaggg	atatgtaatt	actagttcag	gtgtattgcc	3120
	acaagacaaa	catgttaaga	aactttcccg	ttattttacgc	tctgttcctg	ttaatcaacc	3180
	tctggattac	aaaattttgtg	aaagattgac	tgatattctt	aactatgttg	ctccttttac	3240
	gctgtgtgga	tatgctgctt	tatagcctct	gtatctagct	attgcttccc	gtacggcttt	3300
35	cgtttttctcc	tccttgtata	aatcctgggt	gctgtctctt	ttagaggagt	tgtggcccgt	3360
	tgtccgtcaa	cgtggcgtgg	tgtgctctgt	gtttgtctgac	gcaaccccca	ctggctgggg	3420
	cattgccacc	acctgtcaac	tcctttctgg	gactttctgct	ttccccctcc	cgatcgccac	3480
	ggcagaactc	atcgccgcct	gccttgcccc	ctgctggaca	ggggctaggt	tgctgggcac	3540
	tgataattcc	gtgggtgttg	ctgtgccttc	tagttgccag	ccatctgttg	tttgcccctc	3600
40	ccccgtgcct	tccttgaccc	tggaaagggtg	cactcccact	gtcctttcct	aataaaatga	3660
	ggaaattgca	tcgcattgtc	tgagtaggtg	tcattctatt	ctgggggggtg	gggtggggca	3720
	ggacagcaag	ggggaggatt	gggaagacaa	tagcaggcat	gctgggggatg	cggtggggctc	3780
	tatggcagga	acccttagtg	atggagttgg	ccactccctc	tctgcgcgct	cgctcgctca	3840
	ctgaggccgc	ccgggaaacc	cgggcgtgcg	cctcagttag	cgagcgagcg	cgcagctgcc	3900
45	tgcagg						3906
	<210>	59					
	<211>	3630					
	<212>	ДНК					

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 59

5	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggcgtgcc	60
	cgggcgcctc agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg	120
	gttcctggct cagaggctca gaggcacaca ggagtttctg ggctcaccct gcccccttcc	180
	aaccctcag ttcccatcct ccagcagctg tttgtgtgct gcctctgaag tccacactga	240
	acaaacttca gcctactcat gtccctaaaa tgggcaaaca ttgcaagcag caaacagcaa	300
10	acacacagcc ctccctgcct gctgaccttg gagctggggc agaggtcaga gacctctctg	360
	ggcccatgcc acctccaaca tccactcgac cccttggaat ttcggtggag aggagcagag	420
	gttgtcctgg cgtggttttag gtagtgtgag agggccggg ttcaaaacca cttgctgggt	480
	ggggagtcgt cagtaagtgg ctatgccccg accccgaagc ctgtttcccc atctgtacaa	540
	tggaaatgat aaagacgccc atctgatagg gtttttgtgg caaataaaca tttggttttt	600
15	ttgttttgtt ttgttttgtt ttttgagatg gaggtttgct ctgtcgccca ggctggagt	660
	cagtgcacaca atctcatctc accacaacct tcccctgcct cagcctcca agtagctggg	720
	attacaagca tgtgccacca cacctggcta attttctatt tttagtagag acgggtttct	780
	ccatgttggt cagcctcagc ctcccaagta actgggatta caggcctgtg ccaccacacc	840
	cggctaattt tttctatttt tgacagggac ggggtttcac catgttggtc aggctggtct	900
20	agaggtaccg gatcttgcta ccagtgaac agccactaag gattctgcag tgagagcaga	960
	gggccagcta agtggtactc tcccagagac tgtctgactc acgccacccc ctccacctg	1020
	gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg tacaatgact ctttcggta agtgacgtgg	1080
	aagctgtaca ctgcccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag gcgggcgact cagatcccg	1140
	ccagtggact tagccccctgt ttgctcctcc gataactggg gtgaccttg ttaatattca	1200
25	ccagcagcct ccccggttgc ccctctggat ccactgctta aatacggacg aggacagggc	1260
	cctgtctcct cagcttcagg caccaccact gacctgggac agtgccgcca ccatgatcat	1320
	ggccgagagc cctggcctga tcaccatctg cctgctgggc tacctgtga gcgccgagt	1380
	caccgtgttc ctggaccacg agaacgcca caagatcctg aaccggcca agagatacaa	1440
	cagcggcaag ctggaggagt tcgtgcaggg caacctggag agggagtga tggaggagaa	1500
30	gtgcagcttc gaggaggcca gggaagtgtt cgagaacacc gagcggacca ccgagttctg	1560
	gaagcagtac gtggacggcg accagtgcga gagcaaccct tgcctgaacg gcggcagctg	1620
	caaggacgac atcaacagct acgagtgtg gtgccctttc ggcttcgagg gcaagaactg	1680
	cgagctggac gtgacctgca acatcaagaa cggccgctgc gagcagttct gcaagaacag	1740
	cgccgacaac aaagtgggtg gtagtgcac cgagggtac agactggccg agaaccagaa	1800
35	gagctgcgag cccgccgtgc ccttccccctg cggcagagt agcgtgtccc agaccagcaa	1860
	gctgaccaga gccgagaccg tgttccccga cgtggactac gtgaatagca ccgaggccga	1920
	gaccatcctg gacaacatca cccagagcac ccagtccttc aacgacttca ccagagttgt	1980
	gggcggcgag gacgccaaag ccggccagtt cccctggcag gtggtgctga acggcaaagt	2040
	ggatgccttc tgcggcgga gcatcgtgaa cgagaagtgg atcgtgacag ccgccactg	2100
40	cgtggagacc ggcgtgaaga tcaccgtggt ggccggcgaa cacaatatcg aggagaccga	2160
	gcacaccgag cagaagcgga acgtcatccg gattatcccc caccacaact acaacgccgc	2220
	catcaacaag tacaaccacg acatcgccct gctggagctg gacgagcctc tgggtgctgaa	2280
	tagctacgtg acccccatct gcatcgccga caaggagtac accaaccatct tcctgaagtt	2340
	cggcagcggc tacgtgtccg gctggggcag agtgttccac aagggcagaa gcgccctggt	2400
45	gctgcagtac ctgagagtgc ccctggtgga cagagccacc tgcctgttga gcaccaagtt	2460
	caccatctac aacaacatgt tctgcgccg cttccacgag ggcggcagag acagctgcc	2520
	gggcgacagc ggcggacccc acgtgaccga agtggaggg accagcttcc tgaccggcat	2580
	catcagctgg ggcgaggagt gcgccatgaa gggcaagtac ggcacttaca ccaaagtga	2640

	ccggtacgtg aactggatca aggagaaaaac caagctgacc tgagagcatc ttaccgccat	2700
	ttattcccat atttgttctg tttttcttga tttgggtata catttaaagtg ttaataaaaac	2760
	aaaatggtgg ggcaatcatt tacatTTTTta gggatatgta attactagtt caggtgtatt	2820
	gccacaagac aaacatgtta agaaaactttc ccgttattta cgctctgttc ctgttaatca	2880
5	acctctggat taaaaattt gtgaaagatt gactgatatt cttactatg ttgctccttt	2940
	tacgtctgtg ggatatgctg ctttatagcc tctgtatcta gctattgctt cccgtacggc	3000
	tttcgttttc tcctccttgt ataaatcctg gttgctgtct ctttttagagg agttgtggcc	3060
	cggtgtccgt caacgtggcg tgggtgtgctc tgtgtttgct gacgcaaccc ccactggctg	3120
	gggcattgcc accacctgtc aactcctttc tgggactttc gctttccccc tcccgatcgc	3180
10	cacggcagaa ctcatcgccg cctgccttgc ccgctgctgg acaggggcta ggttgctggg	3240
	cactgataat tccgtgggtg tgtctgtgcc ttctagtgtc cagccatctg ttgtttgccc	3300
	ctccccctg ccttccttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa	3360
	tgaggaaatt gcatcgcat gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtgggggtggg	3420
	gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcgggtggg	3480
15	ctctatggca ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc	3540
	tactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggt ctttgcccgg gcggcctcag	3600
	tgagcgagcg agcgcgcagc tgcctgcagg	3630
	<210> 60	
	<211> 3624	
20	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 60	
25	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc	60
	gggcgacctt tggtcgcccc gcctcagtga gcgagcgagc gcgagagag ggagtggcca	120
	actccatcac taggggttcc tggctcagag gctcagaggc acacaggagt ttctgggctc	180
	accctgcccc cttccaaccc ctcagttccc atcctccagc agctgtttgt gtgctgcctc	240
	tgaagtccac actgaacaaa cttcagccta ctcatgtccc taaaatgggc aaacattgca	300
30	agcagcaaac agcaaacaca cagccctccc tgccctgctga ccttggagct ggggcagagg	360
	tcagagacct ctctgggccc atgccacctc caacatccac tcgaccctt ggaatttcgg	420
	tggagaggag cagaggttgt cctggcgctg tttaggtagt gtgagagggg ccgggttcaa	480
	aaccacttgc tgggtgggga gtcgtcagta agtggctatg ccccgacccc gaagcctgtt	540
	tccccatctg tacaatggaa atgataaaga cgcccatctg atagggtttt tgtggcaaat	600
35	aaacatttgg tttttttgtt ttgtttttgt ttgttttttg agatggaggt ttgctctgtc	660
	gcccaggctg gagtgcagtg acacaatctc atctcaccac aaccttcccc tgctcagcc	720
	tccaagtag ctgggattac aagcatgtgc caccacacct ggctaatttt ctatttttag	780
	tagagacggg tttctccatg ttggtcagcc tcagcctccc aagtaactgg gattacaggc	840
	ctgtgccacc acaccggct aattttttct atttttgaca gggacggggg ttcacatgt	900
40	tggtcaggct ggtctagagg taccggatct tgctaccagt ggaacagcca ctaaggattc	960
	tgcagtgaga gcagagggcc agctaagtgg tactctccca gagactgtct gactcacgcc	1020
	acccctcca ccttggacac aggacgctgt ggtttctgag ccaggtaaa tgactccttt	1080
	cggtaatgtc agtggaagct gtacactgcc caggcaaagc gtccgggcag cgtaggcggg	1140
	cgactcagat cccagccagt ggacttagcc cctgtttgct cctccgataa ctgggggtgac	1200
45	cttggttaat attcaccagc agcctcccc gttgcccctc tggatccact gcttaaatac	1260
	ggacgaggac agggccctgt ctccctcagct tcaggcacca ccactgacct gggacagtgc	1320
	cgccaccatg atcatggccg agagccctgg cctgatcacc atctgcctgc tgggctacct	1380
	gctgagcgcc gagtgcaccg tgttcctgga ccacgagaac gccaacaaga tcctgaaccg	1440

	gccccaaagaga	tacaacagcg	gcaagctgga	ggagttcgtg	caggggcaacc	tggagagggga	1500
	gtgcatggag	gagaagtgc	gcttcgagga	ggccaggga	gtgttcgaga	acaccgagcg	1560
	gaccaccgag	ttctggaagc	agtacgtgga	cggcgaccag	tgcgagagca	acccttgccct	1620
	gaacggcggc	agctgcaagg	acgacatcaa	cagctacgag	tgctggtgcc	ctttcggcctt	1680
5	cgagggcaag	aactgcgagc	tggaactgac	ctgcaacatc	aagaacggcc	gctgagagca	1740
	gttctgcaag	aacagcgccg	acaacaaaagt	ggtgtgtagc	tgcaccgagg	gctacagact	1800
	ggccgagaa	cagaagagct	gagagccgc	cgtgcccttc	ccctgaggca	gagtgcgagc	1860
	gtcccagacc	agcaagctga	ccagagccga	gaccgtgttc	cccagagtg	actacgtgaa	1920
	tagcaccgag	gccgagacca	tcctggacaa	catcaccag	agcaccagc	ccttcaacga	1980
10	cttcaccaga	gttgtgggag	gagagccgc	caagcccgcc	cagttccct	ggcaggtggt	2040
	gctgaacggc	aaagtggatg	ccttctgcgg	cggcagcatc	gtgaacgaga	agtggatcgt	2100
	gacagccg	cactgagtg	agaccggcgt	gaagatcacc	gtggtggccg	gcgaacacaa	2160
	tatcgaggag	accgagcaca	ccgagcagaa	gcggaacgtc	atccggatta	ccccccacca	2220
	caactacaac	gccgccatca	acaagtacaa	ccacgacatc	gccctgctgg	agctggacga	2280
15	gcctctggtg	ctgaatagct	acgtgacccc	catctgcatc	gccgacaagg	agtacaccaa	2340
	catcttcctg	aagttcggca	gcggctacgt	gtccggctgg	ggcagagtgt	tccacaagg	2400
	cagaagcgcc	ctggtgctgc	agtacctgag	agtgcacctg	gtggacagag	ccacctgcct	2460
	gttgagcacc	aagttcacca	tctacaacaa	catgttctgc	gccggcttcc	acgagggcgg	2520
	cagagacagc	tgccagggcg	acagcgggcg	acccacagtg	accgaagtgg	agggcaccag	2580
20	cttcctgacc	ggcatcatca	gctggggcga	ggagtgcgcc	atgaagggca	agtacggcat	2640
	ctacacacaa	gtgagccggt	acgtgaactg	gatcaaggag	aaaaccaagc	tgacctgaga	2700
	gcatcttacc	gccattttatt	cccatatttg	ttctgttttt	cttgatttgg	gtatacat	2760
	aaatgttaat	aaaacaaaat	ggtggggcaa	tcattttacat	ttttagggat	atgtaattac	2820
	tagttcagg	gtattgccac	aagacaaaaca	tgtaagaaa	ctttcccggt	atttacgctc	2880
25	tgttcctg	aatcaacctc	tggtattacaa	aatttgtgaa	agattgactg	atattcttaa	2940
	ctatgttg	cctttttacgc	tgtgtggata	tgctgcttta	tagcctctgt	atctagctat	3000
	tgcttcccg	acggctttcg	ttttctcctc	cttgataaaa	tcctggttgc	tgtctctttt	3060
	agaggagttg	tggtcccggtg	tcctgcaacg	tggtggtggtg	tgctctgtgt	ttgctgacgc	3120
	aacccccact	ggctggggca	ttgccaccac	ctgtcaactc	ctttctggga	ctttcgcttt	3180
30	ccccctcccg	atcgccacgg	cagaactcat	cggcgccctg	cttgcccgct	gctggacagg	3240
	ggctaggttg	ctgggcactg	ataattccgt	ggtgtgtgtc	gtgccttcta	gttgccagcc	3300
	atctgttg	tgccctccc	ccgtgccttc	cttgaccctg	gaaggtgcca	ctccactgt	3360
	cctttcctaa	taaaatgagg	aaattgcac	gcattgtctg	agtaggtgtc	attctattct	3420
	gggggggtgg	gtggggcagg	acagcaagg	ggaggattgg	gaagacaata	gcaggcatgc	3480
35	tggggatg	gtgggctcta	tggcaggaac	ccctagtgtg	ggagttggcc	actccctctc	3540
	tgcgcgctc	ctcgctcact	gagggcgccc	gggaaacccg	ggcgtgcgcc	tcagtgcg	3600
	agcgagcg	cagctgcctg	cagg				3624
	<210> 61						
	<211> 4257						
40	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид						
	<400> 61						
45	cctgcaggca	gctgcgcgct	cgctcgctca	ctgaggccgc	ccgggcaaa	cccgggcgtc	60
	gggagacctt	tggtcgcccc	gcctcagtga	gcgagcagc	gcgagagag	ggagtggcca	120
	actccatcac	taggggttcc	ttgtagttaa	tgattaaccc	gccatgctac	ttatctacgt	180
	agccatgctc	tagagcgggc	gcacgcgtag	atcttcaata	ttggccatta	gccatattat	240

	tcattgggta	tatagcataa	atcaatatg	gctattggcc	attgcatacg	ttgtatctat	300
	atcataatat	gtacatttat	attggctcat	gtccaatatg	accgccatgt	tggcattgat	360
	tattgactag	ttattaatag	taatcaatta	cgggggtcatt	agttcatagc	ccatatatgg	420
	agttccgcgt	tacataactt	acggtaaatg	gcccgcctgg	ctgaccgccc	aacgaccccc	480
5	gcccattgac	gtcaataatg	acgtatgttc	ccatagtaac	gccaataggg	actttccatt	540
	gacgtcaatg	ggtggagtat	ttacggtaaa	ctgcccactt	ggcagtacat	caagtgtatc	600
	atatgccaa	tccgccccct	attgacgtca	atgacggtaa	atggcccgcc	tggcattatg	660
	cccagtacat	gaccttacgg	gactttccta	cttggcagta	catctacgta	ttagtcatcg	720
	ctattaccat	ggtcgaggtg	agccccacgt	tctgcttcac	tctccccatc	ttccccccct	780
10	ccccaccccc	aattttgtat	ttatttatatt	tttaattatt	ttgtgcagcg	atgggggcg	840
	gggggggggg	ggggcgcgcg	ccaggcgggg	cggggcgggg	cgaggggcg	ggcggggcca	900
	ggcgagagag	tgcggcggca	gccaatcaga	gcggcgcgct	ccgaaagttt	ccttttatgg	960
	cgaggcgggc	gcggcgggcg	ccctataaaa	agcgaagcgc	gcggcgggcg	ggagtcgctg	1020
	cgacgtgcc	ttcgccccgt	gccccgctcc	gccgccgcct	cgcgcgccc	gccccggctc	1080
15	tgactgaccg	cgttactccc	acaggtgagc	ggcggggacg	gcccttctcc	ttcggggtgt	1140
	aattagcgct	tggtttaaatg	acggcttggt	tcttttctgt	ggctgcgtga	aagccttgag	1200
	gggctccggg	agggcccttt	gtgcgggggg	gagcggtcgc	gggggtgcgt	gcgtgtgtgt	1260
	gtgcgtgggg	agcgcccgct	gcggcccgcg	ctgcccgcg	gctgtgagcg	ctgcgggcgc	1320
	ggcgcggggc	tttgtgcgct	ccgcagtggt	cgcgagggga	gcgcggccgg	ggcggtgcc	1380
20	ccgcggtgcg	gggggggctg	cgaggggaac	aaaggctgcg	tgcggggtgt	gtgcgtgggg	1440
	gggtgagcag	ggggtgtggg	cgcggcgggtc	gggctgtaac	ccccccctgc	acccccctcc	1500
	ccgagttgct	gagcacggcc	cggttcggg	tgcggggctc	cgtacggggc	gtggcgcggg	1560
	gctcgccgtg	ccgggcgggg	ggtggcgcca	ggtgggggtg	ccgggcgggg	cggggcggcc	1620
	tcgggcccgg	gagggctcgg	gggagggggc	cggcggcccc	cggagcgccg	gcggctgtcg	1680
25	agggcgggcg	agccgcagcc	attgcctttt	atggtaatcg	tgcgagaggg	cgcagggact	1740
	tcctttgtcc	caaatactgtg	cggagccgaa	atctgggagg	cgccgcccga	ccccctctag	1800
	cgggcgcggg	gcgaagcggt	gcggcgccgg	caggaaggaa	atgggcgggg	agggccttcg	1860
	tgcgtcgccg	cgccgcccgtc	cccttctccc	tctccagcct	cggggctgtc	cgcgggggga	1920
	cggctgcctt	cggggggggac	ggggcagggc	ggggttcggc	ttctggcggtg	tgaccggcg	1980
30	ctctagagcc	tctgctaacc	atgttttagc	cttcttcttt	ttcctacagc	tcctgggcaa	2040
	cgtgctgggt	attgtgctgt	ctcatcattt	gtcgacagaa	ttcctcgaag	atccgaagg	2100
	gttcaagctt	ggcattccgg	tactgttggt	aaagccacca	tggaagacgc	caaaaacata	2160
	aagaaaggcc	cggcgccatt	ctatccgctg	gaagatggaa	ccgctggaga	gcaactgcat	2220
	aaggctatga	agagatacgc	cctggttcct	ggaacaattg	cttttacaga	tgacatatc	2280
35	gaggtggaca	tcacttacgc	tgagtacttc	gaaatgtccg	ttcggttggc	agaagctatg	2340
	aaacgatatg	ggctgaatac	aaatcacaga	atcgctgat	gcagtgaaaa	ctctcttcaa	2400
	ttctttatgc	cgggtgttgg	cgcggttatt	atcgagttg	cagttgcgcc	cgcaacgac	2460
	atttataatg	aacgtgaatt	gctcaacagt	atgggcattt	cgcagcctac	cgtggtgttc	2520
	gtttccaaaa	aggggttgca	aaaaattttg	aacgtgcaaa	aaaagctccc	aatcatccaa	2580
40	aaaattatta	tcatggattc	taaaacggat	taccagggat	ttcagtcgat	gtacacgttc	2640
	gtcacatctc	atctacctcc	cggttttaaat	gaatacgatt	ttgtgccaga	gtccttcgat	2700
	agggacaaga	caattgcact	gatcatgaac	tcctctggat	ctactggtct	gcctaaagg	2760
	gtcgctctgc	ctcatagaac	tgctgcgtg	agattctcgc	atgccagaga	tcctattttt	2820
	ggcaatcaaa	tcattccgga	tactgcgatt	ttaagtgttg	ttccattcca	tcacggtttt	2880
45	ggaatgttta	ctacactcgg	atatttgata	tgtggatttc	gagtcgtctt	aatgtataga	2940
	tttgaagaag	agctgtttct	gaggagcctt	caggattaca	agattcaaag	tgcgctgctg	3000
	gtgccaaacc	tattctcctt	cttcgcaaaa	agcactctga	ttgacaaata	cgatttatct	3060
	aatttacacg	aaattgcttc	tggtggcgct	cccctctcta	aggaagtcgg	ggaagcggtt	3120

	gccaagaggt	tccatctgcc	aggtatcagg	caaggatatg	ggctcactga	gactacatca	3180
	gctattctga	ttacacccga	gggggatgat	aaaccgggcg	cggtcggtaa	agttgttcca	3240
	ttttttgaag	cgaaggttgt	ggatctggat	accgggaaaa	cgctgggctg	taatcaaaga	3300
	ggcgaactgt	gtgtgagagg	tcctatgatt	atgtccggtt	atgtaaaca	tccggaagcg	3360
5	accaacgcct	tgattgacaa	ggatggatgg	ctacattctg	gagacatagc	ttactgggac	3420
	gaagacgaac	acttcttcat	cggtgaccgc	ctgaagtctc	tgattaagta	caaaggctat	3480
	caggtggctc	ccgctgaatt	ggaatccatc	ttgtctcaac	acccaacat	cttcgacgca	3540
	ggtgtcgcag	gtcttcccga	cgatgacgcc	ggtgaacttc	ccgccgccgt	tgttgttttg	3600
	gagcacggaa	agacgatgac	ggaaaaagag	atcgtggatt	acgtcgccag	tcaagtaaca	3660
10	accgcgaaaa	agttgcgcgg	aggagttgtg	tttgtggacg	aagtaccgaa	aggtcttacc	3720
	ggaaaactcg	acgcaagaaa	aatcagagag	atcctcataa	aggccaagaa	gggcggaaag	3780
	atcgccgtgt	aattctagag	tcggggcggc	cgcccgcttc	gagcagacat	gataagatac	3840
	attgatgagt	ttggacaaac	cacaactaga	atgcagtga	aaaaatgctt	tatttgtgaa	3900
	atttgtgatg	ctattgcttt	atttghtaacc	attataagct	gcaataaaca	agttaacaac	3960
15	aacaattgca	ttcatTTTTat	gtttcagggtt	cagggggagg	tgtgggagggt	tttttaaagc	4020
	aagtaaaacc	tctacaaatg	tggtaaaaatc	gataagtgcg	gaccgagcgg	ccgctctaga	4080
	gcatggctac	gtagataagt	agcatggcgg	gttaatcatt	aactacacct	gcaggcagct	4140
	gcgcgctcgc	tcgctcactg	aggccgcccg	ggcgtcgggc	gacctttggt	cgcccggcct	4200
	cagtgagcga	gcgagcgcgc	agagagggag	tggccaactc	catcactagg	ggttcct	4257
20	<210> 62						
	<211> 2510						
	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
25	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид						
	<400> 62						
	cctgcaggca	gctgcgcgct	cgctcgctca	ctgaggccgc	ccgggcaaag	cccgggctgc	60
	gggcgacctt	tggtcgcccc	gcctcagtga	gcgagcagag	gcgcagagag	ggagtggcca	120
	actccatcac	taggggttcc	ttgtagttaa	tgattaaccc	gccatgctac	ttatctacgt	180
30	agccatgctc	tagagcggcc	gcgctagccc	ctaaaaatggg	caaacattgc	aagcagcaaa	240
	cagcaaacac	acagccctcc	ctgcctgctg	accttggagc	tggggcagag	gtcagagacc	300
	tctctgggcc	catgccacct	ccaacatcca	ctcgaccctt	tggaaatttcg	gtggagagga	360
	gcagagggtt	tcctggcgctg	gttttaggtag	tgtgagaggg	gaatgactcc	tttcggtaag	420
	tgcagtggaa	gctgtacact	gccaggcaa	agcgtccggg	cagcgtaggc	gggcgactca	480
35	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	taactgggggt	gaccttggtt	540
	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	tacggacgag	600
	gacactcgag	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	actgacctgg	gacagtgaat	660
	ccggacatcg	attctaaggt	aaatataaaa	tttttaagt	tataatttgt	taaactactg	720
	attctaattg	tttctctctt	ttagattcca	acctttggaa	ctgaattcta	gaccaccatg	780
40	cagaggggtga	acatgatcat	ggctgagagc	cctggcctga	tcaccatctg	cctgctgggc	840
	tacctgctgt	ctgctgagtg	cactgtgttc	ctggaccatg	agaatgccaa	caagatectg	900
	aacaggccca	agagatacaa	ctctggcaag	ctggaggagt	ttgtgcaggg	caacctggag	960
	agggagtgca	tggaggagaa	gtgcagcttt	gaggaggcca	gggagggtgtt	tgagaacact	1020
	gagaggacca	ctgagttctg	gaagcagtat	gtggatgggg	accagtgtga	gagcaacccc	1080
45	tgctgaatg	ggggcagctg	caaggatgac	atcaacagct	atgagtgtctg	gtgccccttt	1140
	ggctttgagg	gcaagaactg	tgagctggat	gtgacctgca	acatcaagaa	tggcagatgt	1200
	gagcagttct	gcaagaactc	tgctgacaac	aagtggtgtg	gcagctgcac	tgagggctac	1260
	aggctggctg	agaaccagaa	gagctgtgag	cctgctgtgc	cattcccatg	tggcagagtg	1320

	tctgtgagcc agaccagcaa gctgaccagg gctgaggctg tgttccctga tgtggactat	1380
	gtgaacagca ctgaggctga aaccatcctg gacaacatca cccagagcac ccagagcttc	1440
	aatgacttca ccaggggtgtt ggggggggag gatgccaagc ctggccagtt cccctggcaa	1500
	gtggtgctga atggcaaggt ggatgccttc tgtgggggca gcattgtgaa tgagaagtgg	1560
5	attgtgactg ctgcccactg tgtggagact ggggtgaaga tcaactgtgtt ggctggggag	1620
	cacaacattg aggagactga gcacactgag cagaagagga atgtgatcag gatcatcccc	1680
	caccacaact acaatgctgc catcaacaag tacaacctg acattgccct gctggagctg	1740
	gatgagcccc tgggtgctgaa cagctatgtg acccccatct gcattgctga caaggagtac	1800
	accaacatct tcctgaagtt tggctctggc tatgtgtctg gctggggcag ggtgttccac	1860
10	aagggcaggt ctgccctggt gctgcagtag ctgagggtgc ccttgggtgga cagggccacc	1920
	tgcctgagga gcaccaagtt caccatctac aacaacatgt tctgtgctgg cttccatgag	1980
	gggggcaggg acagctgcca gggggactct gggggccccc atgtgactga ggtggagggc	2040
	accagcttcc tgactggcat catcagctgg ggggaggagt gtgcatgaa gggcaagtat	2100
	ggcatctaca ccaaagtctc cagatatgtg aactggatca aggagaagac caagctgacc	2160
15	taatgactcc atggttcgaa tgctttatatt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg	2220
	taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa ttgcattcat tttatgtttc	2280
	aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt aaaactagtg cgcccgctct agagcatggc	2340
	tacgtagata agtagcatgg cgggttaatc attaaactaca aggaaccctc agtgatggag	2400
	ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc	2460
20	cgacgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgagc tgcctgcagg	2510
	<210> 63	
	<211> 126	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 63	
	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggcgtgcc	60
	cgggcgscctc agtgagcgag cgagcgcgca gagaggaggt ggccaactcc atcaactagg	120
30	gttcct	126
	<210> 64	
	<211> 120	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 64	
	aggaaccscct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactagg	60
	ccggccggga aaccggggcg tgcgcctcag tgagcgagcg agcgcgagc tgcctgcagg	120
40	<210> 65	
	<211> 80	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
45	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 65	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcgtcgggc gaccttttgt cgccggcct	60

	cagtgagcga gcgagcgcgc	
	<210> 66	
	<211> 141	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 66	
10	aataaacgat aacgccgttg gtggcgtgag gcatgtaaaa ggttacatca ttatcttggt	60
	cgccatccgg ttggtataaaa tagacgttca tgttggtttt tgtttcagtt gcaagttggc	120
	tgcggcgcgc gcagcacctt t	141
	<210> 67	
	<211> 1876	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 67	
20	cgagccacc atggcggggt ttacgagat tgtgattaag gtccccagcg accttgacga	60
	gcatctgccc ggcatttctg acagctttgt gaactgggtg gccgagaagg aatgggagtt	120
	gccgccagat tctgacatgg atctgaatct gattgagcag gcacccctga ccgtggccga	180
	gaagctgcag cgcgactttc tgacggaatg gcgccgtgtg agtaaggccc cggaggccct	240
	tttctttgtg caatttgaga agggagagag ctacttccac atgcacgtgc tcgtggaaac	300
	caccgggggtg aaatccatgg ttttgggacg tttcctgagt cagattcgcg aaaaactgat	360
25	tcagagaatt taccgcggga tcgagccgac tttgccaaac tggttcgcgg tcacaaagac	420
	cagaaatggc gccggaggcg ggaacaagggt ggtggatgag tgctacatcc ccaattactt	480
	gctcccaaaa acccagcctg agctccagtg ggcgtggact aatatggaac agtatttaag	540
	cgctgttttg aatctcacgg agcgtaaacg gttggtggcg cagcatctga cgcacgtgtc	600
	gcagacgcag gagcagaaca aagagaatca gaatcccaat tctgatgcgc cggatgatcag	660
30	atcaaaaact tcagccaggt acatggagct ggtcgggtgg ctcgtggaca aggggattac	720
	ctcggagaag cagtggatcc aggaggacca ggcctcatac atctccttca atgcggcctc	780
	caactcgcgg tcccaaatca aggctgcctt ggacaatgcg ggaaagatta tgagcctgac	840
	taaaaccgcc cccgactacc tggtagggcca gcagcccgtg gaggacattt ccagcaatcg	900
	gatttataaa attttggaac taaacgggta cgatcccaa tatgcggctt ccgtctttct	960
35	gggatgggcc acgaaaaagt tcggcaagag gaacaccatc tggctgtttg ggcctgcaac	1020
	taccgggaag accaacatcg cggaggccat agcccacact gtgcccttct acgggtgcgt	1080
	aaactggacc aatgagaact ttcccttcaa cgactgtgtc gacaagatgg tgatctggtg	1140
	ggaggagggg aagatgaccg ccaaggctgt ggagtcggcc aaagccattc tcggaggaag	1200
	caaggtgcgc gtggaccaga aatgcaagtc ctcggcccag atagaccga ctcccgatgat	1260
40	cgtcacctcc aacaccaaca tgtgcgccgt gattgacggg aactcaacga ccttcgaaca	1320
	ccagcagccg ttgcaagacc ggatgttcaa atttgaactc acccgccgtc tggatcatga	1380
	ctttgggaag gtcaccaagc aggaagtcaa agactttttc cggtagggcaa aggatcacgt	1440
	ggttgagggtg gagcatgaat tctacgtcaa aaaggggtgga gccaaagaaa gacccgcccc	1500
	cagtgacgca gatataagtg agcccaaacg ggtgcgcgag tcagttgcgc agccatcgac	1560
45	gtcagacgcg gaagcttcga tcaactacgc agacaggtac caaaacaaat gttctcgtca	1620
	cgtgggcatg aatctgatgc tgtttccctg cagacaatgc gagagaatga atcagaattc	1680
	aaatatctgc ttcactcacg gacagaaaga ctgttttagag tgctttcccg tgtcagaatc	1740
	tcaaccggtt tctgtcgtca aaaaggcgta tcagaaactg tgctacattc atcatatcat	1800

	gggaaagggtg ccagacgctt gcactgcctg cgatctggtc aatgtggatt tggatgactg	1860
	catctttgaa caataa	1876
	<210> 68	
	<211> 129	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 68	
10	atcatggaga taattaataat gataaccatc tcgcaaataa ataagtattt tactgttttc	60
	gtaacagttt tgtaataaaa aaacctataa atattccgga ttattcatac cgtcccacca	120
	tcgggcgcg	129
	<210> 69	
	<211> 1203	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 69	
20	gccgccacca tggagttggt gggctggctc gtggacaaag gcattacttc ggaaaagcag	60
	tggattcagg aggatcaggc atcttacatc tcattcaacg ctgccagtaa ctcgagggtcc	120
	cagatcaagg cagcgcctgga caacgcggga aagattatga gtctgaccaa aactgctcca	180
	gactacctcg ttggtcagca accggtggaa gatattctcca gcaacaggat ctacaagatt	240
	ctggagctca acggctacga ccctcaatac gctgcctcag tggtcttggg ttggggccacc	300
25	aagaaattcg gcaagagaaa cactatctgg ctgttcggcc ccgctaccac tggaaagaca	360
	aacatcgag aagcgattgc tcacacgggtg ccattctacg gctgcgtcaa ctggacaaac	420
	gagaacttcc cgttcaacga ctgtgtcgat aagatggta tctgggtggga ggaaggaaag	480
	atgacggcca aagtggtcga aagcgccaag gcaattctgg gtgggtctaa agtgcgcgctc	540
	gaccagaagt gcaaactctt agctcaaadc gacccatccc ccgttattgt gacatcaaac	600
30	acgaacatgt gtgccgtgat cgacggaaac agtacaacgt tcgaacacca gcaacctctc	660
	caggatcgta tgttcaagtt cgagctcacc cgccgttttg accatgattt cggcaagggtc	720
	actaaacaag aggttaagga cttcttccgc tgggctaaag atcacgttgt ggaggttgaa	780
	catgagttct acgtcaagaa aggaggtgct aagaaacgtc cagccccgtc ggacgcagat	840
	atctccgaac ctaagagggt gagagagtcg gtcgcacagc caagcacttc tgacgcagaa	900
35	gcttccatta actacgcaga taggtacca aacaagtgca gcagacacgt gggatgaac	960
	ttgatgctgt tcccatgccg ccagtgtgag cgtatgaacc aaaactctaa catctgtttc	1020
	acacatggcc agaaggactg cctcgaatgt ttccctgtgt cagagagtca gcccgctctca	1080
	gtcgtaaga aagcttacca aaagtgtgtc tacatccacc atattatggg taaagtcctt	1140
	gatgcctgta ccgcttgtga tctgggtcaac gtggatttgg acgactgtat tttcgagcaa	1200
40	taa	1203
	<210> 70	
	<211> 388	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
45	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 70	
	gaacagagaa acaggagaa atggggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc	60

	cggtcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga tatctgtggt	120
	aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt cccagatgc ggtcccgccc	180
	tcagcagttt ctagagaacc atcagatggt tccaggggtgc cccaaggacc tgaaatgacc	240
	ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc	300
5	tccccgagct ctatataagc agagctcgtt tagtgaaccg tcagatcgcc tggagacgcc	360
	atccacgctg ttttgacttc catagaag	388
	<210> 71	
	<211> 1662	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 71	
	gccgccacca tggaagacgc caaaaacata aagaaaggcc cggcgccatt ctatccgctg	60
15	gaagatggaa ccgctggaga gcaactgcat aaggctatga agagatacgc cctgggttcct	120
	ggaacaattg cttttacaga tgcacatatc gaggtggaca tcacttacgc tgagtacttc	180
	gaaatgtccg ttcggttggc agaagctatg aaacgatatg ggctgaatac aaatcacaga	240
	atcgctcgat gcagtgaaaa ctctcttcaa ttctttatgc cgggtgttggg cgcgttattt	300
	atcggagttg cagttgcgcc cgcgaacgac atttataatg aacgtgaatt gctcaacagt	360
20	atgggcatth cgcagcctac cgtggtgttc gtttccaaaa aggggttgca aaaaattttg	420
	aacgtgcaaa aaaagctccc aatcatccaa aaaattatta tcatggattc taaaacggat	480
	taccagggat ttcagtcgat gtacacgttc gtcacatctc atctacctcc cggttttaat	540
	gaatacgatt ttgtgccaga gtccttcgat agggacaaga caattgcact gatcatgaac	600
	tcctctggat ctactgggtc gcctaaagggt gtcgctctgc ctcatagaac tgcctgcgtg	660
25	agattctcgc atgccagaga tcctatthttt ggcaatcaaa tcattccgga tactgagatt	720
	ttaagtgttg ttccattcca tcacggtttt ggaatgttta ctacactcgg atatttgata	780
	tgtggatttc gagtcgtctt aatgtataga tttgaagaag agctgtttct gaggagcctt	840
	caggattaca agattcaaag tgcgctgctg gtgccaaccc tattctcctt cttcgccaaa	900
	agcactctga ttgacaaata cgatttatct aatttacacg aaattgcttc tgggtggcgt	960
30	cccctctcta aggaagtcgg ggaagcgggt gccaaagagg tccatctgcc aggtatcagg	1020
	caaggatatg ggctcactga gactacatca gctattctga ttacaccgga ggggatgat	1080
	aaaccgggcg cggtcggtaa agttgttcca ttttttgaag cgaaggttgt ggatctggat	1140
	accgggaaaa cgctgggctg taatcaaaga ggcgaactgt gtgtgagagg tcctatgatt	1200
	atgtccgggt atgtaaaca tccggaagcg accaacgcct tgattgacaa ggatggatgg	1260
35	ctacattctg gagacatagc ttactgggac gaagacgaac acttcttcat cgttgaccgc	1320
	ctgaagtctc tgattaagta caaaggctat cagggtgctc ccgctgaatt ggaatccatc	1380
	ttgctccaac accccaacat cttcgacgca ggtgtcgcag gtcttcccga cgatgacgcc	1440
	ggtgaacttc ccgccgccgt tgttgthttg gagcacgga agacgatgac ggaaaaagag	1500
	atcgtaggatt acgtcgccag tcaagtaaca accgcgaaaa agttgcgcgg aggagttgtg	1560
40	tttgtggacg aagtaccgaa aggtcttacc ggaaaactcg acgcaagaaa aatcagagag	1620
	atcctcataa aggccaagaa gggcggaag atcgccgtgt aa	1662
	<210> 72	
	<211> 581	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 72	

	gagcatctta ccgccattta ttcccatatt tgttctgttt ttcttgattt gggatacat	60
	ttaaagtta ataaaacaaa atgggtggggc aatcatttac attttaggg atatgtaatt	120
	actagtccag gtgtattgcc acaagacaaa catgttaaga aactttcccg ttatttacgc	180
	tctgttcctg ttaatcaacc tctggattac aaaaattgtg aaagattgac tgatattctt	240
5	aactatgttg ctcccttttac gctgtgtgga tatgctgctt tatagcctct gtatctagct	300
	attgcttccc gtacggcttt cgttttctcc tccttgata aatcctggtt gctgtctctt	360
	ttagaggagt tgtggcccg tgtccgtcaa cgtggcggtg tgtgctctgt gtttgctgac	420
	gcaaccccc ctggctgggg cattgccacc acctgtcaac tcctttctgg gactttcgct	480
	ttccccctcc cgatcgccac ggcagaactc atcgccgcct gccttgcccg ctgctggaca	540
10	ggggctagg tgcctgggac tgataattcc gtggtgttgt c	581
	<210> 73	
	<211> 225	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
15	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 73	
	tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt ccttgaccct	60
	ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaaatgag gaaattgcat cgcattgtct	120
20	gagtaggtgt cattctattc tgggggggtg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg	180
	ggaagacaat agcaggcatg ctgggggatgc ggtgggctct atggc	225
	<210> 74	
	<211> 1177	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 74	
	ggctcagagg ctacagaggc cacaggagtt tctgggctca ccctgcccc ttccaacccc	60
30	tcagttccca tcctccagca gctgtttgtg tgctgcctct gaagtccaca ctgaacaaac	120
	ttcagcctac tcatgtccct aaaatgggca aacattgcaa gcagcaaaca gcaaacacac	180
	agccctccct gcctgctgac cttggagctg gggcagaggc cagagacctc tctgggcccc	240
	tgccacctcc aacatccact cgacccttg gaatttcggt ggagaggagc agaggttgtc	300
	ctggcggtgt ttaggtagt tgagagggtc cgggttcaaa accacttgct ggggtggggag	360
35	tcgtcagtaa gtggctatgc ccgaccccc aagcctgttt ccccatctgt acaatggaaa	420
	tgataaagac gcccactctga tagggttttt gtggcaata aacatttggt tttttgttt	480
	tgttttgttt tgttttttga gatggagggt tgctctgtcg ccagggtgg agtgacgtga	540
	cacaatctca tctaccaca accttcccct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca	600
	agcatgtgcc accacacctg gctaattttc tatttttagt agagacgggt ttctccatgt	660
40	tggtcagcct cagcctccca agtaactggg attacaggcc tgtgccacca caccgggcta	720
	attttttcta tttttgacag ggacgggggt tcaccatgtt ggtcaggctg gtctagagg	780
	accgatctt gctaccagt gaacagccac taaggattct gcagtgagag cagagggcc	840
	gctaagtgt actctcccag agactgtctg actcacgcca cccctccac cttggacaca	900
	ggacgctgtg gtttctgagc cagggtacaat gactccttc ggtaagtga gtggaagctg	960
45	tacactgccc aggcaaagcg tccgggcagc gtaggcgggc gactcagatc ccagccagt	1020
	gacttagccc ctgtttgtc ctccgataac tggggtgacc ttgggttaata ttcaccagca	1080
	gcctcccccg ttgcccctct ggatccactg cttaaatacg gacgaggaca gggccctgtc	1140
	tcctcagctt caggcaccac cactgacctg ggacagt	1177

<210> 75
<400> 75
000
<210> 76
5 <400> 76
000
<210> 77
<400> 77
000
10 <210> 78
<400> 78
000
<210> 79
<400> 79
15 000
<210> 80
<400> 80
000
<210> 81
20 <400> 81
000
<210> 82
<400> 82
000
25 <210> 83
<400> 83
000
<210> 84
<400> 84
30 000
<210> 85
<400> 85
000
<210> 86
35 <400> 86
000
<210> 87
<400> 87
000
40 <210> 88
<400> 88
000
<210> 89
<400> 89
45 000
<210> 90
<400> 90
000

<210> 91
 <400> 91
 000
 <210> 92
 5 <400> 92
 000
 <210> 93
 <400> 93
 000
 10 <210> 94
 <400> 94
 000
 <210> 95
 <400> 95
 15 000
 <210> 96
 <400> 96
 000
 <210> 97
 20 <400> 97
 000
 <210> 98
 <400> 98
 000
 25 <210> 99
 <400> 99
 000
 <210> 100
 <400> 100
 30 000
 <210> 101
 <211> 70
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 101
 gcgcgcctcgc tcgctcactg aggccgccccg ggaaaccccg gcgtgcgctt cagtgcgcga 60
 40 gcgagcgcgc 70
 <210> 102
 <211> 70
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 102

	gcgcgctcgc tcgctcactg aggcgcacgc ccgggtttcc cgggcggcct cagtgagcga	60
	gcgagcgcgc	70
	<210> 103	
	<211> 72	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 103	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 104	
	<211> 72	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
20	<400> 104	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggscg ассааaggtc gcccgcggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 105	
	<211> 72	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 105	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 106	
	<211> 72	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 106	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 107	
	<211> 83	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	

олигонуклеотид

	<400> 107	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg ctttgcccgg	60
	cctcagtgag cgagcgagcg cgc	83
5	<210> 108	
	<211> 83	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 108	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggca aagcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg	60
	cctcagtgag cgagcgagcg cgc	83
15	<210> 109	
	<211> 77	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 109	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgaaac gtcgggcgac ctttggtcgc ccggcctcag	60
	tgagcgagcg agcgcg	77
25	<210> 110	
	<211> 77	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 110	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgtt tcggcctcag	60
	tgagcgagcg agcgcg	77
35	<210> 111	
	<211> 51	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 111	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggcaaagcc tcagtgagcg agcgagcgcg c	51
	<210> 112	
45	<211> 51	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	

	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 112	
5	gcgcgctcgc tcgctcactg aggctttgcc tcagtgcgcg agcgagcgcg c	51
	<210> 113	
	<211> 80	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 113	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcgtcgggc gacctttggt cggccggcct	60
	cagtgcgcga gcgagcgcg	80
15	<210> 114	
	<211> 80	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 114	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgacgcc cgggcgccct	60
	cagtgcgcga gcgagcgcg	80
25	<210> 115	
	<211> 79	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 115	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggcgcccgc ggcgtcgggc acctttggtc gcccggcctc	60
	agtgcgcgag cgcgagcg	79
35	<210> 116	
	<211> 79	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 116	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgacgcc cgggcgccctc	60
	agtgcgcgag cgcgagcg	79
45	<210> 117	
	<211> 89	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	

	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 117	
5	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg cgactttgtc	60
	gcccggcctc agtgagcgag cgagcgcgc	89
	<210> 118	
	<211> 89	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 118	
15	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg acaaagtcgc ccgacgcccg ggctttgccc	60
	ggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgc	89
	<210> 119	
	<211> 87	
	<212> ДНК	
20	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 119	
25	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg cgattttcgc	60
	ccggcctcag tgagcgagcg agcgcgc	87
	<210> 120	
	<211> 87	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 120	
35	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg aaaatcgccc gacgcccggg ctttgcccgg	60
	gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgc	87
	<210> 121	
	<211> 85	
	<212> ДНК	
40	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 121	
45	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg cgtttcgccc	60
	ggcctcagtg agcgagcgag cgcgc	85
	<210> 122	
	<211> 85	

	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
5	олигонуклеотид	
	<400> 122	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg aaacgcccga cggccgggct ttgcccgggc	60
	ggcctcagtg agcgagcgag cgcgc	85
	<210> 123	
10	<211> 89	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
15	олигонуклеотид	
	<400> 123	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccggcgc ggaaccccg gcgtcgggcg acctttggtc	60
	gcccggcctc agtgagcgag cgagcgcgc	89
	<210> 124	
20	<211> 89	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
25	олигонуклеотид	
	<400> 124	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgacgcc cgggtttccc	60
	gggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgc	89
	<210> 125	
30	<211> 87	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
35	олигонуклеотид	
	<400> 125	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccggcgc gaaaccgggc gtcgggcgac ctttggtcgc	60
	ccggcctcag tgagcgagcg agcgcgc	87
	<210> 126	
40	<211> 87	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
45	олигонуклеотид	
	<400> 126	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgacgcc cggtttccgg	60
	gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgc	87

<210> 127
 <211> 85
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 127
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg aaacgggcgt cgggcgacct ttggtcgccc 60
 10 ggcctcagtг agcgagcgag cgcgc 85
 <210> 128
 <211> 85
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 128
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggсg ассааaggtc gcccгacгcc cgtttcgggc 60
 20 ggcctcagtг agcgagcgag cgcgc 85
 <210> 129
 <211> 83
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 129
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccгссса аagggcgtcg ggcгaccttt ggtcгccсgg 60
 30 cctcagtгag cгagcgagcg cgc 83
 <210> 130
 <211> 83
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 130
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggсg ассааaggtc gcccгacгcc ctttgggсgg 60
 40 cctcagtгag cгagcgagcg cgc 83
 <210> 131
 <211> 81
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 131

	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgccaа aggcgtcggg cgacctttgg tcgcccggcc	60
	tcagtgaгсg agcgagcgcg c	81
	<210> 132	
	<211> 81	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 132	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggсg ассааaggtc gcccгacгcc ttggcgгcc	60
	tcagtgaгсg agcgagcgcg c	81
	<210> 133	
	<211> 79	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
20	<400> 133	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccгcaаа gcgtcgggгg acctttggtc gcccгgсctc	60
	agtgaгсgag сgagсгсg	79
	<210> 134	
	<211> 79	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 134	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggгg ассааaggtc gcccгacгct ttгcgгсctc	60
	agtgaгсgag сgagсгсg	79
	<210> 135	
	<211> 546	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 135	
40	ссстаааатg ggсааасatt gсаагсagса аасaгсааас асacагссct ccctгсctгс	60
	tgaccttgga gctggggсag aggtcagаgа cctctctggg cccatgccac ctccaacatc	120
	сactгсacccc cttggaattt ttсggtggag aggagсagag gttgtcctgg сgtgggttag	180
	gtagtgtgag aggggaatga ctсctttcgг таagtгсagt ggaagctgta cactгcccag	240
	gсааагсгtc сggгсagсgt aggcggггсgа ctсagatccc агссagtгga cttagcccct	300
45	gtttgctcct ccgataactg gggtgacctt ggттаатatt caccagсagc ctccccгtt	360
	gccccctctgg atccactgct тааатасгga сgaggacagg gccctgtctc ctсagcttca	420
	ggcaccacca ctгacctggg асagtгaатс сggactctaa ggтааатата аааттттаа	480
	gtgtataatg tgттааacta ctгattctaa ttgtttctct cttttagatt ccaacctttg	540

gaactg
<210> 136
<400> 136
000
5 <210> 137
<400> 137
000
<210> 138
<400> 138
10 000
<210> 139
<400> 139
000
<210> 140
15 <400> 140
000
<210> 141
<400> 141
000
20 <210> 142
<400> 142
000
<210> 143
<400> 143
25 000
<210> 144
<400> 144
000
<210> 145
30 <400> 145
000
<210> 146
<400> 146
000
35 <210> 147
<400> 147
000
<210> 148
<400> 148
40 000
<210> 149
<400> 149
000
<210> 150
45 <400> 150
000
<210> 151
<211> 1530

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 151

	atgtccatgg	gggcaccgcg	gtccctcctc	ctggccctgg	ctgctggcct	ggccgttgcc	60
5	cgccccca	acatcgctgct	gatctttgcc	gacgacctcg	gctatgggga	cctgggctgc	120
	tatgggcacc	ccagctctac	cactcccaac	ctggaccagc	tggcggcggg	agggctgcgg	180
	ttcacagact	tctacgtgcc	tgtgtctctg	tgcacacct	ctagggccgc	cctcctgacc	240
	ggccggtcc	cggttcggat	gggcatgtac	cctggcgctc	tggtgcccag	ctcccggggg	300
	ggcctgcccc	tggaggaggt	gaccgtggcc	gaagtcctgg	ctgcccagag	ctacctcaca	360
10	ggaatggccg	gcaagtggca	ccttgggggtg	gggcctgagg	gggccttcct	gcccccccat	420
	cagggcttcc	atcgatttct	aggcatcccc	tactcccacg	accagggccc	ctgccagaac	480
	ctgacctgct	tcccgcgggc	cactccttgc	gacggtggct	gtgaccaggg	cctggtcccc	540
	atcccactgt	tggccaacct	gtccgtggag	gcgcagcccc	cctggctgcc	cggactagag	600
	gcccgtctaca	tggctttcgc	ccatgacctc	atggccgacg	cccagcgcca	ggatcgcccc	660
15	ttcttcctgt	actatgcctc	tcaccacacc	cactaccctc	agttcagtgg	gcagagcttt	720
	gcagagcggt	caggccgcgg	gccatttggg	gactccctga	tggagctgga	tgcagctgtg	780
	gggacctga	tgacagccat	aggggacctg	gggtcgcttg	aagagacgct	ggcatcttc	840
	actgcagaca	atggacctga	gaccatgcgt	atgtcccag	gcggctgctc	cggctctctg	900
	cgggtgtgga	agggaacgac	ctacgagggc	ggtgtccgag	agcctgcctt	ggccttctgg	960
20	ccaggtcata	tcgctcccgg	cgtgaccac	gagctggcca	gctccctgga	cctgctgcct	1020
	accctggcag	ccctggctgg	ggccccactg	cccaatgtca	ccttggatgg	ctttgacctc	1080
	agccccctgc	tgctgggcac	aggcaagagc	cctcggcagt	ctctcttctt	ctaccctgcc	1140
	taccagacg	aggtccgtgg	ggtttttgct	gtgcggactg	gaaagtacaa	ggctcacttc	1200
	ttcaccagag	gctctgcccc	cagtgatacc	actgcagacc	ctgcctgcca	cgcctccagc	1260
25	tctctgactg	ctcatgagcc	cccgtgctc	tatgacctgt	ccaaggaccc	tggtgagaac	1320
	tacaacctgc	tgggggggtgt	ggccggggcc	accccagagg	tgctgcaagc	cctgaaacag	1380
	cttcagctgc	tcaaggccca	gttagacgca	gctgtgacct	tcggccccag	ccaggtggcc	1440
	cggggcgagg	accccgccct	gcagatctgc	tgtcatcctg	gctgcacccc	ccgccagct	1500
	tgctgccatt	gcccagatcc	ccatgcctga				1530

30 <210> 152

<211> 1653

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 152

35	atgccgccac	cccggaccgg	ccgaggcctt	ctctggctgg	gtctggttct	gagctccgtc	60
	tgcgctgccc	tcggatccga	aacgcaggcc	aactcgacca	cagatgctct	gaacgttctt	120
	ctcatcatcg	tggatgacct	gcgcccctcc	ctgggctggt	atggggataa	gctggtgagg	180
	tccccaaata	ttgaccaact	ggcatccac	agcctcctct	tccagaatgc	ctttgcgcag	240
	caagcagtg	gcgccccgag	ccgcgtttct	ttcctcactg	gcaggagacc	tgacaccacc	300
40	cgctgttacg	acttcaactc	ctactggagg	gtgcacgctg	gaaacttctc	caccatcccc	360
	cagtacttca	aggagaatgg	ctatgtgacc	atgtcgggtg	gaaaagtctt	tcacctggg	420
	atatcttcta	accataccga	tgattctccg	tatagctggt	cttttccacc	ttatcatcct	480
	tcctctgaga	agtatgaaaa	cactaagaca	tgtcgagggc	cagatggaga	actccatgcc	540
	aacctgcttt	gccctgtgga	tgtgctggat	gttcccagag	gcaccttgcc	tgacaaacag	600
45	agcactgagc	aagccataca	gttggttgga	aagatgaaaa	cgtcagccag	tcctttcttc	660
	ctggccgttg	ggtatcataa	gccacacatc	cccttcagat	acccaagga	atttcagaag	720
	ttgtatccct	tggagaacat	cacctggcc	ccgatcccg	aggtccctga	tggcctaccc	780
	cctgtggcct	acaaccctg	gatggacatc	aggcaacggg	aagacgtcca	agccttaaac	840

	atcagtgtgc	cgtatgggtcc	aattcctgtg	gacttttcagc	ggaaaatccg	ccagagctac	900
	tttgcctctg	tgtcatattt	ggatacacag	gtcggccgcc	tcttgagtgc	tttggacgat	960
	cttcagctgg	ccaacagcac	catcattgca	tttacctcgg	atcatgggtg	ggctctaggt	1020
	gaacatggag	aatgggcca	atacagcaat	tttgatgttg	ctacccatgt	ttccctgata	1080
5	ttctatgttc	ctggaaggac	ggcttcactt	ccggaggcag	gcgagaagct	tttcccttac	1140
	ctcgaccctt	ttgattccgc	ctcacagttg	atggagccag	gcaggcaatc	catggacctt	1200
	gtggaacttg	tgtctctttt	tcccacgctg	gctggacttg	caggactgca	ggttccacct	1260
	cgtgccccg	ttccttcatt	tcacgttgag	ctgtgcagag	aaggcaagaa	ccttctgaag	1320
	catttttcgat	tccgtgactt	ggaagaggat	ccgtacctcc	ctggtaatcc	ccgtgaactg	1380
10	attgcctata	gccagtatcc	ccggccttca	gacatccctc	agtggaattc	tgacaagccg	1440
	agtttaaaag	atataaagat	catgggctat	tccatacgca	ccatagacta	taggtatact	1500
	gtgtgggttg	gcttcaatcc	tgatgaattt	ctagctaact	tttctgacat	ccatgcaggg	1560
	gaactgtatt	ttgtggattc	tgacccattg	caggatcaca	atatgtataa	tgattcccaa	1620
	ggtggagatc	ttttccagtt	gttgatgcct	tga			1653
15	<210>	153					
	<400>	153					
	000						
	<210>	154					
	<400>	154					
20	000						
	<210>	155					
	<400>	155					
	000						
	<210>	156					
25	<400>	156					
	000						
	<210>	157					
	<400>	157					
	000						
30	<210>	158					
	<400>	158					
	000						
	<210>	159					
	<400>	159					
35	000						
	<210>	160					
	<400>	160					
	000						
	<210>	161					
40	<400>	161					
	000						
	<210>	162					
	<400>	162					
	000						
45	<210>	163					
	<400>	163					
	000						
	<210>	164					

<400> 164
000
<210> 165
<400> 165
5 000
<210> 166
<400> 166
000
<210> 167
10 <400> 167
000
<210> 168
<400> 168
000
15 <210> 169
<400> 169
000
<210> 170
<400> 170
20 000
<210> 171
<400> 171
000
<210> 172
25 <400> 172
000
<210> 173
<400> 173
000
30 <210> 174
<400> 174
000
<210> 175
<400> 175
35 000
<210> 176
<400> 176
000
<210> 177
40 <400> 177
000
<210> 178
<400> 178
000
45 <210> 179
<400> 179
000
<210> 180

<400> 180
000
<210> 181
<400> 181
5 000
<210> 182
<400> 182
000
<210> 183
10 <400> 183
000
<210> 184
<400> 184
000
15 <210> 185
<400> 185
000
<210> 186
<400> 186
20 000
<210> 187
<400> 187
000
<210> 188
25 <400> 188
000
<210> 189
<400> 189
000
30 <210> 190
<400> 190
000
<210> 191
<400> 191
35 000
<210> 192
<400> 192
000
<210> 193
40 <400> 193
000
<210> 194
<400> 194
000
45 <210> 195
<400> 195
000
<210> 196

<400> 196
000
<210> 197
<400> 197
5 000
<210> 198
<400> 198
000
<210> 199
10 <400> 199
000
<210> 200
<400> 200
000
15 <210> 201
<400> 201
000
<210> 202
<400> 202
20 000
<210> 203
<400> 203
000
<210> 204
25 <400> 204
000
<210> 205
<400> 205
000
30 <210> 206
<400> 206
000
<210> 207
<400> 207
35 000
<210> 208
<400> 208
000
<210> 209
40 <400> 209
000
<210> 210
<400> 210
000
45 <210> 211
<400> 211
000
<210> 212

<400> 212
000
<210> 213
<400> 213
5 000
<210> 214
<400> 214
000
<210> 215
10 <400> 215
000
<210> 216
<400> 216
000
15 <210> 217
<400> 217
000
<210> 218
<400> 218
20 000
<210> 219
<400> 219
000
<210> 220
25 <400> 220
000
<210> 221
<400> 221
000
30 <210> 222
<400> 222
000
<210> 223
<400> 223
35 000
<210> 224
<400> 224
000
<210> 225
40 <400> 225
000
<210> 226
<400> 226
000
45 <210> 227
<400> 227
000
<210> 228

<400> 228
000
<210> 229
<400> 229
5 000
<210> 230
<400> 230
000
<210> 231
10 <400> 231
000
<210> 232
<400> 232
000
15 <210> 233
<400> 233
000
<210> 234
<400> 234
20 000
<210> 235
<400> 235
000
<210> 236
25 <400> 236
000
<210> 237
<400> 237
000
30 <210> 238
<400> 238
000
<210> 239
<400> 239
35 000
<210> 240
<400> 240
000
<210> 241
40 <400> 241
000
<210> 242
<400> 242
000
45 <210> 243
<400> 243
000
<210> 244

<400> 244
000
<210> 245
<400> 245
5 000
<210> 246
<400> 246
000
<210> 247
10 <400> 247
000
<210> 248
<400> 248
000
15 <210> 249
<400> 249
000
<210> 250
<400> 250
20 000
<210> 251
<400> 251
000
<210> 252
25 <400> 252
000
<210> 253
<400> 253
000
30 <210> 254
<400> 254
000
<210> 255
<400> 255
35 000
<210> 256
<400> 256
000
<210> 257
40 <400> 257
000
<210> 258
<400> 258
000
45 <210> 259
<400> 259
000
<210> 260

<400> 260
000
<210> 261
<400> 261
5 000
<210> 262
<400> 262
000
<210> 263
10 <400> 263
000
<210> 264
<400> 264
000
15 <210> 265
<400> 265
000
<210> 266
<400> 266
20 000
<210> 267
<400> 267
000
<210> 268
25 <400> 268
000
<210> 269
<400> 269
000
30 <210> 270
<400> 270
000
<210> 271
<400> 271
35 000
<210> 272
<400> 272
000
<210> 273
40 <400> 273
000
<210> 274
<400> 274
000
45 <210> 275
<400> 275
000
<210> 276

<400> 276
000
<210> 277
<400> 277
5 000
<210> 278
<400> 278
000
<210> 279
10 <400> 279
000
<210> 280
<400> 280
000
15 <210> 281
<400> 281
000
<210> 282
<400> 282
20 000
<210> 283
<400> 283
000
<210> 284
25 <400> 284
000
<210> 285
<400> 285
000
30 <210> 286
<400> 286
000
<210> 287
<400> 287
35 000
<210> 288
<400> 288
000
<210> 289
40 <400> 289
000
<210> 290
<400> 290
000
45 <210> 291
<400> 291
000
<210> 292

	<400> 292	
	000	
	<210> 293	
	<400> 293	
5	000	
	<210> 294	
	<400> 294	
	000	
	<210> 295	
10	<400> 295	
	000	
	<210> 296	
	<400> 296	
	000	
15	<210> 297	
	<400> 297	
	000	
	<210> 298	
	<400> 298	
20	000	
	<210> 299	
	<400> 299	
	000	
	<210> 300	
25	<400> 300	
	000	
	<210> 301	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 301	
35	gcgcgcctcgc tcgctc	16
	<210> 302	
	<211> 8	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 302	
	actgaggc	8
45	<210> 303	
	<211> 22	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	

	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 303	
5	cgggcgacca aaggtcgccc ga	22
	<210> 304	
	<211> 10	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
10	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 304	
	cgccccgggsg	10
15	<210> 305	
	<211> 8	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 305	
	gcctcagt	8
	<210> 306	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 306	
	gagcgagcga gcgcg	16
	<210> 307	
	<400> 307	
35	000	
	<210> 308	
	<211> 317	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 308	
	ggtgtggaaa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt	60
	agtcagcaac cagggtgtgga aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca	120
45	tgcattctcaa ttagtcagca accatagtcg cgcccctaac tccgcccata cgcgccctaa	180
	ctccgcccag ttccgcccata tctccgcccc atggctgact aattttttttt atttatgcag	240
	aggccgaggc cgcctcggcc tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttgag	300
	gcctaggctt ttgcaaa	317

<210> 309

<211> 576

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

5 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 309

	tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg cgttacataa	60
	cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata	120
10	atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca atgggtggag	180
	tattttacggt aaactgcccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc aagtacgccc	240
	cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta catgacctta	300
	tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgctattac catggtgatg	360
	cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg atttccaagt	420
15	ctccaccccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg ggactttcca	480
	aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt acgggtggag	540
	gtctatataa gcagagctgg tttagtgaac cgtcag	576

<210> 310

<211> 1313

20 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 310

25	ggagccgaga gtaattcata caaaaggagg gatcgccttc gcaaggggag agcccaggga	60
	ccgtccctaa attctcacag acccaaatcc ctgtagccgc cccacgacag cgcgaggagc	120
	atgcgcccag ggctgagcgc gggtagatca gagcacacaa gctcacagtc cccggcggtg	180
	gggggagggg cgcgctgagc gggggccagg gagctggcgc ggggcaaact gggaaagtgg	240
	tgtcgtgtgc tggctccgcc ctcttcccga ggggtggggga gaacggtata taagtgcggt	300
30	agtcgccttg gacgttcttt ttcgcaacgg gtttgccgtc agaacgcagg tgagtggcgg	360
	gtgtggcttc cgcgggcccc ggagctggag ccctgctctg agcggggccgg gctgatatgc	420
	gagtgtcgtc cgcagggttt agctgtgagc attcccactt cgagtggcgg gcggtgcggg	480
	ggtgagagtg cgaggcctag cggcaacccc gtagcctcgc ctctgttccg gcttgaggcc	540
	tagcgtggtg tccgccgccg cgtgccactc cgccgcactc atgcgttttt tgctcttgct	600
35	gccctcgatt gccttccagc agcatgggct aacaaaaggga ggggtgtggg ctactctta	660
	aggagcccat gaagcttacg ttggatagga atggaagggc aggagggcg actggggccc	720
	gcccgccttc ggagcacatg tccgacgcca cctggatggg gcgaggcctg tggctttccg	780
	aagcaatcgg gcgtgagttt agcctacctg ggccatgtgg ccctagcact gggcacggtc	840
	tggcctggcg gtgccgcgtt cccttgccctc ccaacaaggg tgaggccgtc ccgccggca	900
40	ccagttgctt gcgcggaaag atggccgctc ccggggccct gttgcaagga gctcaaaatg	960
	gaggacgcgg cagcccggtg gagcggggcg gtgagtcacc cacacaaagg aagaggccct	1020
	tgcccctcgc cggccgctgc ttctgtgac cccgtggtct atcgccgca tagtcacctc	1080
	gggcttctct tgagcaccgc tcgtcgcggc ggggggaggg gatctaattg cgttgagatt	1140
	tgttcacatt tgggtgggtg agactagtca ggccagcctg gcgctggaag tcattcttgg	1200
45	aatttgcccc tttgagtttg gagcgaggct aattctcaag cctcttagcg gttcaaaggt	1260
	attttctaaa cccgtttcca ggtgttgtga aagccaccgc taattcaaag caa	1313

<210> 311

<400> 311

000
 <210> 312
 <400> 312
 000
 5 <210> 313
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <400> 313
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser
 15 <210> 314
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <400> 314
 Met Leu Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15
 Ser Arg Gly
 25 <210> 315
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Обезьяний вирус 40
 <400> 315
 30 Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
 1 5
 <210> 316
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 35 <213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 Последовательность двойного NLS нуклеоплазмينا
 <400> 316
 40 Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15
 <210> 317
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 45 <213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 Последовательность C-мус NLS

<400> 317
 Pro Ala Ala Lys Arg Val Lys Leu Asp
 1 5
 <210> 318
 5 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 10 Последовательность C-мус NLS
 <400> 318
 Arg Gln Arg Arg Asn Glu Leu Lys Arg Ser Pro
 1 5 10
 <210> 319
 15 <211> 38
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 319
 Asn Gln Ser Ser Asn Phe Gly Pro Met Lys Gly Gly Asn Phe Gly Gly
 20 1 5 10 15
 Arg Ser Ser Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro
 20 25 30
 Arg Asn Gln Gly Gly Tyr
 35
 25 <210> 320
 <211> 42
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 <220>
 30 <223> Описание неизвестного:
 Домен IBV из последовательности импортина-альфа
 <400> 320
 Arg Met Arg Ile Glx Phe Lys Asn Lys Gly Lys Asp Thr Ala Glu Leu
 1 5 10 15
 35 Arg Arg Arg Arg Val Glu Val Ser Val Glu Leu Arg Lys Ala Lys Lys
 20 25 30
 Asp Glu Gln Ile Leu Lys Arg Arg Asn Val
 35 40
 <210> 321
 40 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 45 Последовательность белка Т миомы
 <400> 321
 Val Ser Arg Lys Arg Pro Arg Pro
 1 5

<210> 322
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 5 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 Последовательность белка Т МИОМЫ
 <400> 322
 Pro Pro Lys Lys Ala Arg Glu Asp
 10 1 5
 <210> 323
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 323
 Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu
 1 5
 <210> 324
 <211> 12
 20 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 324
 Ser Ala Leu Ile Lys Lys Lys Lys Lys Met Ala Pro
 1 5 10
 25 <210> 325
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Вирус гриппа
 <400> 325
 30 Asp Arg Leu Arg Arg
 1 5
 <210> 326
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 35 <213> Вирус гриппа
 <400> 326
 Pro Lys Gln Lys Lys Arg Lys
 1 5
 <210> 327
 40 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Вирус гепатита дельта
 <400> 327
 Arg Lys Leu Lys Lys Lys Ile Lys Lys Leu
 45 1 5 10
 <210> 328
 <211> 10
 <212> БЕЛОК

<213> Mus musculus
 <400> 328
 Arg Glu Lys Lys Lys Phe Leu Lys Arg Arg
 1 5 10
 5 <210> 329
 <211> 20
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens
 <400> 329
 10 Lys Arg Lys Gly Asp Glu Val Asp Gly Val Asp Glu Val Ala Lys Lys
 1 5 10 15
 Lys Ser Lys Lys
 20
 <210> 330
 15 <211> 17
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens
 <400> 330
 Arg Lys Cys Leu Gln Ala Gly Met Asn Leu Glu Ala Arg Lys Thr Lys
 20 1 5 10 15
 Lys
 <210> 331
 <400> 331
 000
 25 <210> 332
 <400> 332
 000
 <210> 333
 <400> 333
 30 000
 <210> 334
 <400> 334
 000
 <210> 335
 35 <400> 335
 000
 <210> 336
 <400> 336
 000
 40 <210> 337
 <400> 337
 000
 <210> 338
 <400> 338
 45 000
 <210> 339
 <400> 339
 000

<210> 340
<400> 340
000
<210> 341
5 <400> 341
000
<210> 342
<400> 342
000
10 <210> 343
<400> 343
000
<210> 344
<400> 344
15 000
<210> 345
<400> 345
000
<210> 346
20 <400> 346
000
<210> 347
<400> 347
000
25 <210> 348
<400> 348
000
<210> 349
<400> 349
30 000
<210> 350
<400> 350
000
<210> 351
35 <400> 351
000
<210> 352
<400> 352
000
40 <210> 353
<400> 353
000
<210> 354
<400> 354
45 000
<210> 355
<400> 355
000

<210> 356
<400> 356
000
<210> 357
5 <400> 357
000
<210> 358
<400> 358
000
10 <210> 359
<400> 359
000
<210> 360
<400> 360
15 000
<210> 361
<400> 361
000
<210> 362
20 <400> 362
000
<210> 363
<400> 363
000
25 <210> 364
<400> 364
000
<210> 365
<400> 365
30 000
<210> 366
<400> 366
000
<210> 367
35 <400> 367
000
<210> 368
<400> 368
000
40 <210> 369
<400> 369
000
<210> 370
<400> 370
45 000
<210> 371
<400> 371
000

	<210> 372
	<400> 372
	000
	<210> 373
5	<400> 373
	000
	<210> 374
	<400> 374
	000
10	<210> 375
	<400> 375
	000
	<210> 376
	<400> 376
15	000
	<210> 377
	<400> 377
	000
	<210> 378
20	<400> 378
	000
	<210> 379
	<400> 379
	000
25	<210> 380
	<400> 380
	000
	<210> 381
	<400> 381
30	000
	<210> 382
	<400> 382
	000
	<210> 383
35	<400> 383
	000
	<210> 384
	<400> 384
	000
40	<210> 385
	<400> 385
	000
	<210> 386
	<400> 386
45	000
	<210> 387
	<400> 387
	000

<210> 388
<400> 388
000
<210> 389
5 <400> 389
000
<210> 390
<400> 390
000
10 <210> 391
<400> 391
000
<210> 392
<400> 392
15 000
<210> 393
<400> 393
000
<210> 394
20 <400> 394
000
<210> 395
<400> 395
000
25 <210> 396
<400> 396
000
<210> 397
<400> 397
30 000
<210> 398
<400> 398
000
<210> 399
35 <400> 399
000
<210> 400
<400> 400
000
40 <210> 401
<400> 401
000
<210> 402
<400> 402
45 000
<210> 403
<400> 403
000

	<210>	404
	<400>	404
	000	
	<210>	405
5	<400>	405
	000	
	<210>	406
	<400>	406
	000	
10	<210>	407
	<400>	407
	000	
	<210>	408
	<400>	408
15	000	
	<210>	409
	<400>	409
	000	
	<210>	410
20	<400>	410
	000	
	<210>	411
	<400>	411
	000	
25	<210>	412
	<400>	412
	000	
	<210>	413
	<400>	413
30	000	
	<210>	414
	<400>	414
	000	
	<210>	415
35	<400>	415
	000	
	<210>	416
	<400>	416
	000	
40	<210>	417
	<400>	417
	000	
	<210>	418
	<400>	418
45	000	
	<210>	419
	<400>	419
	000	

	<210> 420
	<400> 420
	000
5	<210> 421
	<400> 421
	000
	<210> 422
	<400> 422
	000
10	<210> 423
	<400> 423
	000
	<210> 424
	<400> 424
15	000
	<210> 425
	<400> 425
	000
20	<210> 426
	<400> 426
	000
	<210> 427
	<400> 427
	000
25	<210> 428
	<400> 428
	000
	<210> 429
	<400> 429
30	000
	<210> 430
	<400> 430
	000
	<210> 431
35	<400> 431
	000
	<210> 432
	<400> 432
	000
40	<210> 433
	<400> 433
	000
	<210> 434
	<400> 434
45	000
	<210> 435
	<400> 435
	000

<210> 436
<400> 436
000
<210> 437
5 <400> 437
000
<210> 438
<400> 438
000
10 <210> 439
<400> 439
000
<210> 440
<400> 440
15 000
<210> 441
<400> 441
000
<210> 442
20 <400> 442
000
<210> 443
<400> 443
000
25 <210> 444
<400> 444
000
<210> 445
<400> 445
30 000
<210> 446
<400> 446
000
<210> 447
35 <400> 447
000
<210> 448
<400> 448
000
40 <210> 449
<400> 449
000
<210> 450
<400> 450
45 000
<210> 451
<400> 451
000

	<210> 452
	<400> 452
	000
5	<210> 453
	<400> 453
	000
	<210> 454
	<400> 454
	000
10	<210> 455
	<400> 455
	000
	<210> 456
	<400> 456
15	000
	<210> 457
	<400> 457
	000
20	<210> 458
	<400> 458
	000
	<210> 459
	<400> 459
	000
25	<210> 460
	<400> 460
	000
	<210> 461
	<400> 461
30	000
	<210> 462
	<400> 462
	000
	<210> 463
35	<400> 463
	000
	<210> 464
	<400> 464
	000
40	<210> 465
	<400> 465
	000
	<210> 466
	<400> 466
45	000
	<210> 467
	<400> 467
	000

<210> 468
<400> 468
000
<210> 469
5 <400> 469
000
<210> 470
<400> 470
000
10 <210> 471
<400> 471
000
<210> 472
<400> 472
15 000
<210> 473
<400> 473
000
<210> 474
20 <400> 474
000
<210> 475
<400> 475
000
25 <210> 476
<400> 476
000
<210> 477
<400> 477
30 000
<210> 478
<400> 478
000
<210> 479
35 <400> 479
000
<210> 480
<400> 480
000
40 <210> 481
<400> 481
000
<210> 482
<400> 482
45 000
<210> 483
<400> 483
000

	<210>	484
	<400>	484
	000	
5	<210>	485
	<400>	485
	000	
	<210>	486
	<400>	486
	000	
10	<210>	487
	<400>	487
	000	
	<210>	488
	<400>	488
15	000	
	<210>	489
	<400>	489
	000	
20	<210>	490
	<400>	490
	000	
	<210>	491
	<400>	491
	000	
25	<210>	492
	<400>	492
	000	
	<210>	493
	<400>	493
30	000	
	<210>	494
	<400>	494
	000	
	<210>	495
35	<400>	495
	000	
	<210>	496
	<400>	496
	000	
40	<210>	497
	<400>	497
	000	
	<210>	498
	<400>	498
45	000	
	<210>	499
	<400>	499
	000	

	<210> 500	
	<211> 43	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
5	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 500	
	gcccgcctggt ttccagcggg ctgcgggccc gaaacgggsc cgc	43
10	<210> 501	
	<211> 28	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
15	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 501	
	cgggcccgtg cgggcccсааа gggccscg	28
	<210> 502	
20	<211> 28	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 502	
	gcccgggcac gcccgggttt cccgggscg	28
	<210> 503	
	<211> 22	
30	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
35	<400> 503	
	cgtgcgggccc саааgggccc gc	22
	<210> 504	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
40	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 504	
45	cgggscgacca aaggtcgccc g	21
	<210> 505	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
5	<400> 505	
	cgccccgggct ttgccccgggc	20
	<210> 506	
	<211> 42	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 506	
15	cgggcgaccа аaggтсgccc gacgccccggg ctttgccccgg gc	42
	<210> 507	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
20	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 507	
	cgggcgaccа аaggтсgccc g	21
25	<210> 508	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 508	
	cgccccgggct ttgccccgggc	20
	<210> 509	
35	<211> 34	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 509	
	cgggcgaccа аaggтсgccc gacgccccggg cggc	34
	<210> 510	
	<211> 21	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	

	олигонуклеотид	
	<400> 510	
	cgggcgaccа аaggtcgccc g	21
	<210> 511	
5	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 511	
	cgcccgggct ttgcccgggc	20
	<210> 512	
	<211> 30	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
20	<400> 512	
	cggggcccga cgcccgggct ttgcccgggc	30
	<210> 513	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 513	
30	cgggcgaccа аaggtcgccc g	21
	<210> 514	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 514	
	cgcccgggct ttgcccgggc	20
40	<210> 515	
	<211> 29	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
45	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 515	
	cgggcccgac gcccgggctt tgcccgggc	29

	<210> 516	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
5	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 516	
	cgggcgacca aaggtcgccc g	21
10	<210> 517	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
15	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 517	
	cgcccgggct ttgcccgggc	20
	<210> 518	
20	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 518	
	gccccgggcaa agccccgggcg	20
	<210> 519	
	<211> 21	
30	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
35	<400> 519	
	cgggcgacct ttggtcgccc g	21
	<210> 520	
	<211> 42	
	<212> ДНК	
40	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 520	
45	gccccgggcaa agccccgggcg tcgggcgacc tttggtcgcc cg	42
	<210> 521	
	<211> 20	
	<212> ДНК	

	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
5	<400> 521	
	gccccgggcaa agccccgggscg	20
	<210> 522	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 522	
15	cgggcgacct ttggtcgccc g	21
	<210> 523	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
20	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 523	
	gccccgggcaa agccccgggscg	20
25	<210> 524	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 524	
	cgggcgacct ttggtcgccc g	21
	<210> 525	
35	<211> 34	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 525	
	gscgccccggg cgacgggscga cctttgggtcg cccg	34
	<210> 526	
	<211> 20	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	

	олигонуклеотид	
	<400> 526	
	gccccgggсаа agccccgggсг	20
	<210> 527	
5	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
10	олигонуклеотид	
	<400> 527	
	cgggcgacct ttggtcgccc g	21
	<210> 528	
	<211> 20	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
20	<400> 528	
	gccccgggсаа agccccgggсг	20
	<210> 529	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 529	
30	cgggcgacct ttggtcgccc g	21
	<210> 530	
	<211> 4470	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 530	
	gtagatgagg aaactgaagt tgaggaatag tgaagagttt gtccaatgtc atagccccgt	60
	aatcaacggg acaaaaattht tcttgctgat gggtaagat ggcatcgtga agtggttgtht	120
	caccgtaaac tgtaatacaa tctgtthtat ggatttgtht gcatatththt ccctccatag	180
	ggaaaccttht cttccatggc tcaggacaca ctcttggtatc gagccaacag gagaacttht	240
40	tggtaaagcat ttggctaact thththththt tgagatggag tcttgctgtg tcgcctaggc	300
	tggaagtgcag ttggcgtgatc ttggctcact gcagcctcca cthccccgggt tcaatcaatt	360
	ctcctacctc aacttcctga gtagctggga ttacaggcgc ccgccaccac acccggtca	420
	thththgtact thtagtagag acacagththt gccatgttggt ccaggctgggt cthgaattcc	480
	tcagctcagg tgatctgcct gccttggcct ctcaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc	540
45	actgtgcccc gccttggtca actththcaa attaaagatt thgacttgtht acagtcatgt	600
	gacatthththt thththctgtt tgctgagtht ttgataattht atatctctca aagtggagac	660
	ththaaaaaag actcatccgt gtgccgtgtt cactgcctgg tatcttagtg tggaccgaag	720
	ccaaaggacc ctgaaaacag ctgcagatga agatggcaag caccgctgc aagctggcca	780

	ggtacctgga	ggacctggag	gatgtggact	tgaagaaatt	taagatgcac	ttagaggact	840
	atcctcccca	gaagggctgc	atccccctcc	cgaggggtca	gacagagaag	gcagaccatg	900
	tggatctagc	cacgctaata	atcgacttca	atggggagga	gaaggcgtgg	gccatggccg	960
	tgtggatctt	cgctgcgatc	aacaggagag	acctttatga	gaaagcaaaa	agagatgagc	1020
5	cgaagtgggg	ttcagataat	gcacgtgttt	cgaatcccac	tgtgatatgc	caggaagaca	1080
	gcattgaaga	ggagtggatg	ggtttacttg	agtacctttc	gagaatctct	atttgtaaaa	1140
	tgaagaaaga	ttaccgtaag	aagtacagaa	agtacgtgag	aagcagattc	cagtgcattg	1200
	aagacaggaa	tgcccgctct	ggtgagagtg	tgagcctcaa	caaacgctac	acacgactgc	1260
	gtctcatcaa	ggagcaccgg	agccagcagg	agagggagca	ggagcttctg	gccatcggca	1320
10	agaccaagac	gtgtgagagc	cccgtgagtc	ccattaagat	ggagttgctg	tttgaccccc	1380
	atgatgagca	ttctgagcct	gtgcacaccg	tgggtgttcca	gggggcggca	gggattggga	1440
	aaacaatcct	ggccagggaag	atgatgttgg	actgggcgtc	ggggacactc	taccaagaca	1500
	ggtttgacta	tctgttctat	atccactgtc	gggaggtgag	ccttgtgaca	cagaggagcc	1560
	tgggggacct	gatcatgagc	tgctgccccg	acccaaaccc	acccatccac	aagatcgtga	1620
15	gaaaaccctc	cagaatcctc	ttcctcatgg	acggcttcga	tgagctgcaa	ggtgcctttg	1680
	acgagcacat	aggaccgctc	tgcactgact	ggcagaaggc	cgagcgggga	gacattctcc	1740
	tgagcagcct	catcagaaaag	aagctgcttc	ccgaggcctc	tctgctcatc	accacgagac	1800
	ctgtggccct	ggagaaactg	cagcacttgc	tggaccatcc	tcggcatgtg	gagatcctgg	1860
	gtttctccga	ggccaaaagg	aaagagtact	tcttcaagta	cttctctgat	gaggcccaag	1920
20	ccagggcagc	cttcagtctg	attcaggaga	acgaggctct	cttcaccatg	tgcttcatcc	1980
	ccctggctct	ctggatcgtg	tgcactggac	tgaaacagca	gatggagagt	ggcaagagcc	2040
	ttgcccagac	atccaagacc	accaccgcgg	tgtacgtctt	cttcctttcc	agtttgctgc	2100
	agccccgggg	agggagccag	gagcacggcc	tctgcgcccc	cctctggggg	ctctgctctt	2160
	tggctgcaga	tggaaatctg	aaccagaaaa	tcctgtttga	ggagtccgac	ctcaggaatc	2220
25	atggactgca	gaaggcggat	gtgtctgctt	tcctgaggat	gaacctgttc	caaaaggaag	2280
	tggactgcga	gaagtctctac	agcttcatcc	acatgacttt	ccaggagttc	tttgccgcca	2340
	tgtactacct	gctggaagag	gaaaaggaag	gaaggacgaa	cgttccaggg	agtcgtttga	2400
	agcttcccag	ccgagacgtg	acagtccttc	tggaaaaacta	tggcaaattc	gaaaaggggt	2460
	atttgatttt	tgttgtagct	ttcctctttg	gcctggtaaa	ccaggagagg	acctcctact	2520
30	tggagaagaa	attaagttgc	aagatctctc	agcaaatcag	gctggagctg	ctgaaatgga	2580
	ttgaagtga	agccaaagct	aaaaagctgc	agatccagcc	cagccagctg	gaattgttct	2640
	actgtttgta	cgagatgcag	gaggaggact	tcgtgcaaag	ggccatggac	tatttcccca	2700
	agattgagat	caatctctcc	accagaatgg	accacatggt	ttcttccttt	tgcatatgaga	2760
	actgtcatcg	ggtggagtca	ctgtccctgg	ggtttctcca	taacatgccc	aaggaggaag	2820
35	aggaggagga	aaagggaagg	cgacaccttg	atatggtgca	gtgtgtcctc	ccaagctcct	2880
	ctcatgctgc	ctgttctcat	ggattggtga	acagccacct	cacttccagt	ttttgccggg	2940
	gcctcttttc	agttctgagc	accagccaga	gtctaaactga	attggacctc	agtgacaatt	3000
	ctctggggga	cccagggatg	agagtgttgt	gtgaaacgct	ccagcatcct	ggctgtaaca	3060
	ttcggagatt	gtggttgggg	cgctgtggcc	tctcgcatga	gtgctgcttc	gacatctcct	3120
40	tggtcctcag	cagcaaccag	aagctggtgg	agctggacct	gagtgacaac	gccctcgggtg	3180
	acttcggaat	cagacttctg	tgtgtgggac	tgaagcacct	gttgtgcaat	ctgaagaagc	3240
	tctggttggt	cagctgctgc	ctcacatcag	catgttgtca	ggatcttgca	tcagtattga	3300
	gcaccagcca	ttccctgacc	agactctatg	tgggggagaa	tgccctggga	gactcaggag	3360
	tcgcaatttt	atgtgaaaaa	gccaaagaatc	cacagtgtaa	cctgcagaaa	ctgggggttg	3420
45	tgaattctgg	ccttacgtca	gtctgttggt	cagctttgtc	ctcggtactc	agcactaatc	3480
	agaatctcac	gcacctttac	ctgcgaggca	acactctcgg	agacaagggg	atcaaactac	3540
	tctgtgaggg	actcttgca	cccactgca	agcttcagggt	gttggaatta	gacaactgca	3600
	acctcacgtc	acactgctgc	tgggatcttt	ccacacttct	gacctccagc	cagagcctgc	3660

	gaaagctgag	cctgggcaac	aatgacctgg	gcgacctggg	ggtcatgatg	ttctgtgaag	3720
	tgctgaaaca	gcagagctgc	ctcctgcaga	acctgggggt	gtctgaaatg	tatttcaatt	3780
	atgagacaaa	aagtgcgtta	gaaacacttc	aagaagaaaa	gcctgagctg	accgtcgtct	3840
	ttgagcccttc	ttggtaggag	tggaaacggg	gctgccagac	gccagtgttc	tccggtcacct	3900
5	ccagctgggg	gccctcaggt	ggagagagct	gcatccatc	caggccaaga	ccacagctct	3960
	gtgatcccttc	cgggtggagt	tcggagaaga	gagcttgccg	acgatgcctt	cctgtgcaga	4020
	gcttgggcat	ctcctttacg	ccagggtgag	gaagacacca	ggacaatgac	agcatcggtt	4080
	gttgttgtca	tcacagcgcc	tcagttagag	gatgttcctc	ttggtgacct	catgtaatta	4140
	gctcattcaa	taaagcactt	tctttatctt	tctcttctct	gtctaacttt	ctttttccta	4200
10	tcttttttct	tctttgttct	gtttactttt	gctcatatca	tcattcccgc	tatcttttcta	4260
	ttaactgacc	ataacacaga	actagttagc	tatatattat	gttgaaattt	tatggcagct	4320
	atctatctat	ttaaattttt	tgtaacagtt	ttgttttcta	ataagaaaaa	tccatgcttt	4380
	ttgtagctgg	ttgaaaattc	aggaatatgt	aaaacttttt	ggtatttaat	taaattgatt	4440
	ccttttctta	atttttaaaa	aaaaaaaaaa				4470
15	<210>	531					
	<211>	3845					
	<212>	ДНК					
	<213>	Homo sapiens					
	<400>	531					
20	gttcctgagg	ctggcatctg	gatgaggaaa	ctgaagttga	ggaatagtga	agagtttgct	60
	caatgtcata	gccccgtaat	caacgggaca	aaaattttct	tgctgatggg	tcaagatggc	120
	atcgtgaagt	ggttggtcac	cgtaaactgt	aatacaatcc	tgtttatgga	ttgttttgca	180
	tatttttccc	tccataggga	aacctttctt	ccatggctca	ggacacactc	ctggatcgag	240
	ccaacaggag	aactttctgg	taagcatttg	gctaactttt	ttttttttga	gatggagtct	300
25	tgctgtgtcg	cctaggctgg	agtgcagtgg	cgtgatcttg	gctcactgca	gcctccactt	360
	cccgggttca	atcaattctc	ctacctcaac	ttcctgagta	gctgggatta	caggcgcccc	420
	ccaccacacc	cggctcattt	ttgtactttt	agtagagaca	cagttttgcc	atgttgcca	480
	ggctgggtct	gaattcctca	gctcaggtga	tctgctgcc	ttggcctctc	aaagtgtctg	540
	gattacaggc	gtgagccact	gtgcccggcc	ttggctaact	tttcaaaatt	aaagattttg	600
30	acttggtaca	gtcatgtgac	atttttttct	ttctgtttgc	tgagtttttg	ataatttata	660
	tctctcaaag	tggagacttt	aaaaaagact	catccgtgtg	ccgtgttcac	tgctgtgtat	720
	cttagtggtg	accgaagcct	aaggaccctg	aaaacagctg	cagatgaaga	tggcaagcac	780
	ccgctgcaag	ctggccaggt	acctggagga	cctggaggat	gtggacttga	agaaatttaa	840
	gatgcactta	gaggactatc	ctccccagaa	gggctgcac	cccctcccga	ggggctcagac	900
35	agagaaggca	gaccatgtgg	atctagccac	gctaattgat	gacttcaatg	gggaggagaa	960
	ggcgtggggc	atggccgtgt	ggatcttcgc	tgcatcaaac	aggagagacc	tttatgagaa	1020
	agcaaaaaga	gatgagccga	agtgggggtc	agataatgca	cgtgtttcga	atcccactgt	1080
	gatatgccag	gaagacagca	ttgaagagga	gtggatgggt	ttactggagt	acctttcgag	1140
	aatctctatt	tgtaaaatga	agaaaagatta	ccgtaagaag	tacagaaagt	acgtgagaag	1200
40	cagattccag	tgcattgaag	acaggaatgc	ccgtctgggt	gagagtgtga	gcctcaacaa	1260
	acgtacaca	cgactgcgtc	tcatcaagga	gcaccggagc	cagcaggaga	gggagcagga	1320
	gcttctggcc	atcggcaaga	ccaagacgtg	tgagagcccc	gtgagtccca	taaagatgga	1380
	gttgctgttt	gaccccgatg	atgagcattc	tgagcctgtg	cacaccgtgg	tgttccaggg	1440
	ggcggcaggg	attgggaaaa	caatcctggc	cagggaagatg	atgttggaact	gggcgtcggg	1500
45	gacactctac	caagacaggt	ttgactatct	gttctatatc	cactgtcgag	aggtgagcct	1560
	tgtgacacag	aggagcctgg	gggacctgat	catgagctgc	tgccccgacc	caaaccacc	1620
	catccacaag	atcgtgagaa	aaccctccag	aatcctcttc	ctcatggacg	gcttcgatga	1680
	gctgcaaggt	gcctttgacg	agcacatagg	accgctctgc	actgactggc	agaaggccga	1740

	gcgggggagac attctcctga gcagcctcat cagaaagaag ctgcttcccc aggctctct	1800
	gtcatcacc acgagacctg tggccctgga gaaactgcag cacttgctgg accatcctcg	1860
	gcatgtggag atcctgggtt tctccgaggc caaaaggaaa gagtacttct tcaagtactt	1920
	ctctgatgag gcccagcca gggcagcctt cagtctgatt caggagaacg aggtcctctt	1980
5	caccatgtgc ttcattcccc tggctctgctg gatcgtgtgc actggactga aacagcagat	2040
	ggagagtggc aagagccttg cccagacatc caagaccacc accgcggtgt acgtcttctt	2100
	cctttccagt ttgctgcagc cccggggagg gagccaggag cacggcctct gcgccacct	2160
	ctgggggctc tgctcttttg ctgcagatgg aatctggaac cagaaaatcc tgtttgagga	2220
	gtccgacctc aggaatcatg gactgcagaa ggcggatgtg tctgctttcc tgaggatgaa	2280
10	cctgttccaa aaggaagtgg actgcgagaa gttctacagc ttcattccaca tgactttcca	2340
	ggagtctctt gccgccatgt actacctgct ggaagaggaa aaggaaggaa ggacgaacgt	2400
	tccagggagt cgtttgaagc ttcccagccg agacgtgaca gtccttctgg aaaactatgg	2460
	caaattcgaa aaggggtatt tgatttttgt tgtacgtttc ctctttggcc tggtaaacca	2520
	ggagaggacc tcctacttgg agaagaaatt aagttgcaag atctctcagc aaatcaggct	2580
15	ggagctgctg aaatggattg aagtgaagc caaagctaaa aagctgcaga tccagcccag	2640
	ccagctggaa ttgttctact gtttgtacga gatgcaggag gaggacttcg tgcaaagggc	2700
	catggactat tcccccaaga ttgagatcaa tctctccacc agaatggacc acatggtttc	2760
	ttccttttgc attgagaact gtcacgggt ggagtcactg tccctggggt ttctccataa	2820
	catgcccaag gaggaagagg aggaggaaaa ggaaggccga caccttgata tgggtgcagt	2880
20	tgctctccca agctcctctc atgctgcctg ttctcatggg ttggggcgct gtggcctctc	2940
	gcatgagtgc tgcttcgaca tctccttggg cctcagcagc aaccagaagc tgggtggagt	3000
	ggacctgagt gacaacgccc tcggtgactt cggaatcaga cttctgtgtg tgggactgaa	3060
	gcacctgttg tgcaatctga agaagctctg gttggtgaat tctggcctta cgtcagctcg	3120
	ttgttcagct ttgtcctcgg tactcagcac taatcagaat ctcacgcacc ttacctgcg	3180
25	aggcaacact ctcgagaca aggggatcaa actactctgt gagggactct tgcacccga	3240
	ctgcaagctt cagggtgttg aattagacaa ctgcaacctc acgtcacact gctgctggga	3300
	tctttccaca cttctgacct ccagccagag cctgcgaaag ctgagcctgg gcaacaatga	3360
	cctgggcgac ctgggggtca tgatgttctg tgaagtgtg aaacagcaga gctgcctcct	3420
	gcagaacctg ggggtgtctg aaatgtattt caattatgag acaaaaagtg cgtagaaac	3480
30	acttcaagaa gaaaagcctg agctgaccgt cgtctttgag ccttcttggg aggagtggaa	3540
	acggggctgc cagacgccag tgttctccgg tccctccagc tgggggccct cagggtggaga	3600
	gagctgcgat ccatccaggc caagaccaca gctctgtgat ccttccgggt gagtgtcgga	3660
	gaagagagct tgccgacgat gccttctgt gcagagcttg ggcatctcct ttacgccagg	3720
	gtgaggaaga caccaggaca atgacagcat cgggtgttgt tgtcatcaca gcgcctcagt	3780
35	tagaggatgt tcctcttggg gacctcatgt aattagctca ttcaataaag cactttcttt	3840
	atattt	3845
	<210> 532	
	<211> 3545	
	<212> ДНК	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 532	
	gttcctgagg ctggcatctg gggaaacctt tcttccatgg ctcaggacac actcctggat	60
	cgagccaaca ggagaacttt ctgtgtggac cgaagcctaa ggacctgaa aacagctgca	120
	gatgaagatg gcaagcaccg gctgcaagct ggccaggtag ctggaggacc tggaggatgt	180
45	ggacttgaag aaatttaaga tgcacttaga ggactatcct cccagaagg gctgcatccc	240
	cctcccaggg ggtcagacag agaaggcaga ccatgtggat ctagccacgc taatgatcga	300
	cttcaatggg gaggagaagg cgtgggccat ggccgtgtgg atcttcgctg cgatcaacag	360
	gagagacctt tatgagaaaag caaaaagaga tgagccgaag tgggggttcag ataatgcag	420

	tgtttcgaat	cccactgtga	tatgccagga	agacagcatt	gaagaggagt	ggatgggttt	480
	actggagtac	ctttcgagaa	tctctatttg	taaaatgaag	aaagattacc	gtaagaagta	540
	cagaaagtac	gtgagaagca	gattccagtg	cattgaagac	aggaatgccc	gtctgggtga	600
	gagtgtgagc	ctcaacaaac	gctacacacg	actgcgtctc	atcaaggagc	accggagcca	660
5	gcaggagagg	gagcaggagc	ttctggccat	cggcaagacc	aagacgtgtg	agagccccgt	720
	gagtcccatt	aagatggagt	tgctgtttga	ccccgatgat	gagcattctg	agcctgtgca	780
	caccgtggtg	ttccaggggg	cggcagggat	tgggaaaaca	atcctggcca	ggaagatgat	840
	gttggtgactg	gcgtcgggga	cactctacca	agacagggtt	gactatctgt	tctatatcca	900
	ctgtcgagag	gtgagccttg	tgacacagag	gagcctgggg	gacctgatca	tgagctgctg	960
10	ccccgaccca	aaccacacca	tccacaagat	cgtgagaaaa	ccctccagaa	tcctcttctt	1020
	catggacggc	ttcgatgagc	tgcaagggtg	ctttgacgag	cacataggac	cgctctgcac	1080
	tgactggcag	aaggccgagc	ggggagacat	tctcctgagc	agcctcatca	gaaagaagct	1140
	gcttcccag	gcctctctgc	tcatcaccac	gagacctgtg	gccctggaga	aactgcagca	1200
	cttgctggac	catcctcggc	atgtggagat	cctgggtttc	tccgaggcca	aaaggaaaga	1260
15	gtacttcttc	aagtacttct	ctgatgaggc	ccaagccagg	gcagccttca	gtctgattca	1320
	ggagaacgag	gtcctcttca	ccatgtgctt	catccccctg	gtctgctgga	tcgtgtgcac	1380
	tggtactgaaa	cagcagatgg	agagtggcaa	gagccttgcc	cagacatcca	agaccaccac	1440
	cgcggtgtac	gtcttcttcc	tttccagttt	gctgcagccc	cggggaggga	gccaggagca	1500
	cggcctctgc	gcccacctct	gggggctctg	ctctttggct	gcagatggaa	tctggaacca	1560
20	gaaaatcctg	tttgaggagt	cgcacctcag	gaatcatgga	ctgcagaagg	cggatgtgtc	1620
	tgcttttctg	aggatgaacc	tgttccaaaa	ggaagtggac	tgcgagaagt	tctacagctt	1680
	catccacatg	actttccagg	agttctttgc	cgccatgtac	tacctgctgg	aagaggaaaa	1740
	ggaaggaagg	acgaacgttc	cagggagtcg	tttgaagctt	cccagccgag	acgtgacagt	1800
	ccttctggaa	aactatggca	aattcgaaaa	gggtattttg	atttttgttg	tacgtttcct	1860
25	ctttggcctg	gtaaaccagg	agaggacctc	ctacttgtag	aagaaattaa	gttgcaagat	1920
	ctctcagcaa	atcaggctgg	agctgctgaa	atggattgaa	gtgaaagcca	aagctaaaaa	1980
	gctgcagatc	cagcccagcc	agctggaatt	gttctactgt	ttgtacgaga	tgaggaggga	2040
	ggacttctgt	caaagggcca	tggtactatt	ccccagatt	gagatcaatc	tctccaccag	2100
	aatggaccac	atggtttctt	ccttttgcac	tgagaactgt	catcgggtgg	agtcactgtc	2160
30	cctggggttt	ctccataaca	tgcccaagga	ggaagaggag	gaggaaaagg	aaggccgaca	2220
	ccttgatatg	gtgcagtgtg	tcctcccaag	ctcctctcat	gctgcctgtt	ctcatggatt	2280
	ggtgaacagc	cacctcactt	ccagtttttg	ccggggcctc	ttttcagttc	tgagcaccag	2340
	ccagagtcta	actgaattgg	acctcagtga	caattctctg	ggggaccacc	ggatgagagt	2400
	gttgtgtgaa	acgtccagc	atcctggctg	taacattcgg	agattgtggg	tggggcgctg	2460
35	tggcctctcg	catgagtgtg	gcttcgacat	ctccttggtc	ctcagcagca	accagaagct	2520
	ggtggagctg	gacctgagtg	acaacgccct	cggtagcttc	ggaatcagac	ttctgtgtgt	2580
	gggactgaag	cacctgttgt	gcaatctgaa	gaagctctgg	ttggtcagct	gctgcctcac	2640
	atcagcatgt	tgtcaggatc	ttgcacagc	attgagcacc	agccattccc	tgaccagact	2700
	ctatgtgggg	gagaatgcct	tggtgagact	aggagtgcga	attttatgtg	aaaaagccaa	2760
40	gaatccacag	tgtaacctgc	agaaactggg	gttgggtgaat	tctggcctta	cgtcagtctg	2820
	ttgttcagct	ttgtcctcgg	tactcagcac	taatcagaat	ctcacgcacc	tttacctgcg	2880
	aggcaacact	ctcggagaca	aggggatcaa	actactctgt	gagggactct	tgacccccga	2940
	ctgcaagctt	caggtgttgg	aattagacaa	ctgcaacctc	acgtcacact	gctgctggga	3000
	tctttccaca	cttctgacct	ccagccagag	cctgcgaaag	ctgagcctgg	gcaacaatga	3060
45	cctgggagac	ctgggggtca	tgatgttctg	tgaagtgtcg	aaacagcaga	gctgcctcct	3120
	gcagaacctg	gggttgtctg	aaatgtattt	caattatgag	acaaaaagtg	cgtagaaac	3180
	acttcaagaa	gaaaagcctg	agctgaccgt	cgtcttttag	ccttcttggt	aggagtggaa	3240
	acggggctgc	cagacgccag	tggtctccgg	tccctccagc	tgggggacct	caggtggaga	3300

	gagctgcat	ccatccaggc	caagaccaca	gctctgtgat	ccttccggtg	gagtgtcgga	3360
	gaagagagct	tgccgacgat	gccttcctgt	gcagagcttg	ggcatctcct	ttacgccagg	3420
	gtgaggaaga	caccaggaca	atgacagcat	cgggtgttgt	tgtcatcaca	gcgcctcagt	3480
	tagaggatgt	tcctcttggt	gacctcatgt	aattagctca	ttcaataaag	cactttcttt	3540
5	at	tttt					3545
	<210>	533					
	<211>	4015					
	<212>	ДНК					
	<213>	Homo sapiens					
10	<400>	533					
	gttcctgagg	ctggcatctg	gatgaggaaa	ctgaagttga	ggaatagtga	agagtttgtc	60
	caatgtcata	gccccgtaat	caacgggaca	aaatttttctt	gctgatgggt	caagatggca	120
	tcgtgaagtg	gttggtcacc	gtaaactgta	atacaatcct	gtttatggat	ttgtttgcat	180
	at	ttttccct	ccatagggaa	acctttcttc	catggctcag	gacacactcc	240
15	caacaggaga	actttctggt	aagcatattg	ctaacttttt	tttttttgag	atggagtctt	300
	gctgtgtcgc	ctaggctgga	gtgcagtggc	gtgatcttgg	ctcactgcag	cctccacttc	360
	ccgggttcaa	tcaattctcc	tacctcaact	tcctgagtag	ctgggattac	aggcgccgc	420
	caccacaccc	ggctcatttt	tgtactttta	gtagagacac	agttttgcca	tgttgccag	480
	gctggtcttg	aattcctcag	ctcagggtgat	ctgcctgcct	tggcctctca	aagtgtctgg	540
20	attacaggcg	tgagccactg	tgcccgccct	tggctaactt	ttcaaaatta	aagattttga	600
	cttggttacag	tcatgtgaca	tttttttctt	tctgtttgct	gagtttttga	taatttatat	660
	ctctcaaagt	ggagacttta	aaaaagactc	atccgtgtgc	cgtgttctact	gcctgggtatc	720
	ttagtgtgga	ccgaagccta	aggaccctga	aaacagctgc	agatgaagat	ggcaagcacc	780
	cgctgcaagc	tggccaggta	cctggaggac	ctggaggatg	tggacttgaa	gaaatttaag	840
25	atgcacttag	aggactatcc	tccccagaag	ggctgcatcc	ccctcccgag	gggtcagaca	900
	gagaaggcag	accatgtgga	tctagccacg	ctaattgatc	acttcaatgg	ggaggagaag	960
	gcgtgggcca	tggccgtgtg	gatcttcgct	gcgatcaaca	ggagagacct	ttatgagaaa	1020
	gcaaaaagag	atgagccgaa	gtgggggttca	gataatgcac	gtgtttcgaa	tcccactgtg	1080
	atatgccagg	aagacagcat	tgaagaggag	tggatgggtt	tactggagta	cctttcgaga	1140
30	atctctat	ttt	gtaaaaatgaa	gaaagattac	cgtaagaagt	acagaaagta	1200
	agattccagt	gcattgaaga	caggaatgcc	cgtctgggtg	agagtgtgag	cctcaacaaa	1260
	cgctacacac	gactgcgtct	catcaaggag	caccggagcc	agcaggagag	ggagcaggag	1320
	cttctggcca	tcggcaagac	caagacgtgt	gagagccccg	tgagtcccat	taagatggag	1380
	ttgctgtttg	accccgatga	tgagcattct	gagcctgtgc	acaccgtggg	gttccagggg	1440
35	gcggcaggga	ttgggaaaac	aatcctggcc	aggaagatga	tgttggaactg	ggcgtcgggg	1500
	acactctacc	aagacaggtt	tgactatctg	ttctatatcc	actgtcgaga	ggtgagcctt	1560
	gtgacacaga	ggagcctggg	ggacctgatc	atgagctgct	gccccgacct	aaaccaccc	1620
	atccacaaga	tcgtgagaaa	accctccaga	atcctcttcc	tcattggacg	cttcgatgag	1680
	ctgcaagggtg	cctttgacga	gcacatagga	ccgctctgca	ctgactggca	gaaggccgag	1740
40	cggggagaca	ttctcctgag	cagcctcatc	agaaagaagc	tgcttcccga	ggcctctctg	1800
	ctcatcacca	cgagacctgt	ggccctggag	aaactgcagc	acttgctgga	ccatcctcgg	1860
	catgtggaga	tcctgggttt	ctccgaggcc	aaaaggaaa	agtacttctt	caagtacttc	1920
	tctgatgagg	cccaagccag	ggcagccttc	agtctgattc	aggagaacga	ggtcctcttc	1980
	accatgtgct	tcattccccct	ggtctgctgg	atcgtgtgca	ctggactgaa	acagcagatg	2040
45	gagagtggca	agagccttgc	ccagacatcc	aagaccacca	ccgcggtgta	cgtcttcttc	2100
	ctttccagtt	tgctgcagcc	ccggggaggg	agccaggagc	acggcctctg	cgcccacctc	2160
	tgggggctct	gctctttggc	tgcagatgga	atctggaacc	agaaaatcct	gtttgaggag	2220
	tccgacctca	ggaatcatgg	actgcagaag	gcggatgtgt	ctgctttcct	gaggatgaac	2280

	ctgttccaaa	aggaagtgga	ctgcgagaag	ttctacagct	tcatccacat	gactttccag	2340
	gagttctttg	ccgccatgta	ctacctgctg	gaagagggaa	aggaaggaag	gacgaacgtt	2400
	ccagggagtc	gtttgaagct	tcccagccga	gacgtgacag	tccttctgga	aaactatggc	2460
	aaattcgaaa	aggggtatgt	gattttttgtt	gtacgtttcc	tccttggcct	ggtaaaccag	2520
5	gagaggacct	cctacttgga	gaagaaatta	agttgcaaga	tctctcagca	aatcaggctg	2580
	gagctgctga	aatggattga	agtgaagcc	aaagctaaaa	agctgcagat	ccagcccagc	2640
	cagctggaat	tgttctactg	tttgtacgag	atgcaggagg	aggacttcgt	gcaaagggcc	2700
	atggactatt	tccccaaagat	tgagatcaat	ctctccacca	gaatggacca	catggtttct	2760
	tccttttgca	ttgagaactg	tcatcgggtg	gagtcactgt	ccctgggggtt	tctccataac	2820
10	atgcccgaag	aggaagagga	ggaggaaaaag	gaaggccgac	accttgatat	ggtgcagtgt	2880
	gtcctcccaa	gctcctctca	tgtctgctgt	tctcatggat	tggatgaacag	ccacctcact	2940
	tccagttttt	gccggggcct	cttttcagtt	ctgagcacca	gccagagtct	aactgaattg	3000
	gacctcagt	acaattctct	gggggaccca	gggatgagag	tgttggtgta	aacgctccag	3060
	catcctggct	gtaacattcg	gagattgtgg	ttggggcgct	gtggcctctc	gcatgagtgc	3120
15	tgcttcgaca	tctccttggt	cctcagcagc	aaccagaagc	tggatggagct	ggacctgagt	3180
	gacaacgccc	tcggtgactt	cggaatcaga	cttctgtgtg	tgggactgaa	gcacctgttg	3240
	tgcaatctga	agaagctctg	gttggtgaat	tctggcctta	cgtcagtctg	ttgttcagct	3300
	ttgtcctcgg	tactcagcac	taatcagaat	ctcacgcacc	tttacctgcg	aggcaacact	3360
	ctcggagaca	aggggatcaa	actactctgt	gagggactct	tgcaccccga	ctgcaagctt	3420
20	caggtgttg	aattagacaa	ctgcaacctc	acgtcacact	gctgctggga	tctttccaca	3480
	cttctgacct	ccagccagag	cctgcgaaaag	ctgagcctgg	gcaacaatga	cctgggagac	3540
	ctgggggtca	tgatgttctg	tgaagtgtgt	aaacagcaga	gctgcctcct	gcagaacctg	3600
	gggtgtgtct	aatgtatgtt	caattatgag	acaaaaagtg	cgtagaaaac	acttcaagaa	3660
	gaaaagcctg	agctgaccgt	cgtcttttgag	ccttcttggt	aggagtggaa	acggggctgc	3720
25	cagacgccag	tgttctccgg	tccctccagc	tggggggcct	caggtggaga	gagctgcgat	3780
	ccatccaggc	caagaccaca	gctctgtgat	ccttccgggt	gagtgtcgga	gaagagagct	3840
	tgccgacgat	gccttcctgt	gcagagcttg	ggcatctcct	ttacgccagg	gtgaggaaga	3900
	caccaggaca	atgacagcat	cgggtgttgt	tgtcatcaca	gcgcctcagt	tagaggatgt	3960
	tcctcttggt	gacctcatgt	aattagctca	ttcaataaag	cactttcttt	atttt	4015
30	<210> 534						
	<211> 4016						
	<212> ДНК						
	<213> Homo sapiens						
	<400> 534						
35	gttctctgagg	ctggcatctg	gatgaggaaa	ctgaagttga	ggaatagtga	agagtttgtc	60
	caatgtcata	gccccgtaat	caacgggaca	aaaattttct	tgtgatggg	tcaagatggc	120
	atcgtgaagt	ggttgttcac	cgtaaaactgt	aatacaatcc	tgtttatgga	tttgtttgca	180
	tatttttccc	tccataggga	aacctttctt	ccatggctca	ggacacactc	ctggatcgag	240
	ccaacaggag	aactttctgg	taagcatttg	gctaactttt	ttttttttga	gatggagtct	300
40	tgtctgtgtcg	cctaggctgg	agtgcagtgg	cgtgatcttg	gctcactgca	gcctccactt	360
	cccgggttca	atcaattctc	ctacctcaac	ttcctgagta	gctgggatta	caggcgcccc	420
	ccaccacacc	cggctcatth	ttgtactttt	agtagagaca	cagttttgcc	atgttgacca	480
	ggctggctct	gaattcctca	gctcaggtga	tctgcctgcc	ttggcctctc	aaagtgtcgg	540
	gattacaggc	gtgagccact	gtgcccggcc	ttggctaact	tttcaaaatt	aaagattttg	600
45	acttgttaca	gtcatgtgac	atttttttct	ttctgtttgc	tgagtttttg	ataatttata	660
	tctctcaaag	tggagacttt	aaaaaagact	catccgtgtg	ccgtgttcac	tgcttggtat	720
	cttagtgtgg	accgaagcct	aaggaccctg	aaaacagctg	cagatgaaga	tggcaagcac	780
	ccgctgcaag	ctggccagg	acctggaggga	cctggaggat	gtggacttga	agaaatttaa	840

	gatgcactta	gaggactatc	ctccccagaa	gggctgcatc	cccctcccga	ggggtcagac	900
	agagaaggca	gaccatgtgg	atctagccac	gctaattgatc	gacttcaatg	gggaggagaa	960
	ggcgtgggcc	atggccgtgt	ggatcttcgc	tgcatcaaac	aggagagacc	tttatgagaa	1020
	agcaaaaaga	gatgagccga	agtgggggtt	agataaatgca	cgtgtttcga	atccccactgt	1080
5	gatatgccag	gaagacagca	ttgaagagga	gtggatgggt	ttactggagt	accttttcgag	1140
	aatctctatt	tgtaaaatga	agaaagatta	ccgtaagaag	tacagaaaagt	acgtgagaag	1200
	cagattccag	tgcattgaag	acaggaatgc	ccgtctgggt	gagagtgtga	gcctcaacaa	1260
	acgctacaca	cgactgcgtc	tcatcaagga	gcaccggagc	cagcaggaga	gggagcagga	1320
	gcttctggcc	atcggaaga	ccaagacgtg	tgagagcccc	gtgagtccca	ttaagatgga	1380
10	gttgctgttt	gaccccgatg	atgagcattc	tgagcctgtg	cacaccgtgg	tgttccaggg	1440
	ggcggcaggg	attgggaaaa	caatcctggc	caggaagatg	atgttggaact	gggcgtcggg	1500
	gacactctac	caagacaggt	ttgactatct	gttctatatc	cactgtcgag	aggtgagcct	1560
	tgtgacacag	aggagcctgg	gggacctgat	catgagctgc	tgccccgacc	caaaccacc	1620
	catccacaag	atcgtgagaa	aaccctccag	aatcctcttc	ctcatggacg	gcttcgatga	1680
15	gctgcaaggt	gcctttgacg	agcacatagg	accgctctgc	actgactggc	agaaggccga	1740
	gcggggagac	attctcctga	gcagcctcat	cagaaagaag	ctgcttcccg	aggcctctct	1800
	gctcatcacc	acgagacctg	tggccctgga	gaaactgcag	cacttgctgg	accatcctcg	1860
	gcatgtggag	atcctggggt	tctccgaggc	caaaaggaaa	gagtacttct	tcaagtactt	1920
	ctctgatgag	gccccagcca	gggcagcctt	cagtctgatt	caggagaacg	aggtcctctt	1980
20	caccatgtgc	ttcatcccc	tggctctgctg	gatcgtgtgc	actggactga	aacagcagat	2040
	ggagagtggc	aagagccttg	cccagacatc	caagaccacc	accgcggtgt	acgtcttctt	2100
	cctttccagt	ttgctgcagc	cccggggagg	gagccaggag	cacggcctct	gcgcccacct	2160
	ctgggggctc	tgctcttttg	ctgcagatgg	aatctggaac	cagaaaatcc	tgtttgagga	2220
	gtccgacctc	aggaatcatg	gactgcagaa	ggcggatgtg	tctgctttcc	tgaggatgaa	2280
25	cctgttccaa	aaggaagtgg	actgcgagaa	gttctacagc	ttcatccaca	tgactttcca	2340
	ggagttcttt	gccgccatgt	actacctgct	ggaagaggaa	aaggaaggaa	ggacgaacgt	2400
	tccagggagt	cgtttgaagc	ttcccagccg	agacgtgaca	gtccttctgg	aaaactatgg	2460
	caaattcgaa	aaggggtatt	tgatttttgt	tgtacgtttc	ctctttggcc	tggtaaacca	2520
	ggagaggacc	tcctacttgg	agaagaaatt	aagttgcaag	atctctcagc	aaatcaggct	2580
30	ggagctgctg	aaatggattg	aagtgaagc	caaagctaaa	aagctgcaga	tccagcccag	2640
	ccagctggaa	ttgttctact	gtttgtacga	gatgcaggag	gaggacttcg	tgcaaagggc	2700
	catggactat	ttccccaa	ttgagatcaa	tctctccacc	agaatggacc	acatggtttc	2760
	ttccttttgc	attgagaact	gtcatcgggt	ggagtcactg	tccctgggggt	ttctccataa	2820
	catgccccag	gaggaagagg	aggaggaaaa	ggaaggccga	caccttgata	tggtgcagtg	2880
35	tgctctccca	agctcctctc	atgctgcctg	ttctcatggg	ttggggcgct	gtggcctctc	2940
	gcatgagtgc	tgcttcgaca	tctccttgggt	cctcagcagc	aaccagaagc	tggtggagct	3000
	ggacctgagt	gacaacgccc	tcgggtgactt	cggaatcaga	cttctgtgtg	tgggactgaa	3060
	gcacctgttg	tgcaatctga	agaagctctg	gttggtcagc	tgctgcctca	catcagcatg	3120
	ttgtcaggat	cttgcatcag	tattgagcac	cagccattcc	ctgaccagac	tctatgtggg	3180
40	ggagaatgcc	ttgggagact	caggagtgcg	aattttatgt	gaaaaagcca	agaatccaca	3240
	gtgtaacctg	cagaaactgg	ggttgggtgaa	ttctggcctt	acgtcagtc	gttggttcagc	3300
	tttgtcctcg	gtactcagca	ctaatacagaa	tctcacgcac	ctttacctgc	gaggcaacac	3360
	tctcgagac	aaggggatca	aactactctg	tgagggactc	ttgcaccccg	actgcaagct	3420
	tcagggtgtg	gaattagaca	actgcaacct	cacgtcacac	tgctgctggg	atctttccac	3480
45	acttctgacc	tccagccaga	gcctgcgaaa	gctgagcctg	ggcaacaatg	acctgggcga	3540
	cctgggggtc	atgatgttct	gtgaagtgtc	gaaacagcag	agctgcctcc	tgcaaacct	3600
	gggggtgtct	gaaatgtatt	tcaattatga	gacaaaaagt	gcgttagaaa	cacttcaaga	3660
	agaaaagcct	gagctgaccg	tcgtctttga	gccttcttgg	taggagtggg	aacggggctg	3720

ccagacgcca gtgttctccg gtccctccag ctggggggccc tcaggtggag agagctgcga 3780
tccatccagg ccaagaccac agctctgtga tccttccggt ggagtgtcgg agaagagagc 3840
ttgccgacga tgccttcctg tgcagagctt gggcatctcc tttagccag ggtgaggaag 3900
acaccaggac aatgacagca tcgggtgttg ttgtcatcac agcgctcag ttagaggatg 3960
5 ttctctcttg tgacctcatg taattagctc attcaataaa gcactttctt tatttt 4016
<210> 535
<400> 535
000
<210> 536
10 <400> 536
000
<210> 537
<400> 537
000
15 <210> 538
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<400> 538
Asn Glu Ala Tyr Val His Asp Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn
1 5 10
<210> 539
25 <211> 1036
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 539
Met Lys Met Ala Ser Thr Arg Cys Lys Leu Ala Arg Tyr Leu Glu Asp
30 1 5 10 15
Leu Glu Asp Val Asp Leu Lys Lys Phe Lys Met His Leu Glu Asp Tyr
20 25 30
Pro Pro Gln Lys Gly Cys Ile Pro Leu Pro Arg Gly Gln Thr Glu Lys
35 40 45
Ala Asp His Val Asp Leu Ala Thr Leu Met Ile Asp Phe Asn Gly Glu
50 55 60
Glu Lys Ala Trp Ala Met Ala Val Trp Ile Phe Ala Ala Ile Asn Arg
65 70 75 80
Arg Asp Leu Tyr Glu Lys Ala Lys Arg Asp Glu Pro Lys Trp Gly Ser
40 85 90 95
Asp Asn Ala Arg Val Ser Asn Pro Thr Val Ile Cys Gln Glu Asp Ser
100 105 110
Ile Glu Glu Glu Trp Met Gly Leu Leu Glu Tyr Leu Ser Arg Ile Ser
115 120 125
45 Ile Cys Lys Met Lys Lys Asp Tyr Arg Lys Lys Tyr Arg Lys Tyr Val
130 135 140
Arg Ser Arg Phe Gln Cys Ile Glu Asp Arg Asn Ala Arg Leu Gly Glu
145 150 155 160

RU 2 829 367 C2

	Ser	Val	Ser	Leu	Asn	Lys	Arg	Tyr	Thr	Arg	Leu	Arg	Leu	Ile	Lys	Glu	
					165					170					175		
	His	Arg	Ser	Gln	Gln	Glu	Arg	Glu	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	Ile	Gly	Lys	
				180					185					190			
5	Thr	Lys	Thr	Cys	Glu	Ser	Pro	Val	Ser	Pro	Ile	Lys	Met	Glu	Leu	Leu	
				195				200					205				
	Phe	Asp	Pro	Asp	Asp	Glu	His	Ser	Glu	Pro	Val	His	Thr	Val	Val	Phe	
		210					215					220					
	Gln	Gly	Ala	Ala	Gly	Ile	Gly	Lys	Thr	Ile	Leu	Ala	Arg	Lys	Met	Met	
10	225					230					235					240	
	Leu	Asp	Trp	Ala	Ser	Gly	Thr	Leu	Tyr	Gln	Asp	Arg	Phe	Asp	Tyr	Leu	
				245						250					255		
	Phe	Tyr	Ile	His	Cys	Arg	Glu	Val	Ser	Leu	Val	Thr	Gln	Arg	Ser	Leu	
				260					265						270		
15	Gly	Asp	Leu	Ile	Met	Ser	Cys	Cys	Pro	Asp	Pro	Asn	Pro	Pro	Ile	His	
		275						280					285				
	Lys	Ile	Val	Arg	Lys	Pro	Ser	Arg	Ile	Leu	Phe	Leu	Met	Asp	Gly	Phe	
		290					295					300					
	Asp	Glu	Leu	Gln	Gly	Ala	Phe	Asp	Glu	His	Ile	Gly	Pro	Leu	Cys	Thr	
20	305					310					315					320	
	Asp	Trp	Gln	Lys	Ala	Glu	Arg	Gly	Asp	Ile	Leu	Leu	Ser	Ser	Leu	Ile	
				325						330					335		
	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Pro	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Ile	Thr	Thr	Arg	Pro	
				340					345						350		
25	Val	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Leu	Asp	His	Pro	Arg	His	Val	
			355					360					365				
	Glu	Ile	Leu	Gly	Phe	Ser	Glu	Ala	Lys	Arg	Lys	Glu	Tyr	Phe	Phe	Lys	
		370					375					380					
	Tyr	Phe	Ser	Asp	Glu	Ala	Gln	Ala	Arg	Ala	Ala	Phe	Ser	Leu	Ile	Gln	
30	385					390					395					400	
	Glu	Asn	Glu	Val	Leu	Phe	Thr	Met	Cys	Phe	Ile	Pro	Leu	Val	Cys	Trp	
				405						410					415		
	Ile	Val	Cys	Thr	Gly	Leu	Lys	Gln	Gln	Met	Glu	Ser	Gly	Lys	Ser	Leu	
				420					425					430			
35	Ala	Gln	Thr	Ser	Lys	Thr	Thr	Thr	Ala	Val	Tyr	Val	Phe	Phe	Leu	Ser	
			435					440					445				
	Ser	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Gly	Gly	Ser	Gln	Glu	His	Gly	Leu	Cys	Ala	
		450					455					460					
	His	Leu	Trp	Gly	Leu	Cys	Ser	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Ile	Trp	Asn	Gln	
40	465					470					475					480	
	Lys	Ile	Leu	Phe	Glu	Glu	Ser	Asp	Leu	Arg	Asn	His	Gly	Leu	Gln	Lys	
				485						490					495		
	Ala	Asp	Val	Ser	Ala	Phe	Leu	Arg	Met	Asn	Leu	Phe	Gln	Lys	Glu	Val	
				500					505					510			
45	Asp	Cys	Glu	Lys	Phe	Tyr	Ser	Phe	Ile	His	Met	Thr	Phe	Gln	Glu	Phe	
		515						520				525					
	Phe	Ala	Ala	Met	Tyr	Tyr	Leu	Leu	Glu	Glu	Glu	Lys	Glu	Gly	Arg	Thr	
		530					535					540					

	Asn	Val	Pro	Gly	Ser	Arg	Leu	Lys	Leu	Pro	Ser	Arg	Asp	Val	Thr	Val
	545					550					555					560
	Leu	Leu	Glu	Asn	Tyr	Gly	Lys	Phe	Glu	Lys	Gly	Tyr	Leu	Ile	Phe	Val
					565					570					575	
5	Val	Arg	Phe	Leu	Phe	Gly	Leu	Val	Asn	Gln	Glu	Arg	Thr	Ser	Tyr	Leu
					580				585					590		
	Glu	Lys	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ile	Ser	Gln	Gln	Ile	Arg	Leu	Glu	Leu
					595				600					605		
	Leu	Lys	Trp	Ile	Glu	Val	Lys	Ala	Lys	Ala	Lys	Lys	Leu	Gln	Ile	Gln
10		610						615					620			
	Pro	Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	Phe	Tyr	Cys	Leu	Tyr	Glu	Met	Gln	Glu	Glu
	625						630				635					640
	Asp	Phe	Val	Gln	Arg	Ala	Met	Asp	Tyr	Phe	Pro	Lys	Ile	Glu	Ile	Asn
					645				650					655		
15	Leu	Ser	Thr	Arg	Met	Asp	His	Met	Val	Ser	Ser	Phe	Cys	Ile	Glu	Asn
					660				665					670		
	Cys	His	Arg	Val	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Phe	Leu	His	Asn	Met	Pro
					675				680					685		
	Lys	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Lys	Glu	Gly	Arg	His	Leu	Asp	Met	Val
20		690						695					700			
	Gln	Cys	Val	Leu	Pro	Ser	Ser	Ser	His	Ala	Ala	Cys	Ser	His	Gly	Leu
	705						710				715					720
	Val	Asn	Ser	His	Leu	Thr	Ser	Ser	Phe	Cys	Arg	Gly	Leu	Phe	Ser	Val
					725				730					735		
25	Leu	Ser	Thr	Ser	Gln	Ser	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Leu	Ser	Asp	Asn	Ser
					740				745					750		
	Leu	Gly	Asp	Pro	Gly	Met	Arg	Val	Leu	Cys	Glu	Thr	Leu	Gln	His	Pro
					755				760					765		
	Gly	Cys	Asn	Ile	Arg	Arg	Leu	Trp	Leu	Gly	Arg	Cys	Gly	Leu	Ser	His
30		770						775					780			
	Glu	Cys	Cys	Phe	Asp	Ile	Ser	Leu	Val	Leu	Ser	Ser	Asn	Gln	Lys	Leu
	785						790				795					800
	Val	Glu	Leu	Asp	Leu	Ser	Asp	Asn	Ala	Leu	Gly	Asp	Phe	Gly	Ile	Arg
					805				810					815		
35	Leu	Leu	Cys	Val	Gly	Leu	Lys	His	Leu	Leu	Cys	Asn	Leu	Lys	Lys	Leu
					820				825					830		
	Trp	Leu	Val	Ser	Cys	Cys	Leu	Thr	Ser	Ala	Cys	Cys	Gln	Asp	Leu	Ala
					835				840					845		
	Ser	Val	Leu	Ser	Thr	Ser	His	Ser	Leu	Thr	Arg	Leu	Tyr	Val	Gly	Glu
40		850						855					860			
	Asn	Ala	Leu	Gly	Asp	Ser	Gly	Val	Ala	Ile	Leu	Cys	Glu	Lys	Ala	Lys
	865						870				875					880
	Asn	Pro	Gln	Cys	Asn	Leu	Gln	Lys	Leu	Gly	Leu	Val	Asn	Ser	Gly	Leu
					885				890					895		
45	Thr	Ser	Val	Cys	Cys	Ser	Ala	Leu	Ser	Ser	Val	Leu	Ser	Thr	Asn	Gln
					900				905					910		
	Asn	Leu	Thr	His	Leu	Tyr	Leu	Arg	Gly	Asn	Thr	Leu	Gly	Asp	Lys	Gly
					915				920					925		

	Ile Lys Leu Leu Cys Glu Gly Leu Leu His Pro Asp Cys Lys Leu Gln	
	930 935 940	
	Val Leu Glu Leu Asp Asn Cys Asn Leu Thr Ser His Cys Cys Trp Asp	
	945 950 955 960	
5	Leu Ser Thr Leu Leu Thr Ser Ser Gln Ser Leu Arg Lys Leu Ser Leu	
	965 970 975	
	Gly Asn Asn Asp Leu Gly Asp Leu Gly Val Met Met Phe Cys Glu Val	
	980 985 990	
	Leu Lys Gln Gln Ser Cys Leu Leu Gln Asn Leu Gly Leu Ser Glu Met	
10	995 1000 1005	
	Tyr Phe Asn Tyr Glu Thr Lys Ser Ala Leu Glu Thr Leu Gln Glu	
	1010 1015 1020	
	Glu Lys Pro Glu Leu Thr Val Val Phe Glu Pro Ser Trp	
	1025 1030 1035	
15	<210> 540	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<220>	
	<223> Описание комбинированной молекулы ДНК/РНК: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 540	
	gugcauugaa gacaggaaut t	21
	<210> 541	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
30	<213> Homo sapiens	
	<400> 541	
	ggctgtaaca ttcggagatt g	21
	<210> 542	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 542	
	tcatcattcc cgctatcttt c	21
	<210> 543	
40	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 543	
	ccgtaagaag tacagaaagt a	21
45	<210> 544	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 544	
	gagactcagg agtcgcaatt t	21
	<210> 545	
	<211> 21	
5	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 545	
	cctcatgtaa ttagctcatt c	21
	<210> 546	
10	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 546	
	gtggatctag ccacgctaат g	21
15	<210> 547	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 547	
20	ccacagtgtа acctgcagaa a	21
	<210> 548	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 548	
	ccagccagag tctaactgaa t	21
	<210> 549	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
30	<213> Homo sapiens	
	<400> 549	
	gcgttagaaa cacttcaaga a	21
	<210> 550	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 550	
	gctggaattg ttctactgtt t	21
	<210> 551	
40	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 551	
	ccacatgact ttccaggagt t	21
45	<210> 552	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 552	
	ggctgtaaca ttcggagatt g	21
	<210> 553	
	<211> 58	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 553	
	ccggggctgt aacattcgga gattgctcga gcaatctccg aatgttacag cctttttg	58
	<210> 554	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 554	
20	aattcaaaaa ggctgtaaca ttcggagatt gctcgagcaa tctccgaatg ttacagcc	58
	<210> 555	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 555	
	tcatcattcc cgctatcttt c	21
	<210> 556	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 556	
35	ccgggtcatca ttcccgtat ctttcctcga ggaaagatag cgggaatgat gatttttg	58
	<210> 557	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 557	
	aattcaaaaa tcatcattcc cgctatcttt cctcgaggaa agatagcggg aatgatga	58
45	<210> 558	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 558	
	ccgtaagaag tacagaaagt a	21
	<210> 559	
	<211> 58	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 559	
	ccggccgtaa gaagtacaga aagtactcga gtactttctg tacttcttac gggtttttg	58
	<210> 560	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 560	
20	aattcaaaaa ccgtaagaag tacagaaagt actcgagtac tttctgtact tcttacgg	58
	<210> 561	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 561	
	gagactcagg agtcgcaatt t	21
	<210> 562	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 562	
35	ccgggagact caggagtcgc aattttctcga gaaattgcga ctcttgagtc tcttttttg	58
	<210> 563	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 563	
	aattcaaaaa gagactcagg agtcgcaatt tctcgagaaa ttgcgactcc tgagtctc	58
45	<210> 564	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 564	
	cctcatgtaa ttagctcatt c	21
	<210> 565	
	<211> 58	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 565	
	ccggcctcat gtaattagct cattcctcga ggaatgagct aattacatga gggtttttg	58
	<210> 566	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 566	
20	aattcaaaaa cctcatgtaa ttagctcatt cctcgaggaa tgagctaatt acatgagg	58
	<210> 567	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 567	
	gtggatctag ccacgctaат g	21
	<210> 568	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 568	
35	ccgggtggat ctagccacgc taatgctcga gcattagcgt ggctagatcc acttttttg	58
	<210> 569	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 569	
	aattcaaaaa gtggatctag ccacgctaат gctcgagcat tagcgtggct agatccac	58
45	<210> 570	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	

	<400> 570	
	ccacagtgtgta acctgcagaa a	21
	<210> 571	
	<211> 58	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 571	
	aattcaaaaa ccacagtgtgta acctgcagaa actcgagttt ctgcagggtta cactgtgg	58
	<210> 572	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
15	<213> Homo sapiens	
	<400> 572	
	ccagccagag tctaactgaa t	21
	<210> 573	
	<211> 58	
20	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 573	
	ccggccagcc agagtctaac tgaatctcga gattcagttta gactctggct gggtttttg	58
	<210> 574	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 574	
35	aattcaaaaa ccagccagag tctaactgaa tctcgagatt cagtttagact ctggctgg	58
	<210> 575	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
40	<400> 575	
	gcgttagaaa cacttcaaga a	21
	<210> 576	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	

	<400> 576	
	ccgggcggtta gaaacacttc aagaactcga gttcttgaag tgtttctaac gctttttg	58
	<210> 577	
	<211> 58	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 577	
	aattcaaaaa gcgtagaaga cacttcaaga actcgagttc ttgaagtgtt tctaacgc	58
	<210> 578	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
15	<213> Homo sapiens	
	<400> 578	
	gctggaattg ttctactgtt t	21
	<210> 579	
	<211> 58	
20	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 579	
	ccgggctgga attgttctac tgtttctcga gaaacagtag aacaattcca gctttttg	58
	<210> 580	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 580	
35	aattcaaaaa gctggaattg ttctactgtt tctcgagaaa cagtagaaca attccagc	58
	<210> 581	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
40	<400> 581	
	ccacatgact ttccaggagt t	21
	<210> 582	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	

	<400> 582	
	ccggccacat gactttccag gagttctcga gaactcctgg aaagtcatgt gggtttttg	58
	<210> 583	
	<211> 58	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 583	
	aattcaaaaa ccacatgact ttccaggagt tctcgagaac tcctggaaag tcatgtgg	58
	<210> 584	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
15	<213> Homo sapiens	
	<400> 584	
	gaaagccaaa gctaagaagt a	21
	<210> 585	
	<211> 58	
20	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 585	
	ccgggaaagc caaagcctaag aagtactcga gtacttctta gctttggctt tctttttg	58
	<210> 586	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 586	
35	aattcaaaaa gaaagccaaa gctaagaagt actcgagtac ttcttagctt tggctttc	58
	<210> 587	
	<211> 23	
	<212> РНК	
	<213> Homo sapiens	
40	<400> 587	
	уцуууггуаа уцуагсугаа уга	23
	<210> 588	
	<211> 23	
	<212> РНК	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 588	
	уцуууггуаа уцуагсугаа уга	23
	<210> 589	

	<211> 22	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 589	
	tgggggtatattt gacaaaactga ca	22
	<210> 590	
10	<211> 63	
	<212> РНК	
	<213> Caenorhabditis brenneri	
	<400> 590	
	ucgсссаусс cguuguусса ауаууссаас аасааgугау uauugagcaa ugcgcaugug	60
15	cgg	63
	<210> 591	
	<211> 97	
	<212> РНК	
	<213> Caenorhabditis briggsae	
20	<400> 591	
	aagcauuuuu cugucccgcg caucccuuug уссаауауау сааaccagua gaaagauuau	60
	ugagcaaugc gcaugugcgг gacagauuga auagcug	97
	<210> 592	
	<211> 98	
25	<212> РНК	
	<213> Caenorhabditis elegans	
	<400> 592	
	auauagcauc uuucugucuc gcccaucccg uugcuccaau auucuaасаа сааgugauua	60
	uugagcaaug cgcaugugcg ggauagacug auggcugc	98
30	<210> 593	
	<211> 101	
	<212> РНК	
	<213> Caenorhabditis remanei	
	<400> 593	
35	ugaagcgucu cucugucccg cucauccugu uguuccаааау uuccaacagc ccagugauua	60
	uugagcaaug cgcaugugcg ggacagauug uaugcugcca u	101
	<210> 594	
	<211> 22	
	<212> РНК	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 594	
	aguucuucag uggcaagcuu ua	22
	<210> 595	
	<211> 85	
45	<212> РНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 595	
	ggcugagccг caguaguucu ucaguggcaa gcuuuаuguc cugaccсagc uaaagcugcc	60

aguugaagaa cuguugcccu cugcc
 <210> 596
 <211> 21
 <212> PHK
 5 <213> Mus musculus
 <400> 596
 gugcauugua guugcauugc a 21
 <210> 597
 <211> 69
 10 <212> PHK
 <213> Mus musculus
 <400> 597
 cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggcaauac cugugcaaug uuuccacagu 60
 gcaucacgg 69
 15 <210> 598
 <211> 343
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens
 <400> 598
 20 Met Glu Ser Lys Tyr Lys Glu Ile Leu Leu Leu Thr Gly Leu Asp Asn
 1 5 10 15
 Ile Thr Asp Glu Glu Leu Asp Arg Phe Lys Phe Phe Leu Ser Asp Glu
 20 25 30
 Phe Asn Ile Ala Thr Gly Lys Leu His Thr Ala Asn Arg Ile Gln Val
 25 35 40 45
 Ala Thr Leu Met Ile Gln Asn Ala Gly Ala Val Ser Ala Val Met Lys
 50 55 60
 Thr Ile Arg Ile Phe Gln Lys Leu Asn Tyr Met Leu Leu Ala Lys Arg
 65 70 75 80
 30 Leu Gln Glu Glu Lys Glu Lys Val Asp Lys Gln Tyr Lys Ser Val Thr
 85 90 95
 Lys Pro Lys Pro Leu Ser Gln Ala Glu Met Ser Pro Ala Ala Ser Ala
 100 105 110
 Ala Ile Arg Asn Asp Val Ala Lys Gln Arg Ala Ala Pro Lys Val Ser
 35 115 120 125
 Pro His Val Lys Pro Glu Gln Lys Gln Met Val Ala Gln Gln Glu Ser
 130 135 140
 Ile Arg Glu Gly Phe Gln Lys Arg Cys Leu Pro Val Met Val Leu Lys
 145 150 155 160
 40 Ala Lys Lys Pro Phe Thr Phe Glu Thr Gln Glu Gly Lys Gln Glu Met
 165 170 175
 Phe His Ala Thr Val Ala Thr Glu Lys Glu Phe Phe Phe Val Lys Val
 180 185 190
 Phe Asn Thr Leu Leu Lys Asp Lys Phe Ile Pro Lys Arg Ile Ile Ile
 45 195 200 205
 Ile Ala Arg Tyr Tyr Arg His Ser Gly Phe Leu Glu Val Asn Ser Ala
 210 215 220
 Ser Arg Val Leu Asp Ala Glu Ser Asp Gln Lys Val Asn Val Pro Leu

RU 2 829 367 C2

	225	230					235					240					
	Asn	Ile	Ile	Arg	Lys	Ala	Gly	Glu	Thr	Pro	Lys	Ile	Asn	Thr	Leu	Gln	
	245					250					255						
	Thr	Gln	Pro	Leu	Gly	Thr	Ile	Val	Asn	Gly	Leu	Phe	Val	Val	Gln	Lys	
5	260					265					270						
	Val	Thr	Glu	Lys	Lys	Lys	Asn	Ile	Leu	Phe	Asp	Leu	Ser	Asp	Asn	Thr	
	275					280					285						
	Gly	Lys	Met	Glu	Val	Leu	Gly	Val	Arg	Asn	Glu	Asp	Thr	Met	Lys	Cys	
	290					295					300						
10	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Val	Arg	Leu	Thr	Phe	Phe	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	
	305					310					315					320	
	Gly	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Ser	Thr	Ile	Lys	Val	
	325					330					335						
	Ile	Lys	Ala	Lys	Lys	Lys	Thr										
15	340																
	<210> 599																
	<400> 599																
	000																
	<210> 600																
20	<211> 1558																
	<212> ДНК																
	<213> Homo sapiens																
	<400> 600																
	atagacattt	tcttctgtgg	ctgctagtga	gaacccaaac	cagctcagcc	aattagagct											60
25	ccagttgtca	ctcctaccca	cactgggcct	gggggtgaag	ggaagtgttt	attaggggta											120
	catgtgaagc	cgtccagaag	tgtcagagtc	tttgtagctt	tgaaagtcac	ctaggttatt											180
	tgggcatgct	ctcctgagtc	ctctgctagt	taagctctct	gaaaagaagg	tggcagaccc											240
	ggtttgctga	tcgccccagg	gatcaggagg	ctgatcccaa	agttgtcaga	tggagagtaa											300
	atacaaggag	atactcttgc	taacaggcct	ggataacatc	actgatgagg	aactggatag											360
30	gtttaagttc	tttcttttcag	acgagtttaa	tattgccaca	ggcaaaactac	atactgcaaa											420
	cagaatacaa	gtagctacct	tgatgattca	aaatgctggg	gcggtgtctg	cagtgatgaa											480
	gaccattcgt	atttttcaga	agttgaatta	tatgcttttg	gcaaaacgtc	ttcaggagga											540
	gaaggagaaa	gttgataagc	aatacaaatc	ggtaacaaaa	ccaaagccac	taagtcaagc											600
	tgaaatgagt	cctgctgcat	ctgcagccat	cagaaatgat	gtcgcaaagc	aacgtgctgc											660
35	acaaaaagtc	tctcctcatg	ttaagcctga	acagaaacag	atggtggccc	agcaggaatc											720
	tatcagagaa	gggtttcaga	agcgcctgtt	gccagttatg	gtactgaaag	caaagaagcc											780
	cttcacgttt	gagacccaag	aaggcaagca	ggagatgttt	catgctacag	tggctacaga											840
	aaaggaattc	ttctttgtaa	aagtttttaa	tacactgctg	aaagataaat	tcattccaaa											900
	gagaataaatt	ataatagcaa	gatattatcg	gcacagtggg	ttcttagagg	taaatagcgc											960
40	ctcacgtgtg	ttagatgctg	aatctgacca	aaagggttaat	gtcccgcctga	acattatcag											1020
	aaaagctggg	gaaaccccgga	agatcaacac	gcttcaaact	cagccccttg	gaacaattgt											1080
	gaatgggtttg	tttgtagtcc	agaaggtaac	agaaaagaag	aaaaacatat	tatttgacct											1140
	aagtgacaac	actgggaaaa	tgggaagtact	gggggttaga	aacgaggaca	caatgaaatg											1200
	taaggaagga	gataagggttc	gacttacatt	cttcacactg	tcaaaaaatg	gagaaaaaact											1260
45	acagctgaca	tctggagttc	atagcaccat	aaaggttatt	aaggccaaaa	aaaaaacata											1320
	gagaagtaaa	aaggaccaat	tcaagccaac	tgggtctaagc	agcattttaat	tgaagaatat											1380
	gtgatacagc	ctcttcaatc	agattgtaag	ttacctgaaa	gctgcagttc	acaggctcct											1440
	ctctccacca	aattaggata	gaataattgc	tggataaaca	aattcagaat	atcaacagat											1500

	gatcacaata aacatctgtt tctcattcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa	1558
	<210> 601	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 601	
10	сссгаагатс аасасгсггс а	21
	<210> 602	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
15	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 602	
	ttaggggtag ggtaggggtt aggg	24
20	<210> 603	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
25	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 603	
	ttcaaattca aattcaaatt caaa	24
	<210> 604	
30	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
35	<400> 604	
	ttaggg	6
	<210> 605	
	<211> 21	
40	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 605	
	agccactaag tcaagctgaa а	21
	<210> 606	
45	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 606	

	ccaactgggtc taagcagcat t	21
	<210> 607	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
5	<213> Homo sapiens	
	<400> 607	
	gaaacgagga cacaatgaaa t	21
	<210> 608	
	<211> 21	
10	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 608	
	gccactaagt caagctgaaa t	21
	<210> 609	
15	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 609	
	ctggagttca tagcaccata a	21
20	<210> 610	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 610	
25	cccgtgaac attatcagaa a	21
	<210> 611	
	<211> 1393	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 611	
	atactttcag tttcagtcac acaagaaggg aggagagaaa agccatggcc gacaaggtcc	60
	tgaaggagaa gagaaagctg tttatccgtt ccatgggtga aggtacaata aatggcttac	120
	tggatgaatt attacagaca aggggtgctga acaaggaaga gatggagaaa gtaaaacgtg	180
	aaaatgctac agttatggat aagacccgag ctttgattga ctccgttatt ccgaaagggg	240
35	cacaggcatg ccaaatttgc atcacatata tttgtgaaga agacagttac ctggcagggg	300
	cgctgggact ctacgcagat caaacatctg gaaattacct taatatgcaa gactctcaag	360
	gagtactttc ttcctttcca gtcctcagg cagtgcagga caaccagct atgcccacat	420
	cctcaggctc agaagggaat gtcaagcttt gtcctctaga agaagctcaa aggatatgga	480
	aacaaaagtc ggcagagatt tatccaataa tggacaagtc aagccgcaca cgtcttgctc	540
40	tcattatctg caatgaagaa tttgacagta ttcctagaag aactggagct gaggttgaca	600
	tcacaggcat gacaatgctg ctacaaaatc tggggtacag cgtagatgtg aaaaaaatc	660
	tcaactgctt ggacatgact acagagctgg aggcatttgc acaccgccca gagcacaaga	720
	cctctgacag cacgttcctg gtgttcatgt ctcatggtat tcgggaaggc atttgtggga	780
	agaaacactc tgagcaagtc ccagatatata tacaactcaa tgcaatcttt aacatgttga	840
45	ataccaagaa ctgcccaggt ttgaaggaca aaccgaagggt gatcatcatc caggcctgcc	900
	gtgggtgacag ccctggtgtg gtgtggttta aagattcagt aggagtttct ggaaacctat	960
	ctttaccaac tacagaagag tttgaggatg atgctattaa gaaagccac atagagaagg	1020
	attttatcgc tttctgctct tccacaccag ataatgtttc ttggagacat cccacaatgg	1080

gctctgtttt tattggaaga ctcatgaac atatgcaaga atatgcctgt tcctgtgatg 1140
 tggaggaaat tttccgcaag gttcgatttt catttgagca gccagatggt agagcgcaga 1200
 tgcccaccac tgaaagagtg actttgacaa gatgtttcta cctcttccca ggacattaaa 1260
 ataaggaac tgtatgaatg tctgtgggca ggaagtgaag agatccttct gtaaaggttt 1320
 5 ttggaattat gtctgctgaa taataaactt ttttgaaata ataaatctgg tagaaaaatg 1380
 aaaaaaaaaa aaa 1393
 <210> 612
 <211> 404
 <212> BEJOK
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 612
 Met Ala Asp Lys Val Leu Lys Glu Lys Arg Lys Leu Phe Ile Arg Ser
 1 5 10 15
 Met Gly Glu Gly Thr Ile Asn Gly Leu Leu Asp Glu Leu Leu Gln Thr
 15 20 25 30
 Arg Val Leu Asn Lys Glu Glu Met Glu Lys Val Lys Arg Glu Asn Ala
 35 40 45
 Thr Val Met Asp Lys Thr Arg Ala Leu Ile Asp Ser Val Ile Pro Lys
 50 55 60
 20 Gly Ala Gln Ala Cys Gln Ile Cys Ile Thr Tyr Ile Cys Glu Glu Asp
 65 70 75 80
 Ser Tyr Leu Ala Gly Thr Leu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Thr Ser Gly
 85 90 95
 Asn Tyr Leu Asn Met Gln Asp Ser Gln Gly Val Leu Ser Ser Phe Pro
 25 100 105 110
 Ala Pro Gln Ala Val Gln Asp Asn Pro Ala Met Pro Thr Ser Ser Gly
 115 120 125
 Ser Glu Gly Asn Val Lys Leu Cys Ser Leu Glu Glu Ala Gln Arg Ile
 130 135 140
 30 Trp Lys Gln Lys Ser Ala Glu Ile Tyr Pro Ile Met Asp Lys Ser Ser
 145 150 155 160
 Arg Thr Arg Leu Ala Leu Ile Ile Cys Asn Glu Glu Phe Asp Ser Ile
 165 170 175
 Pro Arg Arg Thr Gly Ala Glu Val Asp Ile Thr Gly Met Thr Met Leu
 35 180 185 190
 Leu Gln Asn Leu Gly Tyr Ser Val Asp Val Lys Lys Asn Leu Thr Ala
 195 200 205
 Ser Asp Met Thr Thr Glu Leu Glu Ala Phe Ala His Arg Pro Glu His
 210 215 220
 40 Lys Thr Ser Asp Ser Thr Phe Leu Val Phe Met Ser His Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 Glu Gly Ile Cys Gly Lys Lys His Ser Glu Gln Val Pro Asp Ile Leu
 245 250 255
 Gln Leu Asn Ala Ile Phe Asn Met Leu Asn Thr Lys Asn Cys Pro Ser
 45 260 265 270
 Leu Lys Asp Lys Pro Lys Val Ile Ile Ile Gln Ala Cys Arg Gly Asp
 275 280 285
 Ser Pro Gly Val Val Trp Phe Lys Asp Ser Val Gly Val Ser Gly Asn

RU 2 829 367 C2

	290		295		300														
	Leu	Ser	Leu	Pro	Thr	Thr	Glu	Glu	Phe	Glu	Asp	Asp	Ala	Ile	Lys	Lys			
	305						310				315					320			
	Ala	His	Ile	Glu	Lys	Asp	Phe	Ile	Ala	Phe	Cys	Ser	Ser	Thr	Pro	Asp			
5					325					330						335			
	Asn	Val	Ser	Trp	Arg	His	Pro	Thr	Met	Gly	Ser	Val	Phe	Ile	Gly	Arg			
					340					345					350				
	Leu	Ile	Glu	His	Met	Gln	Glu	Tyr	Ala	Cys	Ser	Cys	Asp	Val	Glu	Glu			
					355					360					365				
10	Ile	Phe	Arg	Lys	Val	Arg	Phe	Ser	Phe	Glu	Gln	Pro	Asp	Gly	Arg	Ala			
					370					375					380				
	Gln	Met	Pro	Thr	Thr	Glu	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Arg	Cys	Phe	Tyr	Leu			
	385					390					395					400			
	Phe	Pro	Gly	His															
15	<210>	613																	
	<211>	21																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Homo sapiens																	
	<400>	613																	
20	cacacgtcctt	gctctcatta	t															21	
	<210>	614																	
	<211>	21																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Homo sapiens																	
25	<400>	614																	
	ctacaactca	atgcaatctt	t															21	
	<210>	615																	
	<211>	21																	
	<212>	ДНК																	
30	<213>	Homo sapiens																	
	<400>	615																	
	ccagatatac	tacaactcaa	t															21	
	<210>	616																	
	<211>	21																	
35	<212>	ДНК																	
	<213>	Homo sapiens																	
	<400>	616																	
	gaagagtttg	aggatgatgc	t															21	
	<210>	617																	
40	<211>	21																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Homo sapiens																	
	<400>	617																	
	ccatgggtga	aggtacaata	a															21	
45	<210>	618																	
	<211>	21																	
	<212>	ДНК																	
	<213>	Homo sapiens																	

	<400> 618	
	gctttgattg actccgttat t	21
	<210> 619	
	<211> 21	
5	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 619	
	gaaggtacaa taaatggctt a	21
	<210> 620	
10	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 620	
	cacacgtctt gctctcatta t	21
15	<210> 621	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 621	
	ccggcacacg tcttgctctc attatctcga gataatgaga gcaagacgtg tgtttttg	58
	<210> 622	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 622	
	aattcaaaaa cacacgtctt gctctcatta tctcgagata atgagagcaa gacgtgtg	58
	<210> 623	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 623	
	ctacaactca atgcaatctt t	21
	<210> 624	
40	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 624	
	ccggctacaa ctcaatgcaa tctttctcga gaaagattgc attgagttgt agtttttg	58
	<210> 625	

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 625	
	aattcaaaaa ctacaactca atgcaatctt tctcgagaaa gattgcattg agttgtag	58
	<210> 626	
10	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 626	
	ccagatatac tacaactcaa t	21
15	<210> 627	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 627	
	ccggccagat atactacaac tcaatctcga gattgagttg tagtatactt gggtttttg	58
	<210> 628	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 628	
	aattcaaaaa ccagatatac tacaactcaa tctcgagatt gagttgtagt atatctgg	58
	<210> 629	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 629	
	tgtatgaatg tctgctgggc a	21
	<210> 630	
40	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 630	
	ccggtgtatg aatgtctgct gggcactcga gtgcccagca gacattcata catttttg	58
	<210> 631	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 631
 aattcaaaaa tgtatgaatg tctgctgggc actcgagtgc ccagcagaca ttcataca 58
 <210> 632
 10 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 632
 caaggacctg aaggagaaga a 21
 15 <210> 633
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 633
 ccggcaagga cctgaaggag aagaactcga gttcttctcc ttcaggtcct tgtttttg 58
 <210> 634
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 634
 aattcaaaaa caaggacctg aaggagaaga actcgagtgc ttctccttca ggtccttg 58
 <210> 635
 <211> 21
 35 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 635
 caatgtctgt gggaggaaga a 21
 <210> 636
 40 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 45 олигонуклеотид
 <400> 636
 ccggcaatgt ctgtgggagg aagaactcga gttcttcctc ccacagacat tgtttttg 58
 <210> 637

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 637
 aattcaaaaa caatgtctgt gggaggaaga actcgagttc ttcctccac agacattg 58
 <210> 638
 10 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 638
 caaggtcctg tagggagaag a 21
 15 <210> 639
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 639
 ccggcaagggt cctgtaggga gaagactcga gtcttctccc tacaggacct tgtttttg 58
 <210> 640
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 640
 aattcaaaaa caaggtcctg tagggagaag actcgagtct tctccctaca ggaccttg 58
 <210> 641
 <211> 21
 35 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 641
 caaggtcctg tagggagaag a 21
 <210> 642
 40 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 45 олигонуклеотид
 <400> 642
 ccggcaagggt cctgtaggga gaagactcga gtcttctccc tacaggacct tgtttttg 58
 <210> 643

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 643
 aattcaaaaa caaggtcctg tagggagaag actcgagtct tctccctaca ggaccttg 58
 <210> 644
 10 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 644
 acaagcccaa ggtgatcatt a 21
 15 <210> 645
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 645
 ccggacaagc ccaaggtgat cattactcga gtaatgatca ccttgggctt gttttttg 58
 <210> 646
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 646
 aattcaaaaa acaagcccaa ggtgatcatt actcgagtaa tgatcacctt gggcttgt 58
 <210> 647
 <211> 21
 35 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 647
 caaggacttg aaggagaaga a 21
 <210> 648
 40 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 45 олигонуклеотид
 <400> 648
 ccggcaagga cttgaaggag aagaactcga gttcttctcc ttcaagtcct tgtttttg 58
 <210> 649

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 649	
	aattcaaaaa саaggacttg аaggаgааgа actcgagttc ttctccttca agtccttg	58
	<210> 650	
10	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 650	
	сссаgtttg аagtасаagt а	21
15	<210> 651	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 651	
	ссggсссааg ttgааgtас аagtactcga gtacttgtag ttcaaacttg gggttttg	58
	<210> 652	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 652	
	aattcaaaaa сссаgtttg аagtасаagt actcgagtag ttgtacttca aacttggg	58
	<210> 653	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 653	
	сссaggacat gataатааgа t	21
	<210> 654	
40	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 654	
	ссggсссagg асатgатаат ааgатctcga gatcttatta tcatgtcctg gggttttg	58
	<210> 655	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 655
 aattcaaaaa cccaggacat gataataaga tctcgagatc ttattatcat gtctctggg 58
 <210> 656
 10 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 656
 gaatttgaca gtttcctgcc a 21
 15 <210> 657
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 657
 ccgggaattt gacagtttcc tgccactcga gtggcaggaa actgtcaaат tctttttg 58
 <210> 658
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 658
 aattcaaaaa gaatttgaca gtttcctgcc actcgagtgg caggaaactg tcaaattc 58
 <210> 659
 <211> 21
 35 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 659
 cccaagtttg aggtcaaagt t 21
 <210> 660
 40 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 45 олигонуклеотид
 <400> 660
 ccggccsaag tttgagggtca aagttctcga gaactttgac ctcaaacttg gggtttttg 58
 <210> 661

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 661	
	aattcaaaaa cccaagtttg aggtcaaaagt tctcgagaac ttgacctca aacttggg	58
	<210> 662	
10	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 662	
	cgacaagatg ttctccctca a	21
15	<210> 663	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 663	
	ccggcgacaa gatgttctcc ctcaactcga gttgagggag aacatcttgt cgtttttg	58
	<210> 664	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 664	
	aattcaaaaa cgacaagatg ttctccctca actcgagttg agggagaaca tcttgtcg	58
	<210> 665	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 665	
	aaagggttaat gtcccgctga a	21
	<210> 666	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 666	
	agccactaag tcaagctgaa a	21
	<210> 667	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 667
 ccggagccac taagtcaagc tgaaactcga gtttcagctt gacttagtgg cttttttg 58
 <210> 668
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 668
 aattcaaaaa agccactaag tcaagctgaa actcgagttt cagcttgact tagtggct 58
 <210> 669
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 669
 ccaactggtc taagcagcat t 21
 <210> 670
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 670
 ccggccaaact ggtctaagca gcattctcga gaatgctgct tagaccagtt ggtttttg 58
 <210> 671
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 671
 aattcaaaaa ccaactggtc taagcagcat tctcgagaat gctgcttaga ccagttgg 58
 <210> 672
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 672
 gaaacgagga cacaatgaaa t 21
 <210> 673

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 673
 ccgggaaacg aggcacacaat gaaatctcga gatttcattg tgcctcgtt tctttttg 58
 <210> 674
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 674
 aattcaaaaa gaaacgagga cacaaatgaaa tctcgagatt tcattgtgtc ctcgtttc 58
 <210> 675
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 675
 gccactaagt caagctgaaa t 21
 <210> 676
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 676
 ccggggccact aagtcaagct gaaatctcga gatttcagct tgacttagtg gctttttg 58
 <210> 677
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 677
 aattcaaaaa gccactaagt caagctgaaa tctcgagatt tcagcttgac ttagtggc 58
 <210> 678
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 678
 ctggagttca tagcaccata a 21
 <210> 679

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 679	
	ccggctggag ttcatagcac cataactcga gttatgggtgc tatgaactcc agtttttg	58
	<210> 680	
10	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
15	<400> 680	
	aattcaaaaa ctggagttca tagcaccata actcgagtta tgggtgctatg aactccag	58
	<210> 681	
	<211> 21	
20	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 681	
	cccgtgaac attatcagaa a	21
	<210> 682	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 682	
	ccggcccgct gaacattatc agaaactcga gtttctgata atgttcagcg ggtttttg	58
	<210> 683	
	<211> 58	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 683	
	aattcaaaaa cccgtgaac attatcagaa actcgagttt ctgataatgt tcagcggg	58
	<210> 684	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 684	
	agccactaag tcaagctgaa a	21
	<210> 685	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 685
 ccggagccac taagtcaagc tgaaactcga gtttcagctt gacttagtgg cttttttg 58
 <210> 686
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 686
 aattcaaaaa agccactaag tcaagctgaa actcgagttt cagcttgact tagtggct 58
 <210> 687
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 687
 csaactggtc taagcagcat t 21
 <210> 688
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 688
 ccggccaact ggtctaagca gcattctcga gaatgctgct tagaccagtt ggtttttg 58
 <210> 689
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 689
 aattcaaaaa csaactggtc taagcagcat tctcgagaat gctgcttaga ccagttgg 58
 <210> 690
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 690
 gaaacgagga cacaatgaaa t 21
 <210> 691

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 691
 ccgggaaacg aggcacacaat gaaatctcga gatttcattg tgcctcgtt tctttttg 58
 <210> 692
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 692
 aattcaaaaa gaaacgagga cacaaatgaaa tctcgagatt tcattgtgtc ctcgtttc 58
 <210> 693
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 693
 gccactaagt caagctgaaa t 21
 <210> 694
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 694
 ccggggccact aagtcaagct gaaatctcga gatttcagct tgacttagtg gctttttg 58
 <210> 695
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 695
 aattcaaaaa gccactaagt caagctgaaa tctcgagatt tcagcttgac ttagtggc 58
 <210> 696
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 696
 ctggagttca tagcaccata a 21
 <210> 697

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 697	
	ccggctggag ttcatagcac cataactcga gttatgggtgc tatgaactcc agtttttg	58
	<210> 698	
10	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
15	<400> 698	
	aattcaaaaa ctggagttca tagcaccata actcgagtta tgggtgctatg aactccag	58
	<210> 699	
	<211> 21	
20	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 699	
	cccgtgaac attatcagaa a	21
	<210> 700	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 700	
	ccggcccgct gaacattatc agaaactcga gtttctgata atgttcagcg ggtttttg	58
	<210> 701	
	<211> 58	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 701	
	aattcaaaaa cccgtgaac attatcagaa actcgagttt ctgataatgt tcagcggg	58
	<210> 702	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 702	
	agccactaag tcaagctgaa a	21
	<210> 703	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 703
 ccggagccac taagtcaagc tgaaactcga gtttcagctt gacttagtgg cttttttg 58
 <210> 704
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 704
 aattcaaaaa agccactaag tcaagctgaa actcgagttt cagcttgact tagtggct 58
 <210> 705
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 705
 ccaactggtc taagcagcat t 21
 <210> 706
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 706
 ccggccaact ggtctaagca gcattctcga gaatgctgct tagaccagtt ggtttttg 58
 <210> 707
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 707
 aattcaaaaa ccaactggtc taagcagcat tctcgagaat gctgcttaga ccagttgg 58
 <210> 708
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 708
 gaaacgagga cacaatgaaa t 21
 <210> 709

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 709
 ccgggaaacg aggcacacaat gaaatctcga gatttcattg tgcctcgtt tctttttg 58
 <210> 710
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 710
 aattcaaaaa gaaacgagga cacaaatgaaa tctcgagatt tcattgtgtc ctcgtttc 58
 <210> 711
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 711
 gccactaagt caagctgaaa t 21
 <210> 712
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 712
 ccggggccact aagtcaagct gaaatctcga gatttcagct tgacttagtg gctttttg 58
 <210> 713
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 713
 aattcaaaaa gccactaagt caagctgaaa tctcgagatt tcagcttgac ttagtggc 58
 <210> 714
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 714
 ctggagttca tagcaccata a 21
 <210> 715

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 715
 ccggctggag ttcatagcac cataactcga gttatgggtgc tatgaactcc agtttttg 58
 <210> 716
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 716
 aattcaaaaa ctggagttca tagcaccata actcgagtta tgggtgctatg aactccag 58
 <210> 717
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 717
 cccgctgaac attatcagaa a 21
 <210> 718
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 718
 ccggcccgct gaacattatc agaaactcga gtttctgata atgttcagcg ggtttttg 58
 <210> 719
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 719
 aattcaaaaa cccgctgaac attatcagaa actcgagttt ctgataatgt tcagcggg 58
 <210> 720
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 720
 agccactaag tcaagctgaa a 21
 <210> 721

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 721
 ccggagccac taagtcaagc tgaaactcga gtttcagctt gacttagtgg cttttttg 58
 <210> 722
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 722
 aattcaaaaa agccactaag tcaagctgaa actcgagttt cagcttgact tagtggct 58
 <210> 723
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 723
 csaactggtc taagcagcat t 21
 <210> 724
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 724
 ccggccaact ggtctaagca gcattctcga gaatgctgct tagaccagtt ggtttttg 58
 <210> 725
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 725
 aattcaaaaa csaactggtc taagcagcat tctcgagaat gctgcttaga ccagttgg 58
 <210> 726
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 726
 gaaacgagga cacaatgaaa t 21
 <210> 727

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 727	
	ccgggaaacg aggcacacaat gaaatctcga gatttcattg tgcctcgtt tctttttg	58
	<210> 728	
10	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
15	<400> 728	
	aattcaaaaa gaaacgagga cacaaatgaaa tctcgagatt tcattgtgtc ctcgtttc	58
	<210> 729	
	<211> 21	
20	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 729	
	gccactaagt caagctgaaa t	21
	<210> 730	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 730	
	ccggggccact aagtcaagct gaaatctcga gatttcagct tgacttagtg gctttttg	58
	<210> 731	
	<211> 58	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 731	
	aattcaaaaa gccactaagt caagctgaaa tctcgagatt tcagcttgac ttagtggc	58
	<210> 732	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
45	<213> Homo sapiens	
	<400> 732	
	ctggagttca tagcaccata a	21
	<210> 733	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 733
 ccggctggag ttcatagcac cataactcga gttatgggtgc tatgaactcc agtttttg 58
 <210> 734
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 734
 aattcaaaaa ctggagttca tagcaccata actcgagtta tgggtgctatg aactccag 58
 <210> 735
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 735
 cccgctgaac attatcagaa a 21
 <210> 736
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 736
 ccggcccgct gaacattatc agaaactcga gtttctgata atgttcagcg ggtttttg 58
 <210> 737
 <211> 58
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 737
 aattcaaaaa cccgctgaac attatcagaa actcgagttt ctgataatgt tcagcggg 58
 <210> 738
 <211> 21
 <212> ДНК
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 738
 agccactaag tcaagctgaa a 21
 <210> 739

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 739
 ccggagccac taagtcaagc tgaaaactcga gtttcagctt gacttagtgg ctttttttg 58
 <210> 740
 10 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 740
 aattcaaaaa agccactaag tcaagctgaa actcgagttt cagcttgact tagtggct 58
 <210> 741
 <211> 21
 20 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 741
 ccaactggtc taagcagcat t 21
 <210> 742
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 742
 ccggccaaact ggtctaagca gcattctcga gaatgctgct tagaccagtt ggttttttg 58
 <210> 743
 <211> 21
 35 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 743
 gaaacgagga cacaatgaaa t 21
 <210> 744
 40 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 45 олигонуклеотид
 <400> 744
 ccgggaaacg aggacasaat gaaatctcga gatttcattg tgtcctcggt tcttttttg 58
 <210> 745

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 745	
	aattcaaaaa gaaacgagga cacaatgaaa tctcgagatt tcattgtgtc ctcgttttc	58
	<210> 746	
10	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 746	
	gccactaagt caagctgaaa t	21
15	<210> 747	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 747	
	ccgggссаст aagtсаagct gaaatctcga gatttcagct tgacttagtg gctttttg	58
	<210> 748	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 748	
	aattcaaaaa gccactaagt caagctgaaa tctcgagatt tcagcttgac ttagtggc	58
	<210> 749	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 749	
	ctggagttca tagcaccata a	21
	<210> 750	
40	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 750	
	ccggctggag ttcatagcac cataactcga gttatgggtgc tatgaactcc agtttttg	58
	<210> 751	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 751
 aattcaaaaa ctggagttca tagcaccata actcgagtta tgggtgctatg aactccag 58
 <210> 752
 10 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 752
 cccgctgaac attatcagaa a 21
 15 <210> 753
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 753
 ccggcccgct gaacattatc agaaactcga gtttctgata atgttcagcg gggtttttg 58
 <210> 754
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 754
 aattcaaaaa cccgctgaac attatcagaa actcgagttt ctgataatgt tcagcggg 58
 <210> 755
 <211> 21
 35 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 755
 gattgtttca acacaagagt a 21
 <210> 756
 40 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 45 олигонуклеотид
 <400> 756
 ccgggattgt ttcaacacaa gagtactcga gtactcttgt gttgaaacaa tctttttg 58
 <210> 757

	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 757	
	aattcaaaaa gattgtttca acacaagagt actcgagtagc tcttgtgttg aaacaatc	58
	<210> 758	
10	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 758	
	agccactaag tcaagctgaa a	21
15	<210> 759	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 759	
	ccggagccac taagtcaagc tgaaaactcga gtttcagctt gacttagtgg cttttttg	58
	<210> 760	
25	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 760	
	aattcaaaaa agccactaag tcaagctgaa actcgagttt cagcttgact tagtggct	58
	<210> 761	
	<211> 21	
35	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 761	
	ccaactgggtc taagcagcat t	21
	<210> 762	
40	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 762	
	ccggccaact ggtctaagca gcattctcga gaatgctgct tagaccagtt gggtttttg	58
	<210> 763	

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 763
 aattcaaaaa csaactgggtc taagcagcat tctcgagaat gctgcttaga ccagttgg 58
 <210> 764
 10 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 764
 gaaacgagga cacaatgaaa t 21
 15 <210> 765
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 765
 ccgggaaacg aggacasaat gaaatctcga gatttcattg tgcctcgtt tctttttg 58
 <210> 766
 25 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 30 олигонуклеотид
 <400> 766
 aattcaaaaa gaaacgagga cacaatgaaa tctcgagatt tcattgtgtc ctcgtttc 58
 <210> 767
 <211> 21
 35 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 767
 gccactaagt caagctgaaa t 21
 <210> 768
 40 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 45 олигонуклеотид
 <400> 768
 ccgggscact aagtcaagct gaaatctcga gatttcagct tgacttagtg gctttttg 58
 <210> 769

<211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 769
 aattcaaaaa gccactaagt caagctgaaa tctcgagatt tcagcttgac ttagtggc 58
 <210> 770
 10 <400> 770
 000
 <210> 771
 <400> 771
 000
 15 <210> 772
 <400> 772
 000
 <210> 773
 <400> 773
 20 000
 <210> 774
 <400> 774
 000
 <210> 775
 25 <400> 775
 000
 <210> 776
 <400> 776
 000
 30 <210> 777
 <400> 777
 000
 <210> 778
 <400> 778
 35 000
 <210> 779
 <400> 779
 000
 <210> 780
 40 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 780
 ctggagttca tagcaccata a 21
 45 <210> 781
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 781	
5	ccggctggag ttcatagcac cataactcga gttatggcgc tatgaactcc agtttttg	58
	<210> 782	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
10	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 782	
15	aattcaaaaa ctggagttca tagcaccata actcgagtta tggcgctatg aactccag	58
	<210> 783	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 783	
20	cccgcctgaac attatcagaa a	21
	<210> 784	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 784	
30	ccggcccgct gaacattatc agaaactcga gtttctgata atgttcagcg gggttttg	58
	<210> 785	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 785	
	aattcaaaaa cccgcctgaac attatcagaa actcgagttt ctgataatgt tcagcggg	58
	<210> 786	
40	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 786	
	agccactaag tcaagctgaa a	21
45	<210> 787	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	

	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 787	
5	ccggagccac taagtcaagc tgaaactcga gtttcagctt gacttagtgg cttttttg	58
	<210> 788	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
10	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 788	
	aattcaaaaa agccactaag tcaagctgaa actcgagttt cagcttgact tagtggct	58
15	<210> 789	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 789	
20	ccaactggtc taagcagcat t	21
	<210> 790	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 790	
	ccggssaact ggtctaagca gcattctcga gaatgctgct tagaccagtt ggtttttg	58
30	<210> 791	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 791	
	aattcaaaaa ccaactggtc taagcagcat tctcgagaat gctgcttaga ccagttgg	58
	<210> 792	
40	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 792	
	gaaacgagga cacaatgaaa t	21
45	<210> 793	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	

	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 793	
5	ccgggaaacg aggcacacaat gaaatctcga gatttcattg tgcctcgtt tctttttg	58
	<210> 794	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
10	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 794	
15	aattcaaaaa gaaacgagga cacaaatgaaa tctcgagatt tcattgtgtc ctcgtttc	58
	<210> 795	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 795	
20	gccactaagt caagctgaaa t	21
	<210> 796	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 796	
30	ccgggscast aagtcaagct gaaatctcga gatttcagct tgacttagtg gctttttg	58
	<210> 797	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 797	
	aattcaaaaa gccactaagt caagctgaaa tctcgagatt tcagcttgac ttagtggc	58
	<210> 798	
40	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 798	
	ctggagttca tagcaccata a	21
45	<210> 799	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	

	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 799	
5	ccggctggag ttcatagcac cataactcga gttatggcgc tatgaactcc agtttttg	58
	<210> 800	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
10	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 800	
	aattcaaaaa ctggagttca tagcaccata actcgagtta tggcgctatg aactccag	58
15	<210> 801	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 801	
20	cccgctgaac attatcagaa a	21
	<210> 802	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 802	
	ccggcccgct gaacattatc agaaactcga gtttctgata atgttcagcg gggttttg	58
30	<210> 803	
	<211> 58	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 803	
	aattcaaaaa ccgctgaac attatcagaa actcgagttt ctgataatgt tcagcggg	58
	<210> 804	
40	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 804	
	ggttga	6
	<210> 805	

	<211> 4	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 805	
	agtt	4
	<210> 806	
10	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
15	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 806	
	ggttgg	6
	<210> 807	
	<211> 6	
20	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 807	
	agttgg	6
	<210> 808	
	<211> 6	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 808	
35	agttga	6
	<210> 809	
	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 809	
	rrttrr	6
45	<210> 810	
	<400> 810	
	000	
	<210> 811	

<400> 811
000
<210> 812
<400> 812
5 000
<210> 813
<400> 813
000
<210> 814
10 <400> 814
000
<210> 815
<400> 815
000
15 <210> 816
<400> 816
000
<210> 817
<400> 817
20 000
<210> 818
<400> 818
000
<210> 819
25 <400> 819
000
<210> 820
<400> 820
000
30 <210> 821
<400> 821
000
<210> 822
<400> 822
35 000
<210> 823
<400> 823
000
<210> 824
40 <400> 824
000
<210> 825
<400> 825
000
45 <210> 826
<400> 826
000
<210> 827

<400> 827
000
<210> 828
<400> 828
5 000
<210> 829
<400> 829
000
<210> 830
10 <400> 830
000
<210> 831
<400> 831
000
15 <210> 832
<400> 832
000
<210> 833
<400> 833
20 000
<210> 834
<400> 834
000
<210> 835
25 <400> 835
000
<210> 836
<400> 836
000
30 <210> 837
<400> 837
000
<210> 838
<400> 838
35 000
<210> 839
<400> 839
000
<210> 840
40 <400> 840
000
<210> 841
<400> 841
000
45 <210> 842
<400> 842
000
<210> 843

<400> 843
000
<210> 844
<400> 844
5 000
<210> 845
<400> 845
000
<210> 846
10 <400> 846
000
<210> 847
<400> 847
000
15 <210> 848
<400> 848
000
<210> 849
<400> 849
20 000
<210> 850
<400> 850
000
<210> 851
25 <400> 851
000
<210> 852
<400> 852
000
30 <210> 853
<400> 853
000
<210> 854
<400> 854
35 000
<210> 855
<400> 855
000
<210> 856
40 <400> 856
000
<210> 857
<400> 857
000
45 <210> 858
<400> 858
000
<210> 859

<400> 859
 000
 <210> 860
 <400> 860
 5 000
 <210> 861
 <400> 861
 000
 <210> 862
 10 <400> 862
 000
 <210> 863
 <400> 863
 000
 15 <210> 864
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 864
 tcctggaggg gttgt
 <210> 865
 25 <400> 865
 000
 <210> 866
 <400> 866
 000
 30 <210> 867
 <400> 867
 000
 <210> 868
 <400> 868
 35 000
 <210> 869
 <400> 869
 000
 <210> 870
 40 <400> 870
 000
 <210> 871
 <400> 871
 000
 45 <210> 872
 <400> 872
 000
 <210> 873

15

<400> 873
 000
 <210> 874
 <400> 874
 5 000
 <210> 875
 <400> 875
 000
 <210> 876
 10 <400> 876
 000
 <210> 877
 <400> 877
 000
 15 <210> 878
 <400> 878
 000
 <210> 879
 <400> 879
 20 000
 <210> 880
 <400> 880
 000
 <210> 881
 25 <400> 881
 000
 <210> 882
 <211> 131
 <212> БЕЛОК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
 <400> 882
 Met Ala Ala Pro Arg Gly Arg Pro Lys Lys Asp Leu Thr Met Glu Asp
 35 1 5 10 15
 Leu Thr Ala Lys Ile Ser Gln Leu Thr Val Glu Asn Arg Glu Leu Arg
 20 25 30
 Lys Ala Leu Gly Ser Thr Ala Asp Pro Arg Asp Arg Pro Leu Thr Ala
 35 40 45
 40 Thr Glu Lys Glu Ala Gln Leu Thr Ala Thr Val Gly Ala Leu Ser Ala
 50 55 60
 Ala Ala Ala Lys Lys Ile Glu Ala Arg Val Arg Thr Ile Phe Ser Lys
 65 70 75 80
 Val Val Thr Gln Lys Gln Val Asp Asp Ala Leu Lys Gly Leu Ser Leu
 45 85 90 95
 Arg Ile Asp Val Cys Met Ser Asp Gly Gly Thr Ala Lys Pro Pro Pro
 100 105 110
 Gly Ala Asn Asn Arg Arg Arg Arg Gly Ala Ser Thr Thr Arg Ala Gly

	115	120	125
	Val Asp Asp		
	130		
	<210> 883		
5	<211> 1129		
	<212> БЕЛОК		
	<213> Искусственная последовательность		
	<220>		
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид		
10	<400> 883		
	Met Ala Pro Pro Gly Met Arg Leu Arg Ser Gly Arg Ser Thr Gly Ala		
	1 5 10 15		
	Pro Leu Thr Arg Gly Ser Cys Arg Lys Arg Asn Arg Ser Pro Glu Arg		
	20 25 30		
15	Cys Asp Leu Gly Asp Asp Leu His Leu Gln Pro Arg Arg Lys His Val		
	35 40 45		
	Ala Asp Ser Val Asp Gly Arg Glu Cys Gly Pro His Thr Leu Pro Ile		
	50 55 60		
	Pro Gly Ser Pro Thr Val Phe Thr Ser Gly Leu Pro Ala Phe Val Ser		
20	65 70 75 80		
	Ser Pro Thr Leu Pro Val Ala Pro Ile Pro Ser Pro Ala Pro Ala Thr		
	85 90 95		
	Pro Leu Pro Pro Pro Ala Leu Leu Pro Pro Val Thr Thr Ser Ser Ser		
	100 105 110		
25	Pro Ile Pro Pro Ser His Pro Val Ser Pro Gly Thr Thr Asp Thr His		
	115 120 125		
	Ser Pro Ser Pro Ala Leu Pro Pro Thr Gln Ser Pro Glu Ser Ser Gln		
	130 135 140		
	Arg Pro Pro Leu Ser Ser Pro Thr Gly Arg Pro Asp Ser Ser Thr Pro		
30	145 150 155 160		
	Met Arg Pro Pro Pro Ser Gln Gln Thr Thr Pro Pro His Ser Pro Thr		
	165 170 175		
	Thr Pro Pro Pro Glu Pro Pro Ser Lys Ser Ser Pro Asp Ser Leu Ala		
	180 185 190		
35	Pro Ser Thr Leu Arg Ser Leu Arg Lys Arg Arg Leu Ser Ser Pro Gln		
	195 200 205		
	Gly Pro Ser Thr Leu Asn Pro Ile Cys Gln Ser Pro Pro Val Ser Pro		
	210 215 220		
	Pro Arg Cys Asp Phe Ala Asn Arg Ser Val Tyr Pro Pro Trp Ala Thr		
40	225 230 235 240		
	Glu Ser Pro Ile Tyr Val Gly Ser Ser Ser Asp Gly Asp Thr Pro Pro		
	245 250 255		
	Arg Gln Pro Pro Thr Ser Pro Ile Ser Ile Gly Ser Ser Ser Pro Ser		
	260 265 270		
45	Glu Gly Ser Trp Gly Asp Asp Thr Ala Met Leu Val Leu Leu Ala Glu		
	275 280 285		
	Ile Ala Glu Glu Ala Ser Lys Asn Glu Lys Glu Cys Ser Glu Asn Asn		
	290 295 300		

	Gln	Ala	Gly	Glu	Asp	Asn	Gly	Asp	Asn	Glu	Ile	Ser	Lys	Glu	Ser	Gln
	305					310				315						320
	Val	Asp	Lys	Asp	Asp	Asn	Asp	Asn	Lys	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Gln	Glu
					325					330						335
5	Thr	Asp	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Glu	Asp
					340					345						350
	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Glu	Asp
					355					360						365
	Asp	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Glu
10					370					375						380
	Asp	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Asp	Asp	Glu	Asp	Asn
	385					390								395		400
	Glu	Asp	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Asp	Lys	Lys	Glu	Asp	Glu	Glu
					405					410						415
15	Asp	Gly	Gly	Asp	Gly	Asn	Lys	Thr	Leu	Ser	Ile	Gln	Ser	Ser	Gln	Gln
					420					425						430
	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln
					435					440						445
	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln
20					450					455						460
	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu
	465					470					475					480
	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro
					485					490						495
25	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln
					500					505						510
	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln
					515					520						525
	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln
30					530					535						540
	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu
	545					550					555					560
	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro
					565					570						575
35	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln	Gln	Gln	Glu	Pro	Gln
					580					585						590
	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln
					595					600						605
	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln
40					610					615						620
	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Glu	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln
	625					630								635		640
	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Glu	Gln	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu
					645					650						655
45	Gln	Gln	Glu	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln
					660					665						670
	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Glu	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln
					675					680						685

	Gln	Asp	Glu	Gln	Gln	Gln	Gln	Asp	Glu	Gln	Glu	Gln	Gln	Glu	Glu	Gln	
	690						695							700			
	Glu	Gln	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Gln	Glu	
	705					710					715					720	
5	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	
					725					730					735		
	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	
				740					745					750			
	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	
10			755				760					765					
	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	
	770					775					780						
	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	
	785				790						795					800	
15	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	
				805					810						815		
	Leu	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Val	Glu	Glu	Gln	
				820					825					830			
	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Val	Glu	Glu	Gln	Glu	
20			835					840					845				
	Gln	Glu	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Val	Glu	Glu	
	850					855					860						
	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Val	Glu	Glu	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	
	865				870					875						880	
25	Leu	Glu	Glu	Val	Glu	Glu	Gln	Glu	Gln	Gln	Gly	Val	Glu	Gln	Gln	Glu	
				885					890						895		
	Gln	Glu	Thr	Val	Glu	Glu	Pro	Ile	Ile	Leu	His	Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	
			900						905					910			
	Asp	Glu	Met	Glu	Val	Asp	Tyr	Pro	Val	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ile	
30			915					920					925				
	Ala	Ser	Ser	Pro	Pro	Gly	Asp	Asn	Thr	Pro	Asp	Asp	Asp	Pro	Gln	Pro	
	930					935						940					
	Gly	Pro	Ser	Arg	Glu	Tyr	Arg	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Ser	Pro	Pro	His	
	945				950						955					960	
35	Arg	Pro	Gly	Val	Arg	Met	Arg	Arg	Val	Pro	Val	Thr	His	Pro	Lys	Lys	
				965						970					975		
	Pro	His	Pro	Arg	Tyr	Gln	Gln	Pro	Pro	Val	Pro	Tyr	Arg	Gln	Ile	Asp	
			980					985					990				
	Asp	Cys	Pro	Ala	Lys	Ala	Arg	Pro	Gln	His	Ile	Phe	Tyr	Arg	Arg	Phe	
40			995					1000					1005				
	Leu	Gly	Lys	Asp	Gly	Arg	Arg	Asp	Pro	Lys	Cys	Gln	Trp	Lys	Phe		
	1010					1015						1020					
	Ala	Val	Ile	Phe	Trp	Gly	Asn	Asp	Pro	Tyr	Gly	Leu	Lys	Lys	Leu		
	1025					1030						1035					
45	Ser	Gln	Ala	Phe	Gln	Phe	Gly	Gly	Val	Lys	Ala	Gly	Pro	Val	Ser		
	1040					1045						1050					
	Cys	Leu	Pro	His	Pro	Gly	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Ile	Thr	Tyr	Cys		
	1055					1060						1065					

Val Tyr Val Tyr Cys Gln Asn Lys Asp Thr Ser Lys Lys Val Gln
1070 1075 1080
Met Ala Arg Leu Ala Trp Glu Ala Ser His Pro Leu Ala Gly Asn
1085 1090 1095
5 Leu Gln Ser Ser Ile Val Lys Phe Lys Lys Pro Leu Pro Leu Thr
1100 1105 1110
Gln Pro Gly Glu Asn Gln Gly Pro Gly Asp Ser Pro Gln Glu Met
1115 1120 1125
Thr
10 <210> 884
<211> 160
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
15 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
<400> 884
Met Ala Pro Pro Gly Met Arg Leu Arg Ser Gly Arg Ser Thr Gly Ala
1 5 10 15
Pro Leu Thr Arg Gly Ser Cys Arg Lys Arg Asn Arg Ser Pro Glu Arg
20 20 25 30
Cys Asp Leu Gly Asp Asp Leu His Leu Gln Pro Arg Arg Lys His Val
35 40 45
Ala Asp Ser Val Asp Gly Arg Glu Cys Gly Pro His Thr Leu Pro Ile
50 55 60
25 Pro Gly Ser Pro Thr Val Phe Thr Ser Gly Leu Pro Ala Phe Val Ser
65 70 75 80
Ser Pro Thr Leu Pro Val Ala Pro Ile Pro Ser Pro Ala Pro Ala Thr
85 90 95
Pro Leu Pro Pro Pro Ala Leu Leu Pro Pro Val Thr Thr Ser Ser Ser
30 100 105 110
Pro Ile Pro Pro Ser His Pro Val Ser Pro Gly Thr Thr Asp Thr His
115 120 125
Ser Pro Ser Pro Ala Leu Pro Pro Thr Gln Ser Pro Glu Ser Ser Gln
130 135 140
35 Arg Pro Pro Leu Ser Ser Pro Thr Gly Arg Pro Asp Ser Ser Thr Pro
145 150 155 160
<210> 885
<211> 84
<212> ДНК
40 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
олигонуклеотид
<400> 885
45 ggccagtgtt gagagggcga gacttgggca attgctggac gctgccctgg gcattgcact 60
tgtctcgggtc tgacagtgcc ggcc 84
<210> 886
<211> 80

	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
5	олигонуклеотид	
	<400> 886	
	ctgggggctc caaagtgctg ttcgtgcagg tagtgtgatt acccaacctg ctgctgagct	60
	agcacttccc gagcccccg	80
	<210> 887	
10	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
15	олигонуклеотид	
	<220>	
	<221> модифицированное_основание	
	<222> (4)..(8)	
	<223> а, с, т, г, неизвестно или другое	
20	<220>	
	<221> прочий_признак	
	<222> (4)..(8)	
	<223> Эта область может включать 3-5 нуклеотидов	
	<220>	
25	<221> прочий_признак	
	<222> (9)..(13)	
	<223> Эта область может включать 3-5 нуклеотидов	
	<400> 887	
	cctnnnnngg gggrr	15
30	<210> 888	
	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 888	
	ttaggg	6
	<210> 889	
40	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
45	олигонуклеотид	
	<400> 889	
	tcctggcggg gaagt	15
	<210> 890	

<211> 15
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 890
 tcctggaggg gaagt 15
 <210> 891
 10 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 891
 gggggggggg gggggggggg 20
 <210> 892
 <211> 24
 20 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 25 <400> 892
 ttagggtag ggtaggggtt aggg 24
 <210> 893
 <211> 21
 <212> ДНК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 893
 35 ctctattgg gggtttccta t 21
 <210> 894
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 894
 tcctggaggg gttgt 15
 45 <210> 895
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 895	
5	cctggatggg aattcccatc cagg	24
	<210> 896	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
10	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 896	
	ttcccatcca ggcctggatg gga	24
15	<210> 897	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 897	
	tgcttgcaag cttgcaagca	20
	<210> 898	
25	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
30	<400> 898	
	tcctggatgg gaagt	15
	<210> 899	
	<211> 12	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
40	<400> 899	
	cctggatggg aa	12
	<210> 900	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	

	<400> 900	
	cttaccgctg cacctggatg gga	24
	<210> 901	
	<211> 24	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 901	
	cctggatggg aacttaccgc tgca	24
	<210> 902	
	<211> 18	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 902	
20	tgctcctgga ggggttgt	18
	<210> 903	
	<211> 26	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 903	
	ggtggtggtg gttgtggtgg tggtag	26
30	<210> 904	
	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 904	
	gaaggssau auaagaaaa	19
	<210> 905	
40	<211> 143	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
45	<400> 905	
	ttgcccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcggtgggg cctgcggacc aaaggtccgc	60
	agacggcaga ggtctcctct gccggcccca ccgagcgagc gacgcgcgca gagagggagt	120
	gggcaactcc atcactaggg taa	143

<210> 906
 <211> 143
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 906
 ttaccctagt gatggagttg cccactccct ctctgcgcgc gtcgctcgct cgggtggggcc 60
 ggcagaggag acctctgccg tctgcggacc tttggtccgc aggccccacc gagcgagcga 120
 10 gcgcgcagag agggagtggg caa 143
 <210> 907
 <211> 141
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 907
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 gggcgacctt tggtcgcccc gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120
 20 actccatcac taggggttcc t 141
 <210> 908
 <211> 141
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 908
 aggaaccctt agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgacc aaaggctcgcc cgacgccccg gctttgcccc ggcggcctca gtgagcgagc 120
 30 gagcgcgag ctgcctgcag g 141
 <210> 909
 <211> 144
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 909
 ttggccactc cctctatgcg cactcgctcg ctcggtgggg cctggcgacc aaaggctcgcc 60
 agacggacgt gggtttccac gtccggcccc accgagcgag cgagtgcgca tagagggagt 120
 40 ggccaactcc atcactagag gtat 144
 <210> 910
 <211> 144
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 910
 atacctctag tgatggagtt ggccactccc tctatgcgca ctcgctcgct cgggtggggcc 60

	ggacgtggaa acccacgtcc gtctggcgac ctttggtcgc caggccccac cgagcgagcg	120
	agtgcgcata gagggagtgг ccaа	144
	<210> 911	
	<211> 127	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 911	
10	ttggccactc cctctatgcg cgctcgctca ctcaactcggc cctggagacc aaaggtctcc	60
	agactgccgg cctctggccg gcagggccga gtgagtgagc gagcgcgcat agagggagtg	120
	gccaact	127
	<210> 912	
	<211> 127	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 912	
20	agttggccac attagctatg cgcgctcgct cactcactcg gccctggaga ccaaaggtct	60
	ccagactgcc ggcctctggc cggcagggcc gagtгagtga gcgagcgcgс atagagggag	120
	tggccaa	127
	<210> 913	
	<211> 166	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 913	
30	tccccctgt cgcgttcgct cgctcgctgg ctcgtttggg ggggсgacgg ccagagggcc	60
	gtcgtctggc agctctttga gctgccaccс cccaaacga gccagcgagc gagcgaacgc	120
	gacagggggg agagtgccac actctcaagc aaggggggttt tgtaag	166
	<210> 914	
	<211> 166	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 914	
40	cttacaaaac ccccttgctt gagagtgtgg cactctcccc cctgtcgcgt tcgctcgctc	60
	gctggctcgt ttgggggggt ggcagctcaa agagctgccа gacgacggcc ctctggccgt	120
	cgccccccca aacgagccag cgagcgagcg aacgcgacag ggggga	166
	<210> 915	
	<211> 144	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	

<400> 915
 ttgcccactc cctctaatagc gcgctcgctc gctcgggtggg gcctgcggac caaagggtccg 60
 cagacggcag aggtctcctc tgccggcccc accgagcgag cgagcgcgca tagagggagt 120
 gggcaactcc atcactaggg gtat 144

5 <210> 916
 <211> 144
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 916
 atacccctag tgatggagtt gcccaactccc tctatgcgcg ctcgctcgct cgggtggggcc 60
 ggcagaggag acctctgccg tctgcggacc ttgtgtccgc agggccacc gagcgagcga 120
 gcgcgcatta gagggagtgg gcaa 144

15 <210> 917
 <211> 120
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 917
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 cgcacgcccc gggtttcccg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcagc tgcctgcagg 120
 <210> 918

25 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 918
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgacgcccc ggctttgccc gggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgca gctgcctgca 120
 gg 122
 <210> 919

35 <211> 129
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 919
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgacc aaaggctcgcc cgacgccccg gcgcctcagt gagcgagcga gcgcgcagct 120
 gcctgcagg 129
 <210> 920

45 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 920
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ctttgcctca gtgagcgcgc gagcgcgcag ctgcctgcag g 101
 5 <210> 921
 <211> 139
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 10 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 921
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgaca aagtcgcccgc acgcccgggc ttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
 gcgcgcagct gcctgcagg 139
 15 <210> 922
 <211> 137
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 922
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgaaa atcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgcgc 120
 gcgcagctgc ctgcagg 137
 25 <210> 923
 <211> 135
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 923
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgaaa cgcgcgcgc ccgggccttg cccgggcgcgc ctcagtgcgc gagcgagcgc 120
 gcagctgcct gcagg 135
 35 <210> 924
 <211> 133
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 924
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgaaa cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgcgcga gcgagcgcgc 120
 agctgcctgc agg 133
 45 <210> 925
 <211> 139
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 925
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 5 ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gtttcccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
 gcgcgcagct gcctgcagg 139
 <210> 926
 <211> 137
 <212> ДНК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 926
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 15 ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg tttccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc 120
 gcgcagctgc ctgcagg 137
 <210> 927
 <211> 135
 <212> ДНК
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 927
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 25 ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccgt ttcggggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc 120
 gcagctgcct gcagg 135
 <210> 928
 <211> 133
 <212> ДНК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 928
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 35 ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccctt tgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc 120
 agctgcctgc agg 133
 <210> 929
 <211> 131
 <212> ДНК
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 929
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 45 ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgccttt ggcgccctca gtgagcgagc gagcgcgagc 120
 ctgcctgcag g 131
 <210> 930
 <211> 129

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 5 <400> 930
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgacc aaaggtcgsc cgacgctttg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagct 120
 gcctgcagg 129
 <210> 931
 10 <211> 127
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 15 <400> 931
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgacc aaaggtcgsc cgacgtttcg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagctgc 120
 ctgcagg 127
 <210> 932
 20 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 25 <400> 932
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgacc aaaggtcgsc cgacggcctc agtgagcgag cgagcgcgca gctgcctgca 120
 gg 122
 <210> 933
 30 <211> 130
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 35 <400> 933
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgacc aaaggtcgsc cgacgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgagc 120
 tgcctgcagg 130
 <210> 934
 40 <211> 120
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 45 <400> 934
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggcgtgcg 60
 cctcagttag cgagcgagcg cgacagagag gagtggccaa ctccatcact aggggttcct 120
 <210> 935

<211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 935
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgt cgggcgacct ttggtcgccc 60
 ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc aactccatca ctaggggttc 120
 ct 122
 10 <210> 936
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 936
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc aactccatca ctaggggttc 120
 ct 122
 20 <210> 937
 <211> 129
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 937
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc cgggcgctcgg gcgacctttg 60
 gtcgcccggc ctcaagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta 120
 ggggttcct 129
 30 <210> 938
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 938
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggcaaa gcctcagtga gcgagcgagc 60
 gcgcagagag ggagtggcca actccatcac taggggttcc t 101
 <210> 939
 40 <211> 139
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 45 <400> 939
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 gggcgacttt gtcgcccggc ctcaagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac 120
 tccatcacta ggggttcct 139

<210> 940
 <211> 137
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 940
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 gggcgatttt cggccggcct cagtgaгсga gсgagcgсgс agagaggгag tggccaactс 120
 10 catcactagg ggttcct 137
 <210> 941
 <211> 135
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 941
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 gggcgtttcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgсag agaggгagtг gccaaсtссa 120
 20 tcactagggg ttcct 135
 <210> 942
 <211> 133
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 942
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 gggctttgсс cggcctcagt gagcgagсga gсgсgсagag agggagtggс caactccatс 120
 30 actaggggtt cct 133
 <210> 943
 <211> 139
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 943
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggсgtсgг 60
 gсgacctttг gtcgcccggс ctсagtгagс gagсgagсgс gсagagaggг agtggссaac 120
 40 tccatcacta ggggttcct 139
 <210> 944
 <211> 137
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 944
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccggaaaccg ggcgtcgggс 60

	gaccttttgggt cgccccggcct cagtgcgcga ggcgagcgcgc agagaggggag tggccaactc	120
	catcactagg ggttcct	137
	<210> 945	
	<211> 135	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 945	
10	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgaaacggg cgtcggggcga	60
	ccttttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg gccaactcca	120
	tcaactagggg ttcct	135
	<210> 946	
	<211> 133	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 946	
20	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccaaagggcg tcgggcgacc	60
	tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga ggcgcgcagag agggagtggc caactccatc	120
	actagggggtt cct	133
	<210> 947	
	<211> 131	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 947	
30	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc caaaggcgtc gggcgacctt	60
	tggtcgccccg gcctcagtga ggcgagcgag gcgcagagag ggagtggcca actccatcac	120
	taggggttcc t	131
	<210> 948	
	<211> 129	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 948	
40	cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc aaagcgtcgg ggcacctttg	60
	gtcgccccggc ctcaagtga gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcata	120
	gggggttcct	129
	<210> 949	
	<211> 127	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	

<400> 949
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccga aacgtcgggc gacctttggt 60
cgccccgcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggag tggccaactc catcactagg 120
ggttcct 127

5 <210> 950
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>

10 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<400> 950
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Ala His Ser

15 <210> 951
<211> 19
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>

20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<400> 951
Met Leu Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
1 5 10 15
Ser Arg Gly

25 <210> 952
<211> 141
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
<400> 952
aggaaccctt agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
ccgggscgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120
gagcgcgag ctgcctgcag g 141

35 <210> 953
<211> 141
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
<400> 953
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggscgtc 60
gggscgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgagagag ggagtggcca 120
actccatcac taggggttcc t 141

45 <210> 954
<211> 130
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 954
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 5 ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgagc 120
 tgcctgcagg 130
 <210> 955
 <211> 130
 <212> ДНК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 955
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcgctg ggcgaccttt 60
 15 ggctcgcccgg cctcagttag cgagcgagcg gcgagagagg gaggggccaa ctccatcact 120
 aggggttcct 130
 <210> 956
 <211> 143
 <212> ДНК
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 956
 ttgcccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcggtgggg cctgcggacc aaaggtccgc 60
 25 agacggcaga ggtctcctct gccggcccca ccgagcgagc gacgcgcgca gagagggagt 120
 gggcaactcc atcactaggg taa 143
 <210> 957
 <211> 144
 <212> ДНК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 957
 ttggccactc cctctatgcg cactcgctcg ctcggtgggg cctggcgacc aaaggtcgcc 60
 35 agacggacgt ggggtttccac gtccggcccc accgagcgag cgagtgcgca tagagggagt 120
 ggccaactcc atcactagag gtat 144
 <210> 958
 <211> 127
 <212> ДНК
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 958
 ttggccactc cctctatgcg cgctcgctca ctactcggc cctggagacc aaaggtctcc 60
 45 agactgccgg cctctggccg gcagggccga gtgagttagc gagcgcgcat agagggagt 120
 gccaact 127
 <210> 959
 <211> 166

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 5 <400> 959
 tccccctgt cgcgttcgct cgctcgctgg ctcgtttggg ggggcgacgg ccagagggcc 60
 gtcgtctggc agctctttga gctgccaccc cccaaacga gccagcgagc gagcgaacgc 120
 gacagggggg agagtgccac actctcaagc aaggggggttt tgtaag 166
 <210> 960
 10 <211> 144
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 15 <400> 960
 ttgcccactc cctctaattgc gcgctcgctc gctcggtggg gcctgcggac caaaggtccg 60
 cagacggcag aggtctcctc tgccggcccc accgagcgag cgagcgcgca tagagggagt 120
 gggcaactcc atcactaggg gtat 144
 <210> 961
 20 <211> 143
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 25 <400> 961
 ttaccctagt gatggagttg cccactccct ctctgcgcgc gtcgctcgct cggtagggcc 60
 ggcagaggag acctctgccg tctgcggacc tttggtccgc agggcccacc gagcgaacga 120
 gcgcgcagag agggagtgagg caa 143
 <210> 962
 30 <211> 144
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 35 <400> 962
 atacctctag tgatggagtt ggccactccc tctatgcgca ctcgctcgct cggtagggcc 60
 ggacgtgga acccacgtcc gtctggcgac ctttggtcgc caggccccac cgagcgagcg 120
 agtgcgcata gagggagtgagg ccaa 144
 <210> 963
 40 <211> 127
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 45 <400> 963
 agttggccac attagctatg cgcgctcgct cactcactcg gccctggaga ccaaaggtct 60
 ccagactgcc ggcctctggc cggcagggcc gaggtagtga gcgagcgcgc atagagggag 120
 tggccaa 127

<210> 964
 <211> 166
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 964
 cttacaaaac ccccttgctt gagagtgtgg cactctcccc cctgtcgcgt tcgctcgctc 60
 gctggctcgt ttgggggggt ggcagctcaa agagctgcca gacgacggcc ctctggccgt 120
 10 cgcscscscsa aacgagccag cgagcgagcg aacgcgacag ggggga 166
 <210> 965
 <211> 144
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 965
 ataccscctag tgatggagtt gccactccc tctatgcgcg ctgctcgct cggtggggcc 60
 ggcagaggag acctctgccg tctgcggacc tttggtccgc aggccscacc gagcgagcga 120
 20 gcgcgcatta gagggagtgg gcaa 144
 <210> 966
 <211> 120
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 966
 aggaaccscct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 cgcacgscscg ggtttccscg gcgcscctcag tgagcgagcg agcgcgagc tgcctgcagg 120
 30 <210> 967
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 967
 aggaaccscct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 scgacgscscg ggctttgccc gggcgscctc agtgagcgag cgagcgcgca gctgcctgca 120
 gg 122
 40 <210> 968
 <211> 129
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 968
 aggaaccscct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 scgggscgacc aaaggtcgcc cgacgscscg gcgcctcagt gagcgagcga gcgcgcagct 120

gcctgcagg 129
 <210> 969
 <211> 101
 <212> ДНК
 5 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 969
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 10 ctttgcctca gtgagcgagc gagcgcgcag ctgcctgcag g 101
 <210> 970
 <211> 139
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 970
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgaca aagtcgcccg acgcccgggc ttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
 20 gcgcgcagct gcctgcagg 139
 <210> 971
 <211> 137
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 971
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgaaa atcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc 120
 30 gcgcagctgc ctgcagg 137
 <210> 972
 <211> 135
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 972
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggscgaaa cgcggcgagc ccgggctttg cccggggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc 120
 40 gcagctgcct gcagg 135
 <210> 973
 <211> 133
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 45 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 973
 aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60

	ccgggcaaaag cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcg	120
	agctgcctgc agg	133
	<210> 974	
	<211> 139	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 974	
10	aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg	60
	ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gtttcccggg cggcctcagt gagcgagcga	120
	gcgscagct gcctgcagg	139
	<210> 975	
	<211> 137	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 975	
20	aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg	60
	ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg tttccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc	120
	gcgscagctgc ctgcagg	137
	<210> 976	
	<211> 135	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 976	
30	aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg	60
	ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccgt ttcgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc	120
	gcagctgcct gcagg	135
	<210> 977	
	<211> 133	
35	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 977	
40	aggaaccsct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg	60
	ccgggsgacc aaaggtcgcc cgacgcccct tgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcg	120
	agctgcctgc agg	133
	<210> 978	
	<211> 131	
45	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	

<400> 978
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgccttt ggcgccctca gtgagcgagc gagcgcgag 120
 ctgcctgcag g 131

5 <210> 979
 <211> 129
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

10 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 979
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcctttg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgagct 120
 gcctgcagg 129

15 <210> 980
 <211> 127
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 980
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgttttcg gcctcagtga gcgagcgagc gcgagctgc 120
 ctgcagg 127

25 <210> 981
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 981
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacggcctc agtgagcgag cgagcgcgca gctgcctgca 120
 gg 122

35 <210> 982
 <211> 130
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 982
 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgagc 120
 tgcctgcagg 130

45 <210> 983
 <211> 120
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 983
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggcgtgcg 60
 5 cctcagtgaг сгагсгагсг сгсгагагг гагтггссаа тссатсакт агггггтсст 120
 <210> 984
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 984
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgt cgggcgacct ttggtcgccc 60
 ggcctcagtг агсгагсгаг сгсгсгагага гггагтггсс аактссатса сгагггггтс 120
 15 ст 122
 <210> 985
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 985
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 ggcctcagtг агсгагсгаг сгсгсгагага гггагтггсс аактссатса сгагггггтс 120
 25 ст 122
 <210> 986
 <211> 129
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 986
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggcgcc cgggcgtcgg gcgacctttg 60
 gtcgcccggc тсактгагс гагсгагсгс гсгагагаггг агтггссаас тссатсакта 120
 35 ггггггтсст 129
 <210> 987
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 987
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggcaaa gcctcagtga gcgagcgagc 60
 гсгсгагагаг ггагтггсса актссатсак таггггггтсс т 101
 45 <210> 988
 <211> 139
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 988
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 5 gggcgacttt gtcgcccggc ctcaagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac 120
 tccatcacta ggggttcct 139
 <210> 989
 <211> 137
 <212> ДНК
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 989
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 15 gggcgatttt cgcccggcct cagtgaagcga gcgagcgcgc agagagggag tggccaactc 120
 catcactagg ggttcct 137
 <210> 990
 <211> 135
 <212> ДНК
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 990
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 25 gggcgtttcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgagc agagggagtg gccaactcca 120
 tcaactagggg ttcct 135
 <210> 991
 <211> 133
 <212> ДНК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 991
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 35 gggctttgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt cct 133
 <210> 992
 <211> 139
 <212> ДНК
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 992
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggaaacc cgggcgtcgg 60
 45 gcgacctttg gtcgcccggc ctcaagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac 120
 tccatcacta ggggttcct 139
 <210> 993
 <211> 137

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 5 <400> 993
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccggaaccg ggcgtcgggc 60
 gacctttggt cggccggcct cagtgcgcga ggcgcgcgc agagaggag tggccaactc 120
 catcactagg ggttcct 137
 <210> 994
 10 <211> 135
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 15 <400> 994
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgaaacggg cgtcgggcga 60
 cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agaggagtg gccaaactcca 120
 tcactagggg ttcct 135
 <210> 995
 20 <211> 133
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 25 <400> 995
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccaaagggcg tcgggcgacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt cct 133
 <210> 996
 30 <211> 131
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 35 <400> 996
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc caaaggcgtc gggcgacctt 60
 tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca actccatcac 120
 taggggttcc t 131
 <210> 997
 40 <211> 129
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 45 <400> 997
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc aaagcgtcgg ggcacctttg 60
 gtcgcccggc ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagagg agtggccaac tccatcata 120
 ggggttcct 129

<210> 998
 <211> 127
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 998
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccga aacgtcgggc gaccttttgt 60
 cgccccgcct cagtgaгсga gсgaгсgсgс agagaggгag tggccaactc catcactagg 120
 10 ggttcct 127
 <210> 999
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 999
 aggaaccсct agtgatggag ttggссactc cctctctgсg cgctcgctcg ctсactgagg 60
 ccggгсgсacc aaaggтсgсс cгacггсctc agtgagсgag cгagсgсgсa gctgcctgсa 120
 20 gg 122
 <210> 1000
 <211> 12
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид
 <400> 1000
 cgatcgttcg at 12
 <210> 1001
 30 <211> 12
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид
 35 <400> 1001
 atcgaaccat cg 12
 <210> 1002
 <211> 12
 <212> ДНК
 40 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1002
 45 atcgaacgat cg 12
 <210> 1003
 <211> 165
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1003

5 aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccgcccgggc aaagcccggg cgtcggggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc 120
 gagcgcgag agagggagtg gccaactcca tcactagggg ttcct 165
 <210> 1004
 <211> 140

10 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1004

15 cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc 60
 cgggcaaagc ccgggcgctc ggcgaccttt ggtcgcccgg cctcagttag cgagcgagcg 120
 cgagagagaga tcactagggg 140
 <210> 1005
 <211> 91

20 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид

25 <400> 1005
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg cgacctttgg 60
 tcgcccggcc tcagttagcg agcgagcgcg c 91
 <210> 1006
 <211> 91

30 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид

35 <400> 1006
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgacgcc cgggctttgc 60
 ccgggcggcc tcagttagcg agcgagcgcg c 91
 <210> 1007
 <211> 1662

40 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1007

45 gccgссacca tggaagacgc сааааacata аагааaggcc cggcgccatt ctatccgctg 60
 gaagatggaa ccgctggaga gcaactgcat aaggctatga agagatacgc cctgggttcct 120
 ggaacaattg cttttacaga tgcacatatc gaggtggaca tcacttacgc tgagtacttc 180
 gaaatgtccg ttcggttggc agaagctatg aaacgatatg ggctgaatac ааатсаага 240

atcgtcgtat gcagtgaaaa ctctcttcaa ttctttatgc cgggtgttggg cgcgttattt 300
atcggagttg cagttgcgcc cgcgaacgac atttataatg aacgtgaatt gctcaacagt 360
atgggcattt cgcagcctac cgtggtgttc gtttccaaaa aggggttgca aaaaattttg 420
aacgtgcaaa aaaagctccc aatcatccaa aaaattatta tcatggattc taaaacggat 480
5 taccagggat ttcagtcgat gtacacgttc gtcacatctc atctacctcc cggttttaat 540
gaatacgatt ttgtgccaga gtccttcgat agggacaaga caattgcact gatcatgaac 600
tcctctggat ctactgggtc gcctaaagggt gtcgctctgc ctcatagaac tgcctgcgtg 660
agattctcgc atgccagaga tcctatTTTT ggcaatcaaa tcattccgga tactgcgatt 720
ttaagtgttg ttccattcca tcacggtttt ggaatgttta ctacactcgg atatttgata 780
10 tgtggatttc gagtcgtctt aatgtataga tttgaagaag agctgtttct gaggagcctt 840
caggattaca agattcaaag tgcgctgctg gtgccaaccc tattctcctt cttcgccaaa 900
agcactctga ttgacaaata cgatttatct aatttacacg aaattgcttc tgggtggcgt 960
cccctctcta aggaagtcgg ggaagcgggt gccaaagagt tccatctgcc aggtatcagg 1020
caaggatatg ggctcactga gactacatca gctattctga ttacaccgga ggggatgat 1080
15 aaaccgggcg cggtcggtaa agttgttcca ttttttgaag cgaaggttgt ggatctggat 1140
accgggaaaa cgctgggcgt taatcaaaga ggcgaactgt gtgtgagagg tcctatgatt 1200
atgtccgggt atgtaaaca tccggaagcg accaacgcct tgattgacaa ggatggatgg 1260
ctacattctg gagacatagc ttactgggac gaagacgaac acttcttcat cgttgaccgc 1320
ctgaagtctc tgattaagta caaaggctat cagggtggctc ccgctgaatt ggaatccatc 1380
20 ttgctccaac accccaacat cttcgacgca ggtgtcgcag gtcttcccga cgatgacgcc 1440
gggtgaacttc ccgccgccgt tgttgttttg gagcacggaa agacgatgac ggaaaaagag 1500
atcgtggatt acgtcgccag tcaagtaaca accgcgaaaa agttgcgcgg aggagttgtg 1560
tttgtggacg aagtaccgaa aggtcttacc ggaaaactcg acgcaagaaa aatcagagag 1620
atcctcataa aggccaaagaa gggcggaag atcgccgtgt aa 1662
25 <210> 1008
<211> 453
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Любая аминокислота
35 <400> 1008
Xaa Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
40 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
45 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp

RU 2 829 367 C2

		100		105		110											
		Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
		115							120					125			
		Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
5		130						135					140				
		Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
		145					150				155					160	
		Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
					165						170				175		
10		Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
				180						185				190			
		Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn
				195					200					205			
		Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro
15		210						215					220				
		Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
		225					230					235				240	
		Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
					245						250				255		
20		Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
				260						265				270			
		Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
				275					280					285			
		Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn
25		290						295					300				
		Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
		305					310					315				320	
		Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
					325						330				335		
30		Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
				340						345				350			
		Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
				355					360					365			
		Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
35		370						375					380				
		Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
		385					390				395					400	
		Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
					405					410					415		
40		Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
				420						425				430			
		Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
				435				440						445			
		Ser	Leu	Ser	Pro	Gly											
45		450															
		<210>	1009														
		<211>	214														
		<212>	BEJOK														

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид

<400> 1009

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

<210> 1010

<211> 1310

35 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 1010

40 ggagccgaga gtaattcata caaaaggagg gatcgccttc gcaaggggag agcccaggga 60
 ccgtccctaa attctcacag acccaaatcc ctgtagccgc cccacgacag cgcgaggagc 120
 atgcgctcag ggctgagcgc ggggagagca gagcacacaa gctcatagac cctggctcgtg 180
 ggggggagga ccggggagct ggcgcggggc aaactgggaa agcgggtgtcg tgtgctggct 240
 ccgccctctt cccgaggggtg ggggagaacg gtatataagt gcggcagtcg ccttgacgt 300
 45 tctttttcgc aacgggtttg ccgtcagaac gcaggtgagg ggcgggtgtg gcttccgcgg 360
 gccgccgagc tggaggtcct gctccgagcg ggccggggcc cgctgtcgtc ggcggggatt 420
 agctgcgagc attcccgtt cgagttgcgg gcggcgcggg aggcagagtg cgaggcctag 480
 cggcaacccc gtagcctcgc ctcgtgtccg gcttgaggcc tagcgtggtg tccgcgccgc 540

	cgccgcgtgc tactccggcc gcaactctggt cttttttttt tttgttggtg ttgccctgct	600
	gccttcgatt gccgttcagc aataggggct aacaaaggga gggtgcgggg cttgctcgcc	660
	cggagcccg agaggtcatg gttggggagg aatggaggga caggagtggc ggctggggcc	720
	cgcccgccctt cggagcacat gtccgacgcc acctggatgg ggcgaggcct ggggtttttc	780
5	ccgaagcaac caggctgggg ttagcgtgcc gaggccatgt gggcccagca cccggcacga	840
	tctggccttg cggcgcccg ttgccctgcc tccctaacta gggtgaggcc atcccgtccg	900
	gcaccagttg cgtgcgtgga aagatggccg ctccggggcc ctgttgcaag gagtcaaaa	960
	tggaggacgc ggcagcccg tggagcgggc gggtagtgca cccacacaaa ggaagagggc	1020
	ctgggtccctc accggctgct gcttcctgtg acccgtgggt cctatcgcc gcaatagtca	1080
10	cctcgggctt ttgagcacgg ctagtcgcgg cggggggagg ggatgtaatg gcgttgaggt	1140
	ttgttcacat ttggtgggtg gagactagtc aggccagcct ggcgctggaa gtcatttttg	1200
	gaatttgctc ccttgagttt tgagcggagc taattctcgg gcttcttagc gggtcaaagg	1260
	tatcttttaa accctttttt aggtgttggtg aaaaccaccg ctaattcaaa	1310
	<210> 1011	
15	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
20	олигонуклеотид	
	<400> 1011	
	gcgcgctcgc tcgctc	16
	<210> 1012	
	<211> 6	
25	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
30	<400> 1012	
	ggttga	6
	<210> 1013	
	<211> 4	
	<212> ДНК	
35	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 1013	
40	agtt	4
	<210> 1014	
	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
45	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
	олигонуклеотид	
	<400> 1014	

	ggttgg	6
	<210> 1015	
	<211> 6	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1015	
10	agttgg	6
	<210> 1016	
	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
15	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1016	
	agttga	6
20	<210> 1017	
	<211> 6	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
25	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1017	
	rrttrr	6
	<210> 1018	
30	<211> 581	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
35	<400> 1018	
	gagcatctta ccgccattta ttcccatatt tgttctgitt ttcttgattt gggtatacat	60
	ttaaagtgtta ataaaaacaaa atgggtggggc aatcattttac attttttaggg atatgtaatt	120
	actagttcag gtgtattgcc acaagacaaa catgttaaga aactttcccg ttattttacgc	180
	tctgttcctg ttaatcaacc tctggattac aaaatttgtg aaagattgac tgatattcctt	240
40	aactatgttg ctcctttttac gctgtgtgga tatgctgctt tatagcctct gtatctagct	300
	attgcttccc gtacggcttt cgtttttctcc tccttgata aatcctgggt gctgtctcctt	360
	ttagaggagt tgtggcccgt tgtccgtcaa cgtggcgtgg tgtgctctgt gtttgctgac	420
	gcaacccccca ctggctgggg cattgccacc acctgtcaac tcctttctgg gactttcgtc	480
	ttccccctcc cgatcgccac ggcagaactc atcgccgcct gccttgcccg ctgctggaca	540
45	ggggctagggt tgctgggcac tgataattcc gtggtgttgt c	581
	<210> 1019	
	<211> 225	
	<212> ДНК	

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1019
 5 tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgccctcc cccgtgcctt ccttgaccct 60
 ggaagggtgcc actcccaactg tcctttccta ataaaaatgag gaaattgcat cgcattgtct 120
 gagtaggtgt cattctattc tgggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg 180
 ggaagacaat agcaggcatg ctgggggatgc ggtgggctct atggc 225
 <210> 1020
 10 <211> 8
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 15 олигонуклеотид
 <400> 1020
 actgaggc 8
 <210> 1021
 <211> 8
 20 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 25 <400> 1021
 gcctcagt 8
 <210> 1022
 <211> 16
 <212> ДНК
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1022
 35 gagcgagcga gscgsc 16
 <210> 1023
 <211> 1923
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1023
 tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta 60
 ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc 120
 45 aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagttat taatagtaat caattacggg 180
 gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 240
 gcctggctga ccgcccacg acccccgccc attgacgtca ataatacgt atgttcccat 300
 agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 360

	ccacttggca	gtacatcaag	tgtatcatat	gccaaagtccg	ccccctattg	acgtcaatga	420
	cggtaaatgg	cccgcctggc	attatgcca	gtacatgacc	ttacgggact	ttcctacttg	480
	gcagtacatc	tacgtattag	tcatcgctat	taccatggtc	gaggtgagcc	ccacgttctg	540
	cttcaactctc	cccatctccc	ccccctcccc	accccccaatt	ttgtattttat	ttatTTTTTTA	600
5	attatTTTTgt	gcagcgatgg	gggcgggggg	gggggggggg	cgcgcgccag	gcggggcggg	660
	gcggggcgag	gggcggggcg	gggcgaggcg	gagagggtcg	gcggcgacca	atcagagcgg	720
	cgcgctccga	aagtttctt	ttatggcgag	gcggcgggcg	cgcgggccct	ataaaaagcg	780
	aagcgcgcg	cgggcgggag	tcgctgcgac	gctgccttcg	ccccgtgcc	cgctccgccc	840
	ccgcctcgcg	ccgcccgcgc	cggtcttgac	tgaccgcgtt	actcccacag	gtgagcgggc	900
10	gggacggccc	ttctctcccg	ggctgtaatt	agcgcttggt	ttaatgacgg	cttgtttctt	960
	ttctgtggct	gcgtgaaagc	cttgaggggc	tccgggaggg	ccctttgtgc	gggggggagc	1020
	ggctcggggg	gtgctgtcgt	gtgtgtgtgc	gtggggagcg	ccgcgtgcgg	ccgcgctgc	1080
	ccggcggtcg	tgagcgctgc	gggcgcggcg	cggggctttg	tgcgctccgc	agtgtgcgcg	1140
	aggggagcgc	ggccgggggc	ggtgccccgc	ggtgcggggg	gggctgcgag	gggaacaaag	1200
15	gctgcgtgcg	gggtgtgtgc	gtgggggggt	gagcaggggg	tgtgggcgcg	gcggtcgggc	1260
	tgtaaccccc	ccctgcaccc	ccctccccga	gttgctgagc	acggcccggc	ttcgggtgcg	1320
	gggctccgta	cggggcgtgg	cgcggggctc	gccgtgccgg	gcgggggggtg	gcggcaggtg	1380
	gggggtgccg	gcggggcggg	gccgcctcgg	gccggggagg	gctcggggga	ggggcgcggc	1440
	ggcccccgga	gcgcggcgcg	ctgtcgaggc	gcggcgagcc	gcagccattg	ctttttatgg	1500
20	taatcgtgcg	agagggcgca	gggacttcct	ttgtcccaaa	tctgtgcgga	gccgaaatct	1560
	gggaggcgcc	gccgcacccc	ctctagcggg	cgcggggcga	agcgggtgcg	cgccggcagg	1620
	aaggaaatgg	gcggggaggg	ccttcgtgcg	tcgccgcgcc	gccgtcccct	tctccctctc	1680
	cagcctcggg	gctgtccgcg	gggggacggc	tgcccttcggg	ggggacgggg	cagggcgggg	1740
	ttcggcttct	ggcgtgtgac	cggcggctct	agagcctctg	ctaaccatgt	tttagccttc	1800
25	ttctTTTTcc	tacagctcct	gggcaacgtg	ctggttattg	tgctgtctca	tcatttgcgc	1860
	acagaattcc	tcgaagatcc	gaaggggttc	aagcttggca	ttccggtact	gttggtaaag	1920
	cca						1923
	<210> 1024						
	<211> 1272						
30	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид						
	<400> 1024						
35	aggctcagag	gcacacagga	gtttctgggc	tcaccctgcc	cccttccaac	ccctcagttc	60
	ccatcctcca	gcagctgttt	gtgtgctgcc	tctgaagtcc	aactgaaca	aacttcagcc	120
	tactcatgtc	cctaaaatgg	gcaaacattg	caagcagcaa	acagcaaaca	cacagccctc	180
	cctgcctgct	gaccttgag	ctggggcaga	ggtcagagac	ctctctgggc	ccatgccacc	240
	tccaacatcc	actcgacccc	ttggaatttc	ggtggagagg	agcagagggt	gtcctggcgt	300
40	ggtttaggta	gtgtgagagg	gtccgggttc	aaaaccactt	gctgggtggg	gagtcgtcag	360
	taagtggcta	tgccccgacc	ccgaagcctg	tttccccatc	tgtacaatgg	aaatgataaa	420
	gacgcccac	tgataggggt	tttgtggcaa	ataaacattt	ggtttttttg	ttttgttttg	480
	ttttgttttt	tgagatggag	gtttgctctg	tcgcccaggc	tggagtgcag	tgacacaatc	540
	tcatctcacc	acaaccttcc	cctgcctcag	cctcccaagt	agctgggatt	acaagcatgt	600
45	gccaccacac	ctggctaatt	ttctatTTTT	agtagagacg	ggtttctcca	tggttggtcag	660
	cctcagcctc	ccaagtaact	gggattacag	gcctgtgcc	ccacaccggg	ctaattTTTT	720
	ctatTTTTga	cagggacggg	gtttcaccat	gttggtcagg	ctggtctaga	ggtaccggat	780
	cttgctacca	gtggaacagc	cactaaggat	tctgcagtga	gagcagaggg	ccagctaagt	840

	ggctactctcc cagagactgt ctgactcacg ccacccccctc caccttggac acaggacgct	900
	gtgggtttctg agccaggtag aatgactcct ttcggttaagt gcagtggaag ctgtacactg	960
	cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg ggcgactcag atcccagcca gtggacttag	1020
	cccctgtttg ctccctccgat aactgggggtg accttgggta atattcacca gcagcctccc	1080
5	ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat acggacgagg acagggccct gtctcctcag	1140
	cttcaggcac caccactgac ctgggacagt gaatccggac tctaaggtaa atataaaaatt	1200
	tttaagtgtg taatgtgtta aactactgat tctaattgtt tctctctttt agattccaac	1260
	ctttggaact ga	1272
	<210> 1025	
10	<211> 1177	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
15	<400> 1025	
	ggctcagagg ctacagaggca cacaggagtt tctgggctca ccctgcccc ttccaacccc	60
	tcagttccca tcctccagca gctgtttgtg tgctgcctct gaagtccaca ctgaacaaac	120
	ttcagcctac tcatgtccct aaaatgggca aacattgcaa gcagcaaaca gcaaacacac	180
	agccctccct gcctgctgac cttggagctg gggcagaggc cagagacctc tctgggcccc	240
20	tgccacctcc aacatccact cgaccccttg gaatttcggt ggagaggagc agagggtgtc	300
	ctggcggtgt ttaggtagtg tgagagggtc cgggttcaaa accacttgct ggggtggggag	360
	tcgtcagtaa gtggctatgc cccgaccccg aagcctgttt ccccatctgt acaatggaaa	420
	tgataaagac gcccatctga tagggttttt gtggcaaata aacatttggt ttttttggtt	480
	tgtttttggt tgttttttga gatggagggt tgctctgtcg cccaggctgg agtgacgtga	540
25	cacaatctca tctcaccaca accttcccct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca	600
	agcatgtgcc accacacctg gctaattttt tatttttagt agagacgggt ttctccatgt	660
	tggtcagcct cagcctccca agtaactggg attacaggcc tgtgccacca caccgggcta	720
	attttttcta tttttgacag ggacgggggt tcaccatgtt ggtcaggctg gtctagaggc	780
	accggatcct gctaccagtg gaacagccac taaggattct gcagtgagag cagagggcc	840
30	gctaagtgtg actctcccag agactgtctg actcacgcca cccctccac cttggacaca	900
	ggacgctgtg gtttctgagc cagggtacaat gactcctttc ggtaagtga gtggaagctg	960
	tacactgccc aggcaaagcg tccgggcagc gtaggcgggc gactcagatc ccagccagt	1020
	gacttagccc ctgtttgctc ctccgataac tggggtgacc ttgggtaata ttcaccagca	1080
	gcctcccccg ttgcccctct ggatccactg cttaaatacg gacgaggaca gggccctgtc	1140
35	tcctcagctt caggcaccac cactgacctg ggacagt	1177
	<210> 1026	
	<211> 547	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
40	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1026	
	ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac acacagccct ccctgcctgc	60
	tgaccttgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggg cccatgccac ctccaacatc	120
45	cactcgaccc cttggaattt ttcggtggag aggagcagag gttgtcctgg cgtgggttag	180
	gtagtgtgag aggggaatga ctcccttcggt taagtgcagt ggaagctgta cactgcccag	240
	gcaaagcgtc cgggcagcgt aggcggggcg ctcagatccc agccagtgga ctagccctc	300
	gtttgctcct ccgataactg gggtgacctt ggtaaatatt caccagcagc ctccccggt	360

	gccccctctgg atccactgct taaatacggg cgaggacagg gccctgtctc ctcagcttca	420
	ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc cggactctaa ggtaaataa aaatTTTTaa	480
	gtgtataatg tgttaaacta ctgattctaa ttgtttctct ctttttagatt ccaacctttg	540
	gaactga	547
5	<210> 1027	
	<211> 556	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1027	
	ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac acacagccct ccctgcctgc	60
	tgaccttgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggg cccatgccac ctccaacatc	120
	cactcgaccc cttggaattt cgggtggagag gagcagaggt tgcctggcg tggtttaggt	180
15	agtgtgagag gggaatgact cctttcggta agtgacgtgg aagctgtaca ctgcccaggc	240
	aaagcgtccg ggcagcgtag gcgggagact cagatcccag ccagtggact tagcccctgt	300
	ttgctcctcc gataactggg gtgaccttgg ttaatatcca ccagcagcct cccccgttgc	360
	ccctctggat ccactgctta aatacggacg aggacactcg agggccctgt ctctcagct	420
	tcaggcacca ccactgacct gggacagtga atccggacat cgattctaag gtaaataataa	480
20	aatTTTTaag tgtataattt gttaaactac tgattctaat tgtttctctc ttttagattc	540
	caacctttgg aactga	556
	<210> 1028	
	<211> 1179	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1028	
	ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgccca cagtccccga gaagttgggg	60
30	ggaggggtcg gcaattgaac cgggtgcctag agaaggtggc gcggggtaaa ctgggaaagt	120
	gatgtcgtgt actggctccg cctttttccc gaggttgggg gagaaccgta tataagtga	180
	gtagtcgccg tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg ccagaacaca ggtaagtgcc	240
	gtgtgtggtt cccgcgggccc tggcctcttt acgggttatg gcccttgctg gccttgaatt	300
	acttccacct ggctgcagta cgtgattctt gatccccgagc ttcgggttgg aagtgggtgg	360
35	gagagttcga ggccttgccg ttaaggagcc ccttcgcctc gtgcttgagt tgaggcctgg	420
	cctgggcgct ggggcccgcg cgtgcgaatc tgggtggacc ttcgcgcctg tctcgtgct	480
	ttcgataagt ctctagccat ttaaaatttt tgatgacctg ctgcgacgct ttttttctgg	540
	caagatagtc ttgtaaatgc gggccaagat ctgcacactg gtatttcggt ttttggggcc	600
	gcgggcggcg acggggcccg tgcgtcccag cgcacatgtt cggcgaggcg gggcctgcga	660
40	gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg gccggcctgc tctggtgcct	720
	ggtctcgcgc cgccgtgtat cgccccgccc tgggcggcaa ggctggcccc gtccggacca	780
	gttgctgtag cggaagatg gccgcttccc ggccctgctg caggagctc aaaatggagg	840
	acgcggcgct cgggagagcg ggcgggtgag tcacccacac aaaggaaaag ggcctttccg	900
	tcctcagccg tcgcttcacg tgactccacg gaggaccggc cgccgtccag gcacctcgat	960
45	tagttctcga gcttttgagg tacgtcgtct ttaggttggg gggaggggtt ttatgcgatg	1020
	gagtttcccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc cagcttggca cttgatgtaa	1080
	ttctccttgg aatttgcctt ttttgagttt ggatcttggc tcattctcaa gcctcagaca	1140
	gtggttcaaa gtttttttct tccatttcag gtgtcgtga	1179

<210> 1029
 <211> 141
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1029
 aataaacgat aacgccgttg gtggcgtgag gcatgtaaaa ggttacatca ttatcttggt 60
 cgccatccgg ttggtataaa tagacgttca tgttggtttt tgtttcagtt gcaagttggc 120
 10 tgcggcgcgc gcagcacctt t 141
 <210> 1030
 <211> 317
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1030
 ggtgtggaaa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt 60
 agtcagcaac caggtgtgga aagtccccag gctccccagc aggcaagat atgcaaagca 120
 20 tgcattctcaa ttagtcagca accatagtcc cgcccctaac tccgcccata ccgcccctaa 180
 ctccgcccag ttccgcccata tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag 240
 aggccgaggc cgcctcggcc tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttgag 300
 gcctaggctt ttgcaaa 317
 <210> 1031
 25 <211> 241
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 30 <400> 1031
 gagggcctat ttcccatgat tccttcatat ttgcatatac gatacaaggc tgtagagag 60
 ataattggaa ttaatttgac tgtaaacaca aagatattag tacaaaatac gtgacgtaga 120
 aagtaataat ttcttgggta gtttgagtt ttaaaattat gttttaaaat ggactatcat 180
 atgcttaccg taacttgaaa gtatttcgat ttcttggctt tatatatctt gtggaaagga 240
 35 с 241
 <210> 1032
 <211> 215
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1032
 gaacgctgac gtcattcaacc cgctccaagg aatcgcgggc ccagtgtcac taggcgggaa 60
 caccagcgc gcgtgcgccc tggcaggaag atggctgtga gggacagggg agtggcgccc 120
 45 tgcaatatctt gcatgtcgct atgtgttctg ggaaatcacc ataaacgtga aatgtctttg 180
 gatttgggaa tcgtataaga actgtatgag accac 215
 <210> 1033
 <211> 546

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

5 <400> 1033

```

ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac acacagccct ccctgcctgc      60
tgaccttgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggg cccatgccac ctccaacatc      120
cactcgacccc cttggaattht ttcggtggag aggagcagag gttgtcctgg cgtgggtttag      180
gtagtgtgag aggggaatga ctcttttcgg taagtgcagt ggaagctgta cactgcccag      240
10 gcaaagcgtc cgggcagcgt aggcggggcga ctcagatccc agccagtgga cttagcccct      300
gtttgtctcct ccgataactg gggtgacctt ggtaaatatt caccagcagc ctcccccggt      360
gccccctctgg atccactgct taaatacggg cgaggacagg gccctgtctc ctgagcttca      420
ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc cggactctaa ggtaaatata aaattttttaa      480
gtgtataatg tgttaaacta ctgattctaa ttgtttctct ctttttagatt ccaacctttg      540
15 gaactg      546

```

<210> 1034

<211> 576

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

20 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 1034

```

tagtaatcaa ttacgggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg cgttacataa      60
cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata      120
25 atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca atgggtggag      180
tattttacggt aaactgcccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc aagtacgccc      240
cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta catgacctta      300
tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tcgctattac catgggtgatg      360
cgggttttgcc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg atttccaagt      420
30 ctccaccccc ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg ggactttcca      480
aaatgtcgta acaactccgc ccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt acgggtgggag      540
gtctatataa gcagagctgg tttagtgaac cgtcag      576

```

<210> 1035

<211> 150

35 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

<400> 1035

```

ataaacgata acgcccgttg tggcgtgagg catgtaaaag gttacatcat tatcttgttc      60
gccatccggt tgggtataaat agacgttcat gttggttttt gtttcagttg caagttggct      120
gcggcgcgcg cagcaccttt gcggccatct      150

```

<210> 1036

<211> 1313

45 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

	<400> 1036	
	ggagccgaga gtaattcata caaaaggagg gatcgccttc gcaaggggag agcccagga	60
	ccgtccctaa attctcacag acccaaatcc ctgtagccgc cccacgacag cgcgaggagc	120
	atgcgcccag ggctgagcgc gggtagatca gagcacacaa gctcacagtc cccggcgggtg	180
5	gggggagggg cgcgctgagc gggggccagg gagctggcgc ggggcaaact gggaaagtgg	240
	tgctcgtgtgc tggctccgcc ctcttcccgga ggggtggggga gaacggtata taagtgcggt	300
	agtcgccttg gacgttcttt ttcgcaacgg gtttgccgtc agaacgcagg tgagtggcgg	360
	gtgtggcttc cgcgggcccc ggagctggag ccctgctctg agcggggccgg gctgatatgc	420
	gagtgtcgtc cgcagggttt agctgtgagc attcccactt cgagtggcgg gcggtgcggg	480
10	gggtgagagtg cgaggcctag cggcaacccc gtagcctcgc ctctgtgtccg gcttgaggcc	540
	tagcgtggtg tccgccgccg cgtgccactc cggccgcact atgcgttttt tgctcttgct	600
	gccctcgatt gccttccagc agcatgggct aacaaaggga ggggtgtgggg ctactctta	660
	aggagcccat gaagcttacg ttggatagga atggaagggc aggaggggag actggggccc	720
	gcccgccttc ggagcacatg tccgacgcca cctggatggg gcgaggcctg tggctttccg	780
15	aagcaatcgg gcgtgagttt agcctacctg ggccatgtgg ccctagcact gggcacggtc	840
	tggcctggcg gtgccgcgtt cccttgccctc ccaacaaggg tgaggccgtc ccgcccggca	900
	ccagttgctt gcgcggaaaag atggccgctc ccggggccct gttgcaagga gctcaaaatg	960
	gaggacgcgg cagcccggtg gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aagaggccct	1020
	tgccccctgc cggccgctgc ttctgtgac cccgtggtct atcggccgca tagtcacctc	1080
20	gggcttctct tgagcaccgc tcgtcgcggc ggggggaggg gatctaattg cgttgagatt	1140
	tgttcacatt tgggtgggtg agactagtca ggccagcctg gcgctggaag tcattcttgg	1200
	aatttgcccc tttgagtttg gagcgaggct aattctcaag cctcttagcg gttcaaaggt	1260
	atthttctaaa cccgtttcca ggtgttgtga aagccaccgc taattcaaag caa	1313
	<210> 1037	
25	<211> 213	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
30	<400> 1037	
	taagatacat tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta	60
	tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag	120
	ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt ttcagggtca gggggaggtg tgggaggttt	180
	tttaaagcaa gtaaaacctc tacaaatgtg gta	213
35	<210> 1038	
	<211> 7	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид	
	<400> 1038	
	Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val	
	1 5	
	<210> 1039	
45	<211> 19	
	<212> БЕЛОК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <400> 1039
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 5 Ala His Ser
 <210> 1040
 <211> 19
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <400> 1040
 Met Leu Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15
 15 Ser Arg Gly
 <210> 1041
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Обезьяний вирус 40
 20 <400> 1041
 Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
 1 5
 <210> 1042
 <211> 21
 25 <212> ДНК
 <213> Обезьяний вирус 40
 <400> 1042
 сссаагаага агаггааггт g
 <210> 1043
 30 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 35 Последовательность двойного NLS нуклеоплазмина
 <400> 1043
 Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15
 <210> 1044
 40 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 45 Последовательность С-мус NLS
 <400> 1044
 Pro Ala Ala Lys Arg Val Lys Leu Asp
 1 5

21

<210> 1045
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 5 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 Последовательность С-мус NLS
 <400> 1045
 Arg Gln Arg Arg Asn Glu Leu Lys Arg Ser Pro
 10 1 5 10
 <210> 1046
 <211> 38
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 1046
 Asn Gln Ser Ser Asn Phe Gly Pro Met Lys Gly Gly Asn Phe Gly Gly
 1 5 10 15
 Arg Ser Ser Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro
 20 25 30
 20 Arg Asn Gln Gly Gly Tyr
 35
 <210> 1047
 <211> 42
 <212> БЕЛОК
 25 <213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 Домен IBV из последовательности импортина-альфа
 <400> 1047
 30 Arg Met Arg Ile Glx Phe Lys Asn Lys Gly Lys Asp Thr Ala Glu Leu
 1 5 10 15
 Arg Arg Arg Arg Val Glu Val Ser Val Glu Leu Arg Lys Ala Lys Lys
 20 25 30
 Asp Glu Gln Ile Leu Lys Arg Arg Asn Val
 35 35 40
 <210> 1048
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Неизвестный
 40 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 Последовательность белка Т миомы
 <400> 1048
 Val Ser Arg Lys Arg Pro Arg Pro
 45 1 5
 <210> 1049
 <211> 8
 <212> БЕЛОК

<213> Неизвестный
 <220>
 <223> Описание неизвестного:
 Последовательность белка Т миомы

5 <400> 1049
 Pro Pro Lys Lys Ala Arg Glu Asp
 1 5
 <210> 1050
 <211> 8

10 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1050
 Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu
 1 5

15 <210> 1051
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 1051

20 Ser Ala Leu Ile Lys Lys Lys Lys Lys Met Ala Pro
 1 5 10
 <210> 1052
 <211> 70
 <212> ДНК

25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1052

30 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgccccg ggaaaccccg gcgtgcgccct cagtgcgcga 60
 gcgagcgcgc 70
 <210> 1053
 <211> 70
 <212> ДНК

35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1053

40 gcgcgctcgc tcgctcactg aggcgcacgc ccgggtttcc cgggcggcct cagtgcgcga 60
 gcgagcgcgc 70
 <210> 1054
 <211> 72
 <212> ДНК

45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид

	<400> 1054	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgctcg gcgacctttg gtcgcccggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 1055	
5	<211> 72	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1055	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgcgaggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 1056	
15	<211> 72	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1056	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgctcggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 1057	
25	<211> 72	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1057	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgacgc ccgggctttg cccgggaggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 1058	
35	<211> 83	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1058	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgctcggg ctttgcccgg	60
	cctcagtgag cgagcgagcg cgc	83
	<210> 1059	
45	<211> 83	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1059
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggca aagcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg 60
 5 cctcagtgag cgagcgagcg cgc 83
 <210> 1060
 <211> 77
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1060
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgaaac gtcgggacgac ctttggtcgc ccggcctcag 60
 15 tgagcgagcg agcgcg 77
 <210> 1061
 <211> 77
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1061
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggacg accaaaggtc gcccgacgtt tcggcctcag 60
 25 tgagcgagcg agcgcg 77
 <210> 1062
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1062
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggcaaaagcc tcagtgcgagcg agcgagcgcg c 51
 35 <210> 1063
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1063
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggctttgcc tcagtgcgagcg agcgagcgcg c 51
 <210> 1064
 45 <211> 80
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
олигонуклеотид

<400> 1064

gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgccccg ggcgtcgggc gacctttggt cccccggcct 60

5 cagtgagcga gcgagcgcgc 80

<210> 1065

<211> 80

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

10 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
олигонуклеотид

<400> 1065

gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgacgcc cgggcggcct 60

15 cagtgagcga gcgagcgcgc 80

<210> 1066

<211> 79

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

20 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
олигонуклеотид

<400> 1066

gcgcgctcgc tcgctcactg aggcgccccg ggcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc 60

25 agtgagcgaг сgagcgcgc 79

<210> 1067

<211> 79

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

30 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
олигонуклеотид

<400> 1067

gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg ассааaggtc gcccgacgcc cgggcgcctc 60

35 agtgagcgaг сgagcgcgc 79

<210> 1068

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Вирус гриппа

40 <400> 1068

Asp Arg Leu Arg Arg

1 5

<210> 1069

<211> 7

45 <212> БЕЛОК

<213> Вирус гриппа

<400> 1069

Pro Lys Gln Lys Lys Arg Lys

1 5
 <210> 1070
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 5 <213> Вирус гепатита дельта
 <400> 1070
 Arg Lys Leu Lys Lys Lys Ile Lys Lys Leu
 1 5 10
 <210> 1071
 10 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 1071
 Arg Glu Lys Lys Lys Phe Leu Lys Arg Arg
 15 1 5 10
 <210> 1072
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 1072
 Lys Arg Lys Gly Asp Glu Val Asp Gly Val Asp Glu Val Ala Lys Lys
 1 5 10 15
 Lys Ser Lys Lys
 20
 25 <210> 1073
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1073
 30 Arg Lys Cys Leu Gln Ala Gly Met Asn Leu Glu Ala Arg Lys Thr Lys
 1 5 10 15
 Lys
 <210> 1074
 <211> 8
 35 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 40 <400> 1074
 gtttaaac
 <210> 1075
 <211> 8
 <212> ДНК
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид

<400> 1075
 ttaattaa
 <210> 1076
 <211> 141
 5 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1076
 10 aataaacgat aacgccgttg gtggcgtgag gcatgtaaaa ggttacatca ttatcttggt 60
 cgccatccgg ttggtataaa tagacgttca tgttggtttt tgtttcagtt gcaagttggc 120
 tgcggcgcgc gcagcacctt t 141
 <210> 1077
 <211> 317
 15 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1077
 20 ggtgtgga aa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt 60
 agtcagcaac cagggtgtgga aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca 120
 tgcatctcaa ttagtcagca accatagtcc cgcccctaac tccgcccac cgcgccctaa 180
 ctccgcccag ttccgcccac tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag 240
 aggcagaggc cgcctcggcc tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttggag 300
 25 gcctaggctt ttgcaaa 317
 <210> 1078
 <211> 72
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1078
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggag accaaaggtc gcccagcggc ctcagtgcgc 60
 35 gacgcagcgc gc 72
 <210> 1079
 <211> 60
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1079
 gagacagaca cactcctgct atgggtactg ctgctctggg ttccagggtc cactgggtgac 60
 45 <210> 1080
 <211> 1260
 <212> ДНК
 <213> Аденоассоциированный вирус - 2

<400> 1080

	atggagctgg	tcgggtggct	cgtggacaag	gggattacct	cggagaagca	gtggatccag	60
	gaggaccagg	cctcatacat	ctccttcaat	gcggcctcca	actcgcggtc	ccaaatcaag	120
	gctgccttgg	acaatgcggg	aaagattatg	agcctgacta	aaaccgcccc	cgactacctg	180
5	gtggggccagc	agcccgtgga	ggacatttcc	agcaatcgga	tttataaaaat	tttggaaacta	240
	aacgggtacg	atccccaata	tgcggcttcc	gtctttctgg	gatggggccac	gaaaaagttc	300
	ggcaagagga	acaccatctg	gctgtttggg	cctgcaacta	ccgggaagac	caacatcgcg	360
	gaggccatag	cccacactgt	gcccttctac	gggtgcgtaa	actggacca	tgagaacttt	420
	cccttcaacg	actgtgtcga	caagatgggtg	atctgggtggg	aggaggggaa	gatgaccgcc	480
10	aaggtcgtgg	agtcggccaa	agccattctc	ggaggaagca	aggtgcgcgt	ggaccagaaa	540
	tgcaagtcc	cggcccagat	agacccgact	cccgtgatcg	tcacctcaa	caccaacatg	600
	tgcgcgtga	ttgacgggaa	ctcaacgacc	ttcgaacacc	agcagccgtt	gcaagaccgg	660
	atgttcaaat	ttgaactcac	ccgccgtctg	gatcatgact	ttgggaaggt	caccaagcag	720
	gaagtcaaa	actttttccg	gtgggcaaa	gatcacgtgg	ttgaggtgga	gcatgaattc	780
15	tacgtcaaaa	aggggtggagc	caagaaaaaga	cccggcccca	gtgacgcaga	tataagttag	840
	cccaaaccgg	tgcgcgagtc	agttgcgcag	ccatcgacgt	cagacgcgga	agcttcgatc	900
	aactacgcag	acaggtacca	aaacaaatgt	tctcgtcacg	tgggcatgaa	tctgatgctg	960
	tttccctgca	gacaatgcga	gagaatgaat	cagaattcaa	atatctgctt	cactcacgga	1020
	cagaaagact	gttttagagt	ctttcccgtg	tcagaatctc	aaccggtttc	tgtcgtcaaa	1080
20	aaggcgtatc	agaaactgtg	ctacattcat	catatcatgg	gaaaggtgcc	agacgcttgc	1140
	actgcctgcg	atctggtcaa	tgtggatttg	gatgactgca	tctttgaaca	ataaatgatt	1200
	taaatcaggt	atggctgccg	atggttatct	tccagattgg	ctcgaggaca	ctctctctga	1260

<210> 1081

<211> 1932

25 <212> ДНК

<213> Аденоассоциированный вирус - 2

<400> 1081

	atgccgggggt	tttacgagat	tgtgattaag	gtccccagcg	accttgacga	gcatctgccc	60
	ggcatttctg	acagctttgt	gaactgggtg	gccgagaagg	aatgggagtt	gccgccagat	120
30	tctgacatgg	atctgaatct	gattgagcag	gcaccctga	ccgtggccga	gaagctgcag	180
	cgcgactttc	tgacggaatg	gcgccgtgtg	agtaaggccc	cggaggccct	tttctttgtg	240
	caatttgaga	agggagagag	ctacttccac	atgcacgtgc	tcgtggaaac	caccgggggtg	300
	aaatccatgg	ttttgggacg	tttcttgagt	cagattcgcg	aaaaactgat	tcagagaatt	360
	taccgcggga	tcgagccgac	tttgccaaac	tggttcgcg	tcacaaagac	cagaaatggc	420
35	gccggaggcg	ggaacaaggt	ggtggatgag	tgctacatcc	ccaattactt	gctcccaaaa	480
	accagcctg	agctccagt	ggcgtggact	aatatggaac	agtatttaag	cgctgtttg	540
	aatctcacgg	agcgtaaacc	gttggtggcg	cagcatctga	cgcacgtgtc	gcagacgcag	600
	gagcagaaca	aagagaatca	gaatcccaat	tctgatgcgc	cggtgatcag	atcaaaaact	660
	tcagccaggt	acatggagct	ggtcgggtgg	ctcgtggaca	aggggattac	ctcggaag	720
40	cagtggatcc	aggaggacca	ggcctcatac	atctccttca	atgcggcctc	caactcgcgg	780
	ttccaaatca	aggctgcctt	ggacaatgcg	ggaaagatta	tgagcctgac	taaaaccgcc	840
	cccgactacc	tgggtgggcca	gcagcccgtg	gaggacattt	ccagcaatcg	gatttataaa	900
	attttggaac	taaacgggta	cgatcccca	tatgcggctt	ccgtctttct	gggatgggcc	960
	acgaaaaagt	tcggcaagag	gaacaccatc	tggctgtttg	ggcctgcaac	taccgggaag	1020
45	accaacatcg	cggaggccat	agcccacact	gtgcccttct	acgggtgcgt	aaactggacc	1080
	aatgagaact	ttcccttcaa	cgactgtgtc	gacaagatgg	tgatctggtg	ggaggagggg	1140
	aagatgaccg	ccaaggtcgt	ggagtcggcc	aaagccattc	tcggaggaag	caaggtgcgc	1200
	gtggaccaga	aatgcaagtc	ctcggcccag	atagacccca	ctcccgtgat	cgtcacctcc	1260

	aacaccaaca	tgtgcgccgt	gattgacggg	aactcaacga	ccttcgaaca	ccagcagccg	1320
	ttgcaagacc	ggatgttcaa	atttgaactc	acccgccgtc	tggatcatga	ctttgggaag	1380
	gtcaccaagc	aggaagtcaa	agactttttc	cgggtgggcaa	aggatcacgt	ggttgaggtg	1440
	gagcatgaat	tctacgtcaa	aaagggtgga	gccaagaaaa	gacccgcccc	cagtgcgca	1500
5	gatataagtg	agcccaaacg	ggtgcgcgag	tcagttgcgc	agccatcgac	gtcagacgcg	1560
	gaagcttcga	tcaactacgc	agacaggtag	caaaacaaat	gttctcgtca	cgtgggcatg	1620
	aatctgatgc	tgtttccctg	cagacaatgc	gagagaatga	atcagaattc	aaatatctgc	1680
	ttcactcacg	gacagaaaaga	ctgttttagag	tgctttcccg	tgtcagaatc	tcaaccggtt	1740
	tctgtcgtca	aaaaggcgta	tcagaaactg	tgctacattc	atcatatcat	gggaaagggtg	1800
10	ccagacgctt	gcactgcctg	cgatctgggtc	aatgtggatt	tggatgactg	catctttgaa	1860
	caataaatga	tttaaatcag	gtatggctgc	cgatggttat	cttcagatt	ggctcgagga	1920
	cactctctct	ga					1932
	<210>	1082					
	<211>	1876					
15	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
	<400>	1082					
20	cgcagccacc	atggcggggt	tttacgagat	tgtgattaag	gtccccagcg	accttgacgg	60
	gcactcgccc	ggcatttctg	acagctttgt	gaactgggtg	gccgagaagg	aatgggagtt	120
	gccgccagat	tctgacatgg	atctgaatct	gattgagcag	gcacccctga	ccgtggccga	180
	gaagctgcag	cgcgactttc	tgacggaatg	gcgccgtgtg	agtaaggccc	cggaggccct	240
	tttctttgtg	caatttgaga	agggagagag	ctacttccac	atgcacgtgc	tcgtggaaac	300
25	caccgggggtg	aaatccatgg	ttttgggacg	tttcctgagt	cagattcgcg	aaaaactgat	360
	tcagagaatt	taccgcggga	tcgagccgac	tttgccaaac	tggttcgcgg	tcacaaagac	420
	cagaaatggc	gccggaggcg	ggaacaagg	ggtggatgag	tgctacatcc	ccaattactt	480
	gctcccaaaa	acccagcctg	agctccagtg	ggcgtggact	aatatggaac	agtatttaag	540
	cgctgttttg	aatctcacgg	agcgtaaacg	gttgggtggcg	cagcatctga	cgcacgtgtc	600
30	gcagacgcag	gagcagaaca	aagagaatca	gaatcccaat	tctgatgcgc	cggatgatcag	660
	atcaaaaact	tcagccagg	acatggagct	ggtcgggtgg	ctcgtggaca	aggggattac	720
	ctcggagaag	cagtggatcc	aggaggacca	ggcctcatat	atctccttca	atgcggcctc	780
	caactcgcg	tcccaaatca	aggctgcctt	ggacaatg	ggaaagatta	tgagcctgac	840
	taaaaccgcc	cccgaactac	tggtgggcca	gcagcccgtg	gaggacattt	ccagcaatcg	900
35	gatttataaa	attttggaac	taaacgggta	cgatcccaaa	tatgcggctt	ccgtctttct	960
	gggatgggccc	acgaaaaagt	tcggcaagag	gaacaccatc	tggtctgtttg	ggcctgcaac	1020
	taccgggaag	accaacatcg	cggaggccat	agcccacact	gtgcccttct	acgggtgcgt	1080
	aaactggacc	aatgagaact	ttcccttcaa	cgactgtgtc	gacaagatgg	tgatctgggtg	1140
	ggaggagggg	aagatgaccg	ccaaggctcg	ggagtcggcc	aaagccattc	tcggaggaag	1200
40	caagggtgcgc	gtggaccaga	aatgcaagtc	ctcggcccag	atagaccgga	ctcccgtgat	1260
	cgtcacctcc	aacaccaaca	tgtgcgccgt	gattgacggg	aactcaacga	ccttcgaaca	1320
	ccagcagccg	ttgcaagacc	ggatgttcaa	atttgaactc	acccgccgtc	tggatcatga	1380
	ctttgggaag	gtcaccaagc	aggaagtcaa	agactttttc	cgggtgggcaa	aggatcacgt	1440
	ggttgaggtg	gagcatgaat	tctacgtcaa	aaagggtgga	gccaagaaaa	gacccgcccc	1500
45	cagtgcgca	gatataagtg	agcccaaacg	ggtgcgcgag	tcagttgcgc	agccatcgac	1560
	gtcagacgcg	gaagcttcga	tcaactacgc	agacaggtag	caaaacaaat	gttctcgtca	1620
	cgtgggcatg	aatctgatgc	tgtttccctg	cagacaatgc	gagagaatga	atcagaattc	1680
	aaatatctgc	ttcactcacg	gacagaaaaga	ctgttttagag	tgctttcccg	tgtcagaatc	1740

	tcaacccggtt tctgtcgtca aaaaggcgta tcagaaactg tgctacattc atcatatcat	1800
	gggaaagggtg ccagacgctt gcaactgcctg cgatctggtc aatgtggatt tggatgactg	1860
	catctttgaa caataa	1876
	<210> 1083	
5	<211> 1194	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
10	<400> 1083	
	atggagctgg tcgggtggct cgtggacaag gggattacct cggagaagca gtggatccag	60
	gaggaccagg cctcatatcat ctctttcaat gcggcctcca actcgcggtc ccaaatcaag	120
	gctgccttgg acaatgcggg aaagattatg agcctgacta aaaccgcccc cgactacctg	180
	gtgggcccagc agcccgtgga ggacatttcc agcaatcgga tttataaaaat tttggaacta	240
15	aacgggtacg atcccccaata tgcggcttcc gtctttcttg gatggggccac gaaaaagttc	300
	ggcaagagga acaccatctg gctgtttggg cctgcaacta ccgggaagac caacatcgcg	360
	gaggccatag cccacactgt gcccttctac ggggtgcgtaa actggacca tgagaacttt	420
	cccttcaacg actgtgtcga caagatggtg atctggtggg aggaggggaa gatgaccgcc	480
	aaggctcgtg agtcggccaa agccattctc ggaggaagca aggtgcgctg ggaccagaaa	540
20	tgcaagtcct cggcccagat agaccgact cccgtgatcg tcacctcaa caccaacatg	600
	tgcgcgtga ttgacgggaa ctcaacgacc ttcgaacacc agcagccgtt gcaagaccgg	660
	atgttcaaat ttgaactcac ccgccgtctg gatcatgact ttgggaaggt caccaagcag	720
	gaagtcaaa actttttccg gtgggcaaaag gatcacgtgg ttgaggtgga gcatgaattc	780
	tacgtcaaaa agggtggagc caagaaaaga cccgccccca gtgacgcaga tataagttag	840
25	cccaaaccgg tgccgcgagtc agttgcgcag ccatcgactg cagacgcgga agcttcgact	900
	aactacgcag accgctacca aaacaaatgt tctcgtcacg tgggcatgaa tctgatgctg	960
	tttccttgca gacaatgcga gagaatgaat cagaattcaa atatctgctt cactcacgga	1020
	cagaaagact gtttagagtg ctttcccgtg tcagaatctc aaccgcttgc tgcgtcaaa	1080
	aaggcgtatc agaaactgtg ctacattcat catatcatgg gaaaggtgcc agacgcttgc	1140
30	actgcctgcg atctggtcaa tgtggatttg gatgactgca tctttgaaca ataa	1194
	<210> 1084	
	<211> 1876	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1084	
	cgcagccacc atggcggggt tttacgagat tgtgattaag gtccccagcg accttgacgg	60
	gcatctgccc ggcatcttctg acagctttgt gaactgggtg gccgagaagg aatgggagtt	120
40	gccgccagat tctgacatgg atctgaatct gattgagcag gcaccctga ccgtggccga	180
	gaagctgcag cgcgactttc tgacgggaatg gcgccgtgtg agtaaggccc cggaggccct	240
	tttctttgtg caatttgaga agggagagag ctacttccac atgcacgtgc tctggaac	300
	caccggggtg aaatccatgg ttttgggacg tttcctgagt cagattcgcg aaaaactgat	360
	tcagagaatt taccgcggga tcgagccgac tttgccaac tggttcgcg tcacaaagac	420
45	cagaaatggc gccggaggcg ggaacaagg gtggatgag tgctacatcc ccaattactt	480
	gtccccaaa acccagcctg agctccagtg ggcgtggact aatatggaac agtatttaag	540
	cgctgttttg aatctcacgg agcgtaaacg gttggtggcg cagcatctga cgcacgtgtc	600
	gcagacgcag gagcagaaca aagagaatca gaatcccaat tctgatgcgc cggatgatcag	660

	atcaaaaaact tcagccaggt acatggagct ggtcgggtgg ctctgtggaca aggggattac	720
	ctcggagaag cagtggatcc aggaggacca ggcctcatac atctccttca atgcggcctc	780
	caactcgcgg tcccaaatca aggctgcctt ggacaatgcg ggaaagatta tgagcctgac	840
	taaaaccgcc cccgactacc tgggtgggcca gcagcccgtg gaggacattt ccagcaatcg	900
5	gatttataaa attttggaac taaacgggta cgatcccaa tatgcggctt ccgtctttct	960
	gggatgggcc acgaaaaagt tcggcaagag gaacaccatc tggctgtttg ggcttgcaac	1020
	taccgggaag accaacatcg cggaggccat agcccacact gtgcccttct acgggtgcgt	1080
	aaactggacc aatgagaact ttcccttcaa cgactgtgtc gacaagatgg tgatctggtg	1140
	ggaggagggg aagatgaccg ccaaggctcg ggagtcggcc aaagccattc tcggaggaag	1200
10	caaggctgcgc gtggaccaga aatgcaagtc ctcggcccag atagaccga ctcccgtgat	1260
	cgtcacctcc aacaccaaca tgtgcgccgt gattgacggg aactcaacga ccttcgaaca	1320
	ccagcagccg ttgcaagacc ggatgttcaa atttgaactc acccgccgtc tggatcatga	1380
	ctttgggaag gtcaccaagc aggaagtcaa agactttttc cgggtgggcaa aggatcacgt	1440
	ggttgagggtg gagcatgaat tctacgtcaa aaaggggtga gccaaagaaa gaccgcgcc	1500
15	cagtgacgca gatataagtg agcccaaacg ggtgcgcgag tcagttgcgc agccatcgac	1560
	gtcagacgcg gaagcttcga tcaactacgc agacaggtac caaaacaaat gttctcgtca	1620
	cgtgggcatg aatctgatgc tgtttccctg cagacaatgc gagagaatga atcagaattc	1680
	aaatatctgc ttcactcacg gacagaaaga ctgttttagag tgctttcccg tgcagaatc	1740
	tcaaccggtt tctgtcgtca aaaaggcgta tcagaaactg tgctacattc atcatatcat	1800
20	gggaaagggtg ccagacgctt gcaactgcctg cgatctggtc aatgtggatt tggatgactg	1860
	catctttgaa caataa	1876
	<210> 1085	
	<211> 51	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1085	
30	ctaggccgcc cgggcaaaagc ccgggcgctcg ggcgaccttt ggtcggcccg c	51
	<210> 1086	
	<211> 65	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1086	
	ctaggactga ggccgcccgg gcaaaagcccg ggcgtcgggc gacctttggt cggccggcct	60
40	cagtc	65
	<210> 1087	
	<211> 67	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
45	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1087	

	ggactgaggc cgcccgggca aagcccgggc gtcgggcgac ctttggtcgc ccggcctcag	60
	tcctgca	67
	<210> 1088	
	<211> 41	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
10	<400> 1088	
	gtgcgggscga ccaaagggtcg cccgacgccc gggcgcactc a	41
	<210> 1089	
	<211> 56	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1089	
20	ggactgaggc cgggscgacca aagggtcgccc gacgcccggg ccggcctcagt cctgca	56
	<210> 1090	
	<211> 54	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1090	
	ctaggactga ggccgcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc agtc	54
30	<210> 1091	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
35	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1091	
	ggactgaggc cgggscgacca aagggtcgccc gacggcctca gtcctgca	48
	<210> 1092	
40	<211> 46	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 1092	
	ctaggactga ggccgtcggg cgacctttgg tcgcccggcc tcagtc	46
	<210> 1093	

	<211> 67	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
5	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1093	
	ggactgaggc ccgggscgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcgcctcag	60
	tcctgca	67
10	<210> 1094	
	<211> 47	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
15	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1094	
	atacctaggc acgcgtgtta ctagttatta atagtaatca attacgg	47
	<210> 1095	
20	<211> 29	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 1095	
	atacctaggg gccgcacgcg tgttactag	29
	<210> 1096	
	<211> 42	
30	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
35	<400> 1096	
	atacactcag tgcctgcagg cacgtgggcc ggagatccag ac	42
	<210> 1097	
	<211> 3754	
	<212> ДНК	
40	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1097	
	cctaggtgag cgagcgcgscg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact aggggttcct	60
45	tgtagttaat gattaaccscg ccatgctact tatcgcggcc gctcaatatt ggccattagc	120
	catattattc attgggttata tagcataaat caatattggc tattggccat tgcatacggtt	180
	gtatctatat cataatatgt acattttatat tggctcatgt ccaatatgac cgccatgttg	240
	gcattgatta ttgactagtt attaatagta atcaattacg gggtcattag ttcatagcc	300

	atatatggag	ttccgcgtta	cataacttac	ggtaaatggc	ccgcctggct	gaccgcccac	360
	cgacccccgc	ccattgacgt	caataatgac	gtatgttccc	atagtaacgc	caatagggac	420
	tttccattga	cgtcaatggg	tggagtat	acggtaaact	gcccacttgg	cagtacatca	480
	agtgtatcat	atgccaagtc	cgccccctat	tgacgtcaat	gacggtaa	ggccgcctg	540
5	gcattatgcc	cagtacatga	ccttacggga	ctttcctact	tggcagtaca	tctacgtatt	600
	agtcacgcgt	attaccatgg	tcgaggtgag	ccccacgttc	tgcttcactc	tccccatctc	660
	ccccccctcc	ccacccccaa	ttttgtat	atttattttt	taattatttt	gtgcagcgat	720
	gggggcgggg	gggggggggg	ggcgcgcgcc	aggcgggg	ggcgggggcg	agggcgggg	780
	cggggcgagg	cggagagg	cggcggcagc	caatcagagc	ggcgcgctcc	gaaagt	840
10	ttttatggcg	aggcggcggc	ggcggcggcc	ctataaaaag	cgaagcgcg	ggcgggcg	900
	agtcgctgcg	acgctgcctt	cgccccgtgc	cccgtccgc	cgccgcctcg	cgccgcccgc	960
	cccggtctctg	actgaccg	ttactcccac	aggtgagcgg	gcgggacggc	ccttctctc	1020
	cgggctgtaa	ttagcgcttg	gtttaatgac	ggcttgtttc	ttttctgtgg	ctgcgtgaaa	1080
	gccttgagg	gctccgggag	ggccctttgt	gcggggggga	gcggctcggg	gggtgcgtgc	1140
15	gtgtgtgtgt	gcgtggggag	cgccgcgtgc	ggcccgcgct	gcccggcggc	tgtgagcgct	1200
	gcgggcgcg	cgcggggctt	tgtgcgtctc	gcagtgtgcg	cgaggggagc	gcggccgggg	1260
	gcggtgcccc	gcggtgcggg	gggggctgcg	aggggaacaa	aggctgcgtg	cggggtgtgt	1320
	gcgtgggggg	gtgagcagg	ggtgtggg	cggcggtcgg	gctgtaacc	ccccctgcac	1380
	ccccctcccc	gagttgctga	gcacggcccc	gcttcgggtg	cggggctccg	tacggggcgt	1440
20	ggcgcggggc	tcgcctgccc	ggcggggggg	tggcggcagg	tgggggtgcc	ggcgggggcg	1500
	gggcccgcctc	gggcccggga	gggctcgggg	gagggg	gcggcccccg	gagcgccggc	1560
	ggctgtcgag	gcgcggcgag	ccgcagccat	tgccttttat	ggtaatcgtg	cgagaggg	1620
	cagggacttc	ctttgtccca	aatctgtgcg	gagccgaaat	ctgggaggcg	ccgccgcacc	1680
	ccctctagcg	ggcgcggggc	gaagcggtgc	ggcgccggca	ggaaggaaat	ggcgggggag	1740
25	ggccttcgtg	cgtcgccg	ccgccgtccc	cttctccctc	tccagcctcg	gggctgtccg	1800
	cgggggggacg	gctgccttcg	ggggggacgg	ggcaggcg	ggttcggctt	ctggcgtgtg	1860
	accggcggt	ctagagcctc	tgctaaccat	gttttagcct	tcttcttttt	cctacagctc	1920
	ctgggcaacg	tgtctggttat	tgtgtgtgt	catcatttgt	cgacagaatt	cctcgaagat	1980
	ccgaagggg	tcaagcttgg	cattccggta	ctgttggtaa	agccagt	aacgccgcca	2040
30	ccatggtgag	caagggcgag	gagctgttca	ccggggtggt	gcccacctg	gtcgagctgg	2100
	acggcgacgt	aaacggccac	aagttcagcg	tgtccggcga	gggcgagggc	gatgccacct	2160
	acggcaagct	gaccctgaag	ttcatctgca	ccaccggcaa	gctgcccgtg	ccctggccca	2220
	ccctcgtgac	caccctgacc	tacggcggtgc	agtgcctcag	ccgctacccc	gaccacatga	2280
	agcagcacga	cttcttcaag	tccgccatgc	ccgaaggcta	cgtccaggag	cgcaccatct	2340
35	tcttcaagga	cgacggcaac	tacaagaccc	gcgccgaggt	gaagttcgag	ggcgacaccc	2400
	tgggtgaaccg	catcgagctg	aagggcac	acttcaagga	ggacggcaac	atcctggggc	2460
	acaagctgga	gtacaactac	aacagccaca	acgtctatat	catggccgac	aagcagaaga	2520
	acggcatcaa	ggtgaacttc	aagatccgcc	acaacatcga	ggacggcagc	gtgcagctcg	2580
	ccgaccacta	ccagcagaac	acccccatcg	gcgacggccc	cgtgctgctg	cccgacaacc	2640
40	actacctgag	caccagtc	gccctgagca	aagaccccaa	cgagaagcgc	gatcacatgg	2700
	tcttgcgtgga	gttcgtgacc	gccgccggga	tactctcgg	catggacgag	ctgtacaagt	2760
	aattaattaa	gagcatctta	ccgccattta	ttcccatatt	tgttctgttt	ttcttgattt	2820
	gggtatacat	ttaaatgtta	ataaaaacaaa	atggtggggc	aatcatttac	atTTTTtaggg	2880
	atatgttaatt	actagttcag	gtgtattgcc	acaagacaaa	catgttaaga	aactttccc	2940
45	ttattttacgc	tctgttcctg	ttaatcaacc	tctggattac	aaaatttgtg	aaagattgac	3000
	tgatattctt	aactatgttg	ctccttttac	gctgtgtgga	tatgctgctt	tatagcctct	3060
	gtatctagct	attgcttccc	gtacggcttt	cgttttctcc	tccttgata	aatcctgggt	3120
	gctgtctctt	ttagaggagt	tgtggcccg	tgtccgtcaa	cgtggcggtg	tgtgctctgt	3180

	gtttgctgac gcaacccccca ctggctgggg cattgccacc acctgtcaac tcctttctgg	3240
	gacttttcgct ttccccctcc cgatcgccac ggcagaactc atcgccgcct gccttgccccg	3300
	ctgctggaca ggggctaggt tgctgggcac tgataattcc gtgggtgttg ctgtgccttc	3360
	tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc ccccgctgcct tccttgaccc tggaagggtgc	3420
5	cactcccact gtccttttct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg	3480
	tcattctatt ctgggggggtg ggggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa	3540
	tagcaggcat gctggggatg cgggtgggctc tatggctcta gagcatggct acgtagataa	3600
	gtagcatggc ggggttaatca ttaactacac ctgcagcagg aacccttagt gatggagttg	3660
	gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc cctgcaggac tgaggccggg cgaccaaagg	3720
10	tcgcccagcg cccgggcggc ctcagtcctg cagg	3754
	<210> 1098	
	<211> 8418	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
15	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1098	
	ggcagctgcg cgctcgctcg ctcacctagg ccgcccgggc aaagcccggg cgtcgggcga	60
	ccttttggtcg cccggcctag gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg gccaaactcca	120
20	tcactagggg ttccttgtag ttaatgatta acccgccatg ctacttatcg cggccgctca	180
	atattggcca ttagccatat tattcattgg ttatatagca taaatcaata ttggctattg	240
	gccattgcat acgttgtatc tataatcataa tatgtacatt tataattggct catgtccaat	300
	atgaccgcca tgttggcatt gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc	360
	attagttcat agcccatata tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccggc	420
25	tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt	480
	aacgccaata gggactttcc attgacgtca atgggtggag tattttacgg aaactgcca	540
	cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc aagtcgccc cctattgacg tcaatgacgg	600
	taaattggccc gcctggcatt atgcccagta catgacctta cgggactttc ctacttgga	660
	gtacatctac gtattagtca tcgctattac catggctcag gtgagcccca cgttctgctt	720
30	cactctcccc atctcccccc cctccccacc cccaattttg tattttattta ttttttaatt	780
	attttgtgca gcgatggggg cggggggggg gggggggcgc gcgccaggcg gggcggggcg	840
	gggcgagggg cggggcgggg cgaggcgag aggtgcggcg gcagccaatc agagcggcg	900
	gctccgaaag tttcctttta tggcgaggcg gcggcgcgcg cggccctata aaaagcgaag	960
	cgcgcggcgg gcgggagtcg ctgcgacgct gccttcgccc cgtgccccgc tccgcgcgcg	1020
35	cctcgcgccg cccgcccccg ctctgactga ccgcgttact cccacagggt agcgggcggg	1080
	acggcccttc tcctccgggc tgtaattagc gcttggttta atgacggctt gtttcttttc	1140
	tgtggctgcg tgaaagcctt gaggggctcc gggagggcc tttgtgcggg ggggagcggc	1200
	tcggggggtg cgtgcgtgtg tgtgtgcgtg gggagcgccg cgtgcggccc gcgctgcccg	1260
	gcggctgtga gcgctgcggg cgcggcgcgg ggctttgtgc gctccgcagt gtgcgcgagg	1320
40	ggagcgcggc cgggggcggg gccccgcggg gcgggggggg ctgcgagggg aacaaaggct	1380
	gcgtgcgggg tgtgtgcgtg ggggggtgag cagggggtgt gggcgcgggc gtcgggctgt	1440
	aacccccccc tgcaccccc tccccagatt gctgagcacg gcccggttc ggggtgcggg	1500
	ctccgtacgg ggcgtggcgc ggggctcgcc gtgccggggc ggggggtggc gcaggtgggg	1560
	gtgccggggc gggcgggggc gcctcggggc ggggagggct cgggggaggg gcgcggcggc	1620
45	ccccggagcg ccggcggtg tcgaggcgcg gcgagccgca gccattgcct tttatggtaa	1680
	tcgtgcgaga gggcgcgagg acttcctttg tcccaaactc gtgcggagcc gaaatctggg	1740
	aggcgccgc gcacccccct tagcggggcg gggcggaag ggtgcggcg cggcaggaag	1800
	gaaatggggc gggagggcct tcgtgcgtcg ccgcgccgcc gtccccttct ccctctccag	1860

	cctcgggggt	gtccgcgggg	ggacggctgc	cttcgggggg	gacggggcag	ggcgggggttc	1920
	ggcttctctgc	gtgtgaccgg	cggctctaga	gcctctgcta	accatgtttt	agccttcttc	1980
	tttttcttac	agctcctggg	caacgtgctg	gttattgtgc	tgtctcatca	tttgtcgaca	2040
	gaattcctcg	aagatccgaa	ggggttcaag	cttggcattc	cgttactgtt	ggtaaagcca	2100
5	gtttaaacgc	cgccaccatg	gtgagcaagg	gcgaggagct	gttcaccggg	gtgggtgcca	2160
	tcttggtcga	gctggacggc	gacgtaaaacg	gccacaagtt	cagcgtgtcc	ggcgagggcg	2220
	agggcgatgc	cacctacggc	aagctgaccc	tgaagttcat	ctgcaccacc	ggcaagctgc	2280
	ccgtgccctg	gcccaccctc	gtgaccaccc	tgacctacgg	cgtgcagtgc	ttcagccgct	2340
	accccgacca	catgaagcag	cacgacttct	tcaagtccgc	catgcccga	ggctacgtcc	2400
10	aggagcgcac	catcttcttc	aaggacgacg	gcaactacaa	gaccgcgcgc	gaggtgaagt	2460
	tcgagggcga	caccctggtg	aaccgcatcg	agctgaaggg	catcgacttc	aaggaggacg	2520
	gcaacatcct	ggggcacaa	ctggagtaca	actacaacag	ccacaacgtc	tatatcatgg	2580
	ccgacaagca	gaagaacggc	atcaagggtga	acttcaagat	ccgccacaac	atcgaggacg	2640
	gcagcgtgca	gctcgccgac	cactaccagc	agaacacccc	catcggcgac	ggccccgtgc	2700
15	tgctgcccga	caaccactac	ctgagcaccc	agtcggccct	gagcaaagac	cccaacgaga	2760
	agcgcgatca	catggtcctg	ctggagtctg	tgaccgccgc	cgggatcact	ctcggcatgg	2820
	acgagctgta	caagtaatta	attaagagca	tcttaccgcc	atttattccc	atatttgttc	2880
	tgtttttctt	gatttgggta	tacatttaaa	tgtaataaaa	acaaaatggg	ggggcaatca	2940
	tttacatttt	tagggatatg	taattactag	ttcagggtga	ttgccacaag	acaaacatgt	3000
20	taagaaactt	tcccgttatt	tacgctctgt	tctgtttaat	caacctctgg	attacaaaat	3060
	ttgtgaaaga	ttgactgata	ttcttaacta	tgttgtctct	tttacgctgt	gtggatatgc	3120
	tgcttttatag	cctctgtatc	tagctattgc	ttcccgtacg	gctttcgttt	tctcctcctt	3180
	gtataaatcc	tggttgctgt	ctctttttaga	ggagttgtgg	cccgttgtcc	gtcaacgtgg	3240
	cgtggtgtgc	tctgtgtttg	ctgacgcaac	cccactggc	tggggcattg	ccaccacctg	3300
25	tcaactcctt	tctgggactt	tcgctttccc	cctcccgatc	gccacggcag	aactcatcgc	3360
	cgcctgcctt	gcccgtgct	ggacaggggc	taggttgctg	ggcactgata	attccgtggg	3420
	gttgtctgtg	ccttctagtt	gccagccatc	tgttgtttgc	ccctcccccg	tgcttctctt	3480
	gaccttgga	ggtgccactc	ccactgtcct	ttcctaataa	aatgaggaaa	ttgcatcgca	3540
	ttgtctgagt	aggtgtcatt	ctattctggg	gggtgggggtg	gggcaggaca	gcaaggggga	3600
30	ggattgggaa	gacaatagca	ggcatgctgg	ggatgcgggtg	ggctctatgg	ctctagagca	3660
	tggtctacgta	gataagtagc	atggcggggtt	aatcattaac	tacacctgca	gcaggaaccc	3720
	ctagtgatgg	agttggccac	tccctctctg	cgcgctcgct	cgctccctgc	aggactgagg	3780
	ccgggcgacc	aaaggtcgcc	cgacgcccgg	gcggcctcag	tcttgcaggg	agcgagcgag	3840
	cgcgcagctg	cctgcacggg	cgcgccggta	ccgggagatg	ggggaggcta	actgaaacac	3900
35	ggaaggagac	aataccggaa	ggaacccgcg	ctatgacggc	aataaaaaaga	cagaataaaa	3960
	cgcacgggtg	ttgggtcggt	tgttcataaa	cgcgggggttc	ggtcccaggg	ctggcactct	4020
	gtcgataccc	caccgagacc	ccattgggac	caatacgccc	gcgtttcttc	cttttcccca	4080
	ccccaacccc	caagttcggg	tgaaggccca	gggctcgag	ccaacgtcgg	ggcggcaagc	4140
	cctgccatag	ccactacggg	tacgtaggcc	aaccactaga	actatagcta	gagtcttggg	4200
40	cgaacaaacg	atgctcgcct	tccagaaaac	cgaggatgcg	aaccacttca	tccgggggtca	4260
	gcaccaccgg	caagcgccgc	gacggccgag	gtctaccgat	ctcctgaagc	cagggcagat	4320
	ccgtgcacag	caccttgccg	tagaagaaca	gcaaggccgc	caatgcctga	cgatgcgtgg	4380
	agaccgaaac	cttgcgctcg	ttcgccagcc	aggacagaaa	tgctctgact	tcgctgctgc	4440
	ccaagggttg	cgggtgacgc	acaccgtgga	aacggatgaa	ggcacgaacc	cagttgacat	4500
45	aagcctgttc	ggttcgtaaa	ctgtaatgca	agtagcgtat	gcgctcacgc	aactggtcca	4560
	gaaccttgac	cgaacgcagc	ggtggttaacg	gcgcagtggc	ggttttcatg	gcttggttatg	4620
	actgtttttt	tgtacagtct	atgcctcggg	catccaagca	gcaagcgcgt	tacgccgtgg	4680
	gtcgatgttt	gatgttatgg	agcagcaacg	atgttacgca	gcagcaacga	tgttacgcag	4740

	cagggcagtc	gccctaaaac	aaagttaggt	ggctcaagta	tgggcatcat	tcgcacatgt	4800
	aggctcggcc	ctgaccaagt	caaatccatg	cgggctgctc	ttgatctttt	cggtcgtgag	4860
	ttcggagacg	tagccaccta	ctcccaacat	cagccggact	ccgattacct	cgggaacttg	4920
	ctccgtagta	agacattcat	cgcgcttgct	gccttcgacc	aagaagcggg	tgttggcgct	4980
5	ctcgcggctt	acgttctgcc	caggtttgag	cagccgcgta	gtgagatcta	tatctatgat	5040
	ctcgcagtct	ccggcgagca	ccggaggcag	ggcattgcc	ccgcgctcat	caatctcctc	5100
	aagcatgagg	ccaacgcgct	tggtgcttat	gtgatctacg	tgcaagcaga	ttacggtgac	5160
	gatcccgag	tggctctcta	tacaaaagttg	ggcatacggg	aagaagtgat	gcactttgat	5220
	atcgacccaa	gtaccgccac	ctaacaattc	gttcaagccg	agatcggctt	cccggccgcg	5280
10	gagttgttcg	gtaaattgtc	acaacgccgc	gaatatagtc	tttacctg	ccttgccac	5340
	gcccctcttt	aatacgacgg	gcaatttgca	cttcagaaaa	tgaagagttt	gctttagcca	5400
	taacaaaagt	ccagtatgct	ttttcacagc	ataactggac	tgatttcagt	ttacaactat	5460
	tctgtctagt	ttaagacttt	attgtcatag	tttagatcta	ttttgttcag	tttaagactt	5520
	tattgtccgc	ccacaccgc	ttacgcaggg	catccattta	ttactcaacc	gtaaccgatt	5580
15	ttgccagggt	acgcggctgg	tctgcgggtg	gaaataccgc	acagatgcgt	aaggagaaaa	5640
	taccgcatca	ggcgtctctc	cgcttcctcg	ctcactgact	cgctgcgctc	ggcgttcgg	5700
	ctgcggcgag	cggatatcagc	tcactcaaa	gcggtaatac	ggttatccac	agaatcaggg	5760
	gataacgcag	gaaagaacat	gtgagcaaaa	ggccagcaaa	aggccaggaa	ccgtaaaaag	5820
	gccgcgttgc	tggcggtttt	ccataggctc	cgccccctg	acgagcatca	caaaaatcga	5880
20	cgctcaagtc	agaggtggcg	aaacccgaca	ggactataaa	gataccaggc	gtttccccct	5940
	ggaagctccc	tcgtgcgctc	tcctgttccg	accctgccgc	ttaccggata	cctgtccgcc	6000
	tttctccctt	cgggaagcgt	ggcgttttct	caatgctcac	gctgtaggta	tctcagttcg	6060
	gtgtaggtcg	ttcgctccaa	gctgggctgt	gtgcacgaac	cccccgttca	gcccagccgc	6120
	tgcgccttat	ccggtaacta	tcgtcttgag	tccaacccgg	taagacacga	cttatcgcca	6180
25	ctggcagcag	ccactggtaa	caggattagc	agagcgaggt	atgtaggcgg	tgctacagag	6240
	ttcttgaaagt	ggtggcctaa	ctacggctac	actagaagga	cagtatttgg	tatctgcgct	6300
	ctgctgaagc	cagttacctt	cggaaaaaga	gttggtagct	cttgatccgg	caaacaaacc	6360
	accgctggta	gcgggtggtt	ttttgtttgc	aagcagcaga	ttacgcgcag	aaaaaaagga	6420
	tctcaagaag	atcctttgat	cttttctacg	gggtctgacg	ctcagtggaa	cgaaaactca	6480
30	cgttaaggga	ttttggtcat	gagattatca	aaaaggatct	tcacctagat	cctttttaaat	6540
	taaaaatgaa	gtttttaaatc	aatctaaagt	atatatgagt	aaacttggtc	tgacagttac	6600
	caatgcttaa	tcagtgaggc	acctatctca	gcgatctgtc	tatttcgttc	atccatagtt	6660
	gcctgactcc	ccgtcgtgta	gataactacg	atacgggagg	gcttaccatc	tggtcccgagt	6720
	gctgcaatga	taccgcgaga	cccacgctca	ccggctccag	atttatcagc	aataaaccag	6780
35	ccagccggaa	gggcccagcg	cagaagtggg	cctgcaactt	tatccgcctc	catccagtct	6840
	attaattggt	gccgggaagc	tagagtaagt	agttcgccag	ttaatagttt	gcgcaacggt	6900
	gttgccattg	ctacaggcat	cgtgggtgtca	cgctcgtcgt	ttggtatggc	ttcattcagc	6960
	tccggttccc	aacgatcaag	gcgagttaca	tgatcccca	tggtgtgcaa	aaaagcgggt	7020
	agctccttcg	gtcctccgat	cgttgtcaga	agtaagttgg	ccgcagtggt	atcactcatg	7080
40	gttatggcag	cactgcataa	ttctcttact	gtcatgccat	ccgtaagatg	cttttctgtg	7140
	actggtgagt	actcaaccaa	gtcattctga	gaatagtgtg	tgccggcgacc	gagttgctct	7200
	tgcccggcgt	caatacggga	taataccgcg	ccacatagca	gaactttaaa	agtgtcatc	7260
	attggaaaac	gttcttcggg	gcgaaaactc	tcaaggatct	taccgctgtt	gagatccagt	7320
	tcgatgtaac	ccactcgtgc	acccaactga	tcttcagcat	cttttacttt	caccagcggt	7380
45	tctgggtgag	caaaaacagg	aaggcaaaat	gccgcaaaaa	agggaataag	ggcgacacgg	7440
	aaatgttgaa	tactcatact	cttccttttt	caatattatt	gaagcattta	tcagggttat	7500
	tgtctcatga	gcggatacat	atttgaatgt	atttagaaaa	ataaacaat	aggggttccg	7560
	cgcacatttc	cccgaaaagt	gccacctgaa	attgtaaacg	ttaatatatt	gttaaaattc	7620

	gcgttaaatt	tttgttaaat	cagctcattt	tttaaccaat	aggccgaaat	cggcaaaatc	7680
	ccttataaat	caaaagaata	gaccgagata	gggttgagt	ttgttccagt	ttggaacaag	7740
	agtccactat	taaagaacgt	ggactccaac	gtcaaagggc	gaaaaaccgt	ctatcagggc	7800
	gatggcccac	tacgtgaacc	atcacccctaa	tcaagttttt	tggggtcgag	gtgccgtaaa	7860
5	gcactaaatc	ggaaccctaa	agggagcccc	cgatttagag	cttgacgggg	aaagccggcg	7920
	aacgtggcga	gaaaggaagg	gaagaaagcg	aaaggagcgg	gcgctagggc	gctggcaagt	7980
	gtagcgggtca	cgctgcgcgt	aaccaccaca	cccgcgcgc	ttaatgcgcc	gctacagggc	8040
	gcgtcccatt	cgccattcag	gctgcaaata	agcgttgata	ttcagtcaat	tacaaacatt	8100
	aataacgaag	agatgacaga	aaaattttca	ttctgtgaca	gagaaaaagt	agccgaagat	8160
10	gacggtttgt	cacatggagt	tggcaggatg	tttgattaaa	aacataacag	gaagaaaaat	8220
	gccccgctgt	gggcggaaca	aatagttggg	aactgggagg	ggtggaaatg	gagtttttaa	8280
	ggattattta	gggaagagt	acaaaataga	tgggaactgg	gtgtagcgtc	gtaagctaata	8340
	acgaaaatta	aaaatgacaa	aatagtttgg	aactagattt	cacttatctg	gttcggatct	8400
	cctagtgagc	tccctgca					8418
15	<210>	1099					
	<211>	225					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
20	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
	<400>	1099					
	tgtgccttct	agttgccagc	catctgttgt	ttgcccctcc	cccgtgcctt	ccttgaccct	60
	ggaaggtgcc	actcccactg	tcctttccta	ataaaatgag	gaaattgcat	cgcatgtct	120
	gagtaggtgt	cattctattc	tgggggggtg	ggtggggcag	gacagcaagg	gggaggattg	180
25	ggaagacaat	agcaggcatg	ctgggggatgc	ggtgggctct	atggc		225
	<210>	1100					
	<211>	1177					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
30	<220>						
	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
	<400>	1100					
	ggctcagagg	ctcagaggca	cacaggagtt	tctgggctca	ccctgcccc	ttccaacccc	60
	tcagttccca	tcctccagca	gctgtttgtg	tgctgcctct	gaagtccaca	ctgaacaaac	120
35	ttcagcctac	tcattgtccct	aaaatgggca	aacattgcaa	gcagcaaaca	gcaaacacac	180
	agccctccct	gcctgctgac	cttgagagctg	gggcagaggt	cagagacctc	tctgggcccc	240
	tgccacctcc	aacatccact	cgacccttg	gaatttcggt	ggagaggagc	agaggttgtc	300
	ctggcgtggg	ttaggttagt	tgagaggggc	cgggttcaaa	accacttgct	gggtggggag	360
	tcgtcagtaa	gtggctatgc	cccgaacccg	aagcctgttt	ccccatctgt	acaatggaaa	420
40	tgataaagac	gcccattctga	tagggttttt	gtggcaaata	aacatttggt	ttttttgttt	480
	tgttttgttt	tgttttttga	gatggaggtt	tgctctgtcg	cccaggctgg	agtgcagtga	540
	cacaatctca	tctcaccaca	accttcccct	gcctcagcct	cccaagtagc	tgggattaca	600
	agcatgtgcc	accacacctg	gctaattttc	tatttttagt	agagacgggt	ttctccatgt	660
	tggtcagcct	cagcctccca	agtaactggg	attacaggcc	tgtgccacca	caccgggcta	720
45	atTTTTTcta	TTTTtgacag	ggacgggggt	tcaccatgtt	ggtcaggctg	gtctagaggt	780
	accggatctt	gctaccagt	gaacagccac	taaggattct	gcagtgagag	cagagggcca	840
	gctaagtggg	actctcccag	agactgtctg	actcacgcca	ccccctccac	cttgacaca	900
	ggacgctgtg	gtttctgagc	caggtacaat	gactcctttc	ggtaagtgca	gtggaagctg	960

	tacactgccc	aggcaaagcg	tccgggcagc	gtaggcgggc	gactcagatc	ccagccagtg	1020
	gacttagccc	ctgtttgctc	ctccgataac	tggggtgacc	ttgggtaata	ttcaccagca	1080
	gcctcccccg	ttgcccctct	ggatccactg	cttaaatacg	gacgaggaca	gggccctgtc	1140
	tcctcagctt	caggcaccac	cactgacctg	ggacagt			1177
5	<210>	1101					
	<211>	1326					
	<212>	ДНК					
	<213>	Искусственная последовательность					
	<220>						
10	<223>	Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид					
	<400>	1101					
	ctgcagggcc	cactagtgga	gccgagagta	attcatacaa	aaggagggat	cgcttctgca	60
	aggggagagc	ccagggaccg	tccctaaatt	ctcacagacc	caaatccctg	tagccgcccc	120
	acgacagcgc	gaggagcatg	cgcccagggc	tgagcgcggg	tagatcagag	cacacaagct	180
15	cacagtcccc	ggcgggtggg	ggaggggagc	gctgagcggg	ggccagggag	ctggcgcggg	240
	gcaaaactgg	aaagtgggtg	cgtgtgcttg	ctccgccctc	ttcccagagg	tgggggagaa	300
	cggtatataa	gtgcggtagt	cgcttgggac	gttctttttc	gcaacgggtt	tgccgtcaga	360
	acgcaggtga	gtggcggggtg	tggcttccgc	gggccccgga	gctggagccc	tgctctgagc	420
	gggcccgggt	gatatgagag	tgctgtccgc	agggtttagc	tgtgagcatt	cccacttcga	480
20	gtggcgggcg	gtgcgggggt	gagagtgcga	ggcctagcgg	caaccccgtg	gcctcgcctc	540
	gtgtccgggt	tgaggcctag	cgtggtgtcc	gccgccgcgt	gccactccgg	ccgcactatg	600
	cgttttttgt	ccttgctgcc	ctcgattgcc	ttccagcagc	atgggctaac	aaagggaggg	660
	tgtggggctc	actcttaagg	agcccatgaa	gcttacgttg	gataggaatg	gaagggcagg	720
	aggggagcgt	ggggcccgcc	cgcttccgga	gcacatgtcc	gacgccacct	ggatggggcg	780
25	aggcctgtgg	ctttccgaag	caatcgggcg	tgagtttagc	ctacctgggc	catgtggccc	840
	tagcactggg	cacgggtctg	cctggcggtg	ccgcgttccc	ttgcctccca	acaagggtag	900
	ggccgtcccg	cccggcacca	gttgcttgcg	cggaaagatg	gccgctcccg	gggccctggt	960
	gcaaggagct	caaaatggag	gacgcggcag	cccgggtggg	cgggcgggtg	agtcacccac	1020
	acaaaggaag	agggccttgc	ccctcgccgg	ccgctgcttc	ctgtgacccc	gtgggtctatc	1080
30	ggccgcatag	tcacctcggg	cttctcttga	gcaccgctcg	tcgcggcggg	gggaggggat	1140
	ctaattggcg	tggagtttgt	tcacatttgg	tgggtggaga	ctagtcaggc	cagcctggcg	1200
	ctggaagtca	ttcttggaat	ttgccccttt	gagtttgag	cgaggctaag	tctcaagcct	1260
	cttagcgggt	caaaggtatt	ttctaaaccc	gtttccaggt	gttgtagaaag	ccaccgctaa	1320
	ttcaaa						1326
35	<210>	1102					
	<211>	573					
	<212>	ДНК					
	<213>	Mus musculus					
	<400>	1102					
40	gtaagagttt	tatgtttttt	catctctgct	tgtatttttc	tagtaatgga	agcctggtat	60
	tttaaaatag	ttaaattttc	cttttagtgc	gattttctaga	ttattattac	tggtgtgtgt	120
	gttattattg	tcattatttg	catctgagaa	cccttaggtg	gttatattat	tgatatattt	180
	ttggtatctt	tgatgacaat	aatgggggat	tttgaaagct	tagcttttaa	tttcttttaa	240
	ttaaaaaaa	atgctaggca	gaatgactca	aattacgttg	gatacagttg	aatttattac	300
45	ggtctcatag	ggcctgcctg	ctcgaccatg	ctatactaaa	aattaaaagt	gtgtgttact	360
	aattttataa	atggagtttc	cattttatatt	tacctttatt	tcttattttac	cattgtctta	420
	gtagatatatt	acaaacatga	cagaaacact	aaatcttgag	tttgaatgca	cagatataaa	480
	cacttaacgg	gtttttaaaaa	taataatgtt	ggtgaaaaaa	tataactttg	agtgtagcag	540

	agaggaacca ttgccacctt cagatTTTTcc tgt	573
	<210> 1103	
	<211> 1993	
	<212> ДНК	
5	<213> Mus musculus	
	<400> 1103	
	acgatcggga actggcatct tcagggagta gcttaggtca gtgaagagaa gaacaaaaag	60
	cagcatatta cagttagttg tcttcatcaa tctttaaata tgttgtgtgg tttttctctc	120
	cctgtttcca cagacaagag tgagatcgcc catcggata atgatttggg agaacaacat	180
10	ttcaaaggcc tgtaagttat aatgctgaaa gccacttaa ttttctggt agtattagtt	240
	aaagttttta aacacctttt tccaccttga gtgtgagaat tgtagagcag tgctgtccag	300
	tagaaatgtg tgcattgaca gaaagactgt ggatctgtgc tgagcaatgt ggcagccaga	360
	gatcacaagg ctatcaagca ctttgcacat ggcaagtgt actgagaagc acacattcaa	420
	ataatagtta attttaattg aatgtatcta gccatgtgtg gctagtagct ctttctctgg	480
15	agagagaatc tggagcccac atctaacttg ttaagtctgg aatcttattt tttatttctg	540
	gaaaggtcta tgaactatag ttttgggggc agctcactta ctaactttta atgcaataag	600
	atctcatggg atcttgagaa cattattttg tctctttgta gtactgaaac cttatacatg	660
	tgaagtaagg ggtctatact taagtcacat ctccaacctt agtaatgttt taatgtagta	720
	aaaaaatgag taattaattt attttttagaa ggtcaatagt atcatgtatt ccaataaca	780
20	gaggtatatg gttagaaaag aaacaattca aaggacttat ataatatcta gccttgacaa	840
	tgaataaatt tagagagtag tttgcctgtt tgcctcatgt tcataaatct attgacacat	900
	atgtgcatct gcacttcagc atggtagaag tccatattcc tttgcttggg aaggcagggtg	960
	ttcccattac gcctcagaga atagctgacg ggaagaggct ttctagatag ttgtatgaaa	1020
	gatatacaaa atctcgcagg tatacacagg catgatttgc tggttgggag agccacttgc	1080
25	ctcatactga ggtttttgtg tctgcttttc agagtcctga ttgccttttc ccagtatctc	1140
	cagaaatgct catacgatga gcatgccaaa ttagtgcagg aagtaacaga ctttgcaaag	1200
	acgtgtgttg ccgatgagtc tgccgccaac tgtgacaaat cccttgtgag taccttctga	1260
	ttttgtggat ctactttcct gctttctgga actctgtttc aaagccaatc atgactccat	1320
	cacttaaggc cccgggaaca ctgtggcaga gggcagcaga gagattgata aagccagggt	1380
30	gatgggaatt ttctgtggga ctccatttca tagtaattgc agaagctaca atacactcaa	1440
	aaagtctcac cacatgactg cccaaatggg agcttgacag tgacagtgc agtagatatg	1500
	ccaaagtgga tgagggaaaag accacaagag ctaaaccctg taaaaagaac tgtaggcaac	1560
	taaggaatgc agagagaaga agttgccttg gaagagcata ccaactgcct ctccaatacc	1620
	aatggtcatc cctaaaacat acgtatgaat aacatgcaga ctaagcaggc tacatttagg	1680
35	aatatacatg tatttacata aatgtatatg catgtaacaa caatgaatga aaactgaggt	1740
	catggatctg aaagagagca agggggctta catgagaggg tttggaggga ggggttgag	1800
	ggagggagggt attattcttt agttttacag ggaacgtagt aaaaacatag gcttctccca	1860
	aaggagcaga gcccatgagg agctgtgcaa ggttccccag cttgatttta cctgctcctc	1920
	aaattccctt gatttgtttt tattataatg actttactcc tagcttttag tgtcagatag	1980
40	aaaacatgga agg	1993
	<210> 1104	
	<211> 1350	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
45	<400> 1104	
	taggaggctg aggcaggagg atcgcttgag cccaggagtt cgagaccagc ctgggcaaca	60
	tagtgtgatc ttgtatctat aaaaataaac aaaattagct tgggtgtgtg gcgcctgtag	120
	tccccagcca cttggagggg tgaggtgaga ggattgcttg agcccgggat ggtccaggct	180

	gcagtgcagcc atgatcgtgc cactgcactc cagcctgggc gacagagtga gaccctgtct	240
	cacaacaaca acaacaacaa caaaaaggct gagctgcacc atgcttgacc cagtttctta	300
	aaattgttgt caaagcttca ttactccat ggtgctatag agcacaagat tttatttggt	360
	gagatggtgc tttcatgaat tcccccaaca gagccaagct ctccatctag tggacaggga	420
5	agctagcagc aaaccttccc ttactacaa aacttcattg cttggccaaa aagagagtta	480
	attcaatgta gacatctatg taggcaatta aaaacctatt gatgtataaa acagtttgca	540
	ttcatggagg gcaactaaat acattctagg actttataaa agatcacttt ttatttatgc	600
	acagggtgga acaagatgga ttatcaagtg tcaagtccaa tctatgacat caattattat	660
	acatcggagc cctgccaaaa aatcaatgtg aagcaaatcg cagcccgct cctgcctccg	720
10	ctctactcac tgggtgtcat ctttggtttt gtgggcaaca tgctggtcat cctcatcctg	780
	ataaactgca aaaggctgaa gagcatgact gacatctacc tgctcaacct ggccatctct	840
	gacctgtttt tccttcttac tgtccccttc tgggctcact atgctgccgc ccagtgggac	900
	tttggaata caatgtgtca actcttgaca gggctctatt ttataggctt cttctctgga	960
	atcttcttca tcatcctcct gacaatcgat aggtacctgg ctgtcgtcca tgctgtgttt	1020
15	gctttaaaag ccaggacggt cacctttggg gtggtgacaa gtgtgatcac ttgggtggtg	1080
	gctgtgtttg cgtctctccc aggaatcatc tttaccagat ctcaaaaaga aggtcttcat	1140
	tacacctgca gctctcattt tccatacagt cagtatcaat tctggaagaa tttccagaca	1200
	ttaaagatag tcatcttggg gctggtcctg ccgctgcttg tcatgggtcat ctgctactcg	1260
	ggaatcctaa aaactctgct tcggtgtcga aatgagaaga agaggcacag ggctgtgagg	1320
20	cttatcttca ccatcatgat tgtttatttt	1350
	<210> 1105	
	<211> 1223	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 1105	
	tgacagagac tcttgggatg acgcactgct gcatcaaccc catcatctat gcctttgtcg	60
	gggagaagtt cagaaactac ctcttagtct tcttccaaaa gcacattgcc aaacgcttct	120
	gcaaatgctg ttctattttc cagcaagagg ctcccgagcg agcaagctca gtttacaccc	180
	gatccactgg ggagcaggaa atatctgtgg gcttgtgaca cggactcaag tgggctggtg	240
30	accagtcag agttgtgcac atggcttagt tttcatacac agcctgggct gggggtgggg	300
	tgggagaggt cttttttaaa aggaagttac tgttatagag ggtctaagat tcatccattt	360
	atltggcatc tgtttaaagt agattagatc ttttaagccc atcaattata gaaagccaaa	420
	tcaaaatatg ttgatgaaaa atagcaacct ttttatctcc cttcacatg catcaagtta	480
	ttgacaaact ctcccttcac tccgaaagtt ccttatgtat atttaaaaga aagcctcaga	540
35	gaattgctga ttcttgagtt tagtgatctg aacagaaata ccaaaattat ttcagaaatg	600
	tacaactttt tacctagtac aaggcaacat ataggttgta aatgtgttta aaacaggtct	660
	ttgtcttgct atggggagaa aagacatgaa tatgattagt aaagaaatga cacttttcat	720
	gtgtgatttc cctccaagg tatggttaat aagtttact gacttagaac caggcgagag	780
	acttgtggcc tgggagagct ggggaagctt cttaaatgag aaggaatttg agttggatca	840
40	tctattgctg gcaaagacag aagcctcact gcaagcactg catgggcaag cttggctgta	900
	gaaggagaca gagctggttg ggaagacatg gggaggaagg acaaggctag atcatgaaga	960
	accttgacgg cattgctccg tctaagtcat gagctgagca gggagatcct ggttggtgtt	1020
	gcagaaggtt tactctgtgg ccaaaggagg gtcaggaagg atgagcattt agggcaagga	1080
	gaccaccaac agccctcagg tcagggtgag gatggcctct gctaagctca aggcgtgagg	1140
45	atgggaagga gggaggtatt cgtaaggatg ggaaggaggg aggtattcgt gcagcatatg	1200
	aggatgcaga gtcagcagaa ctg	1223
	<210> 1106	
	<211> 215	

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 5 <400> 1106
 gaacgctgac gtcatacaacc cgctccaagg aatcgcgggc ccagtgtcac taggcgggaa 60
 caccagcgcg gcgtgcgccc tggcaggaag atggctgtga gggacagggg agtggcgccc 120
 tgcaatatatt gcatgtcgct atgtgttctg ggaaatcacc ataaacgtga aatgtctttg 180
 gatttgggaa tcttataagt tctgtatgag accac 215
 10 <210> 1107
 <211> 141
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1107
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca cctaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60
 gggcgacctt tggtcgcccc gcctagggtga gscagcgagc gscagagag ggagtggcca 120
 actccatcac taggggttcc t 141
 20 <210> 1108
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1108
 gcgcgctcgc tcgctcacc 19
 <210> 1109
 30 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 35 <400> 1109
 ctaggtgagc gagcgagcgc gc 22
 <210> 1110
 <211> 75
 40 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 45 <400> 1110
 cctgcaggac tgaggccgsc ccgggcaaagc ccgggcgctcg ggcgaccttt ggtcgcccg 60
 cctcagtcct gcagg 75
 <210> 1111

<211> 130
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1111
 aggaaccscct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagt 60
 gcgggscgacc aaaggctcgcc cgacgcccgg gcgcactcag tgagcgagcg agcgcgagc 120
 tgcctgcagg 130
 10 <210> 1112
 <211> 142
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1112
 cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctcc ctaggactga ggccgcccgg gcgtcgggcg 60
 acctttgggtc gcccggcctc agtcctaggg agcgagcgag cgcgagaga gggagtggcc 120
 aactccatca ctaggggttc ct 142
 20 <210> 1113
 <211> 80
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1113
 gcgcgctcgc tcgctcactg agtgcgggcg accaaaggctc gcccgcgccc cgggcgact 60
 cagtgcgaga gcgagcgcg 80
 30 <210> 1114
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1114
 gcgcgctcgc tcgctcactg a 21
 <210> 1115
 40 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 45 <400> 1115
 gtgagcgagc gagcgcg 18
 <210> 1116

<211> 89
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1116
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccc ggcaaaagccc gggcgtcggg cgactttgtc 60
 gcccggcctc agtgagcgag cgagcgcgcg 89
 10 <210> 1117
 <211> 89
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1117
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg acaaagtcgc ccgacgcccc ggctttgccc 60
 gggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgcg 89
 20 <210> 1118
 <211> 87
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1118
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccc ggcaaaagccc gggcgtcggg cgattttcgc 60
 ccggcctcag tgagcgagcg agcgcgcg 87
 30 <210> 1119
 <211> 87
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1119
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg aaaatcgccc gacgcccggg ctttgcccgg 60
 gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcg 87
 40 <210> 1120
 <211> 85
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 45 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1120
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccc ggcaaaagccc gggcgtcggg cgtttcgccc 60

	ggcctcagtg agcgagcgag cgcgc	85
	<210> 1121	
	<211> 85	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1121	
10	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg aaacgcccga cggccgggct ttgcccgggc	60
	ggcctcagtg agcgagcgag cgcgc	85
	<210> 1122	
	<211> 89	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1122	
20	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggaaccgcg gcgtcgggcg acctttggtc	60
	gcccggcctc agtgagcgag cgagcgcgc	89
	<210> 1123	
	<211> 89	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1123	
30	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgcgccc cgggtttccc	60
	gggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgc	89
	<210> 1124	
	<211> 87	
	<212> ДНК	
35	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1124	
40	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg gaaaccgggc gtcgggagac ctttggtcgc	60
	ccggcctcag tgagcgagcg agcgcgc	87
	<210> 1125	
	<211> 87	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	

	<400> 1125	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgcgcgc cggtttccgg	60
	gcggcctcag tgagcgagcg agcgcg	87
	<210> 1126	
5	<211> 85	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1126	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccggcgc aaacggggtg cgggcgcacct ttggtcgccc	60
	ggcctcagtg agcgagcgag cgcg	85
	<210> 1127	
15	<211> 85	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
20	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1127	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgcgcgc cggttcgggc	60
	ggcctcagtg agcgagcgag cgcg	85
	<210> 1128	
25	<211> 83	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1128	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccggcca aagggtcgc ggcgcacctt ggtcgcccg	60
	cctcagttag cgagcgagcg cg	83
	<210> 1129	
35	<211> 83	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
40	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1129	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgcgcgc ctttggggtg	60
	cctcagttag cgagcgagcg cg	83
	<210> 1130	
45	<211> 81	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1130
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgccaа aggcgtcggg cgacctttgg tcgcccggcc 60
 5 tcagtgaгсg агсgагсgсg с 81
 <210> 1131
 <211> 81
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1131
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggсg ассааaggtc gcccгacгcc ttggcgгcc 60
 15 tcagtgaгсg агсgагсgсg с 81
 <210> 1132
 <211> 79
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1132
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccгcaаа gcgtcggggcг acctttggtc gcccгgсctc 60
 25 agtgагсgаg сgагсgсгс 79
 <210> 1133
 <211> 79
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1133
 gcgcgctcgc tcgctcactg aggccggggcг ассааaggtc gcccгacгct ttгcgгсctc 60
 35 agtgагсgаg сgагсgсгс 79
 <210> 1134
 <211> 81
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1134
 ctgcgcгctc gctcгctcac tgaggccгaa acgtcggggcг acctttggtc gcccгgсctc 60
 45 agtgагсgаg сgагсgсгса g 81
 <210> 1135
 <211> 81
 <212> ДНК

	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
5	<400> 1135	
	ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccggg cgaccaaaagg tcgcccgcacg ttctggcctc	60
	agtgagcgag cgagcgcgca g	81
	<210> 1136	
	<211> 72	
10	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
15	<400> 1136	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggscg ассаааaggtc gcccgacggc ctcagtgagc	60
	gagcgagcgc gc	72
	<210> 1137	
	<211> 80	
20	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
25	<400> 1137	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggscg ассаааaggtc gcccgacgcc cgggcggcct	60
	cagtgagcga gcgagcgcgс	80
	<210> 1138	
	<211> 79	
30	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
35	<400> 1138	
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggcgcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc	60
	agtgagcgag cgagcgcgс	79
	<210> 1139	
	<211> 48	
40	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
45	<400> 1139	
	ggagtcaaaг ttctgtttgc cctgatctgc atcgctgtgg ccgaggcc	48
	<210> 1140	
	<211> 99	

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 5 олигонуклеотид
 <400> 1140
 attcatacca acttgaagaa aaagttcagc ctcttcatcc tggctcttct cctgttcgca 60
 gtcattctgtg ttggaagaa agggagcgac tatgaggcc 99
 <210> 1141
 10 <211> 588
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 15 <400> 1141
 gccctctcc ctccccccc cctaacgtta ctggccgaag ccgcttgga taaggccggt 60
 gtgcgtttgt ctatatgtta ttttccacca tattgccgtc ttttggcaat gtgaggggccc 120
 ggaacctgg ccctgtcttc ttgacgagca ttcctagggg tctttcccct ctgcgcaaaag 180
 gaatgcaagg tctgttgaat gtcgtgaagg aagcagttcc tctggaagct tcttgaagac 240
 20 aaacaacgtc tgtagcgacc ctttgcaggc agcggaaccc cccacctggc gacaggtgcc 300
 tctgcggcca aaagccacgt gtataagata cacctgcaaa ggcggcaca cccagtgcc 360
 acgttgtgag ttggatagtt gtggaagag tcaaatggct ctctcaagc gtattcaaca 420
 aggggctgaa ggatgcccag aaggtagccc attgtatggg atctgatctg gggcctcggg 480
 gcacatgctt tacatgtgtt tagtcgaggt taaaaaaacg tctaggcccc ccgaaccacg 540
 25 gggacgtggg tttcctttga aaaacacgat gataatatgg ccacaacc 588
 <210> 1142
 <211> 31
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1142
 gcccgggcgt cgggcgacct ttggtcgccc g 31
 35 <210> 1143
 <211> 31
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1143
 gcccgggcgt cgggcgacct ttggtcgccc g 31
 <210> 1144
 45 <211> 2218
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1144

	cagggcagcc	ttcagtctga	ttcaggagaa	cgaggtcctc	ttcaccatgt	gcttcacccc	60
	cctgggtctgc	tggatcgtgt	gcactggact	gaaacagcag	atggagagt	gcaagagcct	120
	tgcccagaca	tccaagacct	ccaccgcggt	gtacgtcttc	ttcctttcca	gtttgctgca	180
	gccccgggga	gggagccagg	agcacggcct	ctgcgcccac	ctctgggggc	tctgctcttt	240
5	ggctgcagat	ggaatctgga	accagaaaaat	cctgtttgaa	gagtcgcacc	tcaggaatca	300
	tggactgcag	aaggcggatg	tgtctgcttt	cctgaggatg	aacctgttcc	aaaaggaagt	360
	ggactgagag	aagttctaca	gcttcaccca	catgactttc	caggagttct	ttgccgccat	420
	gtactacctg	ctggaagagg	aaaaggaagg	aaggacgaac	gttccaggga	gtcgtttgaa	480
	gcttcccagc	cgagacgtga	cagtccttct	ggaaaactat	ggcaaattcg	aaaaggggta	540
10	tttgatTTTT	gttgtagctt	tcctcttttg	cctggtaaac	caggagagga	cctcctactt	600
	ggagaagaaa	ttaagttgca	tgatctctca	gcaaactcag	ctggagctgc	tgaaatggat	660
	tgaagtgaag	gccaagctca	aaaagctgca	tgatcagccc	agccagctgg	aattgttcta	720
	ctgtttgtac	gagatgcagg	aggaggactt	cgtgcaaagg	gccatggact	atttcccaa	780
	gattgagatc	aatctctcca	ccagaatgga	ccacatggtt	tcctcctttt	gcattgagaa	840
15	ctgtcatcgg	gtggagtcac	tgtccctggg	gtttctccat	aacatgccc	aggaggaaga	900
	ggaggaggaa	aaggaaggcc	gacaccttga	tatggtgcag	tgtgtcctcc	caagctcctc	960
	tcattgctgcc	tgttctcatg	ggttggggcg	ctgtggcctc	tcccatgagt	gctgcttcga	1020
	catctccttg	gtcctcagca	gcaaccagaa	gctggtggag	ctggacctga	gtgacaacgc	1080
	cctcggtgac	ttcggaatca	gacttctgtg	tgtgggactg	aagcacctgt	tgtgcaatct	1140
20	gaagaagctc	tggttgggtg	attctgcctt	acgtcagtct	gttggttcagc	tttgtcctcg	1200
	gtactcagca	ctaatacaga	tctcacgcac	ctttactgcg	aggcaacact	ctcggagaca	1260
	agggatcaaa	ctactctgtg	agggactcct	gcaccccgac	tgcaagcttc	aggtgttgga	1320
	attagacaac	tgcaacctca	cgtcacactg	ctgctgggat	ctttccacac	ttctgacctc	1380
	cagccagagc	ctgcgaaagc	tgagcctggg	caacaatgac	ctgggcgacc	tgggggtcat	1440
25	gatgttctgt	gaagtgctga	aacagcagag	ctgcctcctg	cagaacctgg	ggttgtctga	1500
	aatgtatttc	aattatgaga	caaaaagtgc	gttagaaaaca	cttcaagaag	aaaagcctga	1560
	gctgaccgtc	gtctttgagc	cttcttggtg	ggagtggaaa	cggggctgcc	agacgccagt	1620
	gttctccggt	ccctccagct	gggggcccct	aggtggagag	agctgcgac	catccaggcc	1680
	aagaccacag	ctctgtgatc	cttccggtgg	agtgtcggag	aagagagctt	gccgacgatg	1740
30	ccttcctgtg	cagagcttgg	gcatctcctt	tacgccaggg	tgaggaagac	accaggacaa	1800
	tgacagcatc	gggtgttggt	gtcatcacag	cgcctcagtt	agaggatgtt	cctctggtga	1860
	cctcatgtaa	ttagctcatt	caataaagca	ctttctttat	ttttctcttc	tctgtctaac	1920
	cttctttttc	ctatcttttt	ttcttctttg	ttctgtttac	tttgctcat	atcatcattc	1980
	ccgctatctt	tctattaact	gaccataaca	cagaactagt	tgactatata	ttatgttgaa	2040
35	attttatggc	agctatttat	ttattttaa	tttttgta	agttttgtt	tctaataaga	2100
	aaaatccatg	ctttttgtag	ctggttgaaa	attcaggaat	atgtaaaact	ttttggtatt	2160
	taattaaatt	gattcctttt	cttaattttt	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	2218
	<210> 1145						
	<211> 58						
40	<212> ДНК						
	<213> Искусственная последовательность						
	<220>						
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид						
45	<400> 1145						
	ccggccacag	tgtaacctgc	agaaactcga	gtttctgcag	gttacactgt	ggtttttg	58
	<210> 1146						
	<211> 16						

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 5 олигонуклеотид
 <400> 1146
 gcgcgcctcgc tcgcctc 16
 <210> 1147
 <211> 518
 10 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1147
 15 tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta 60
 ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc 120
 aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagtatt taatagtaat caattacggg 180
 gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 240
 gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 300
 20 agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 360
 ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaaagtccg ccccctattg acgtcaatga 420
 cggtaaatgg cccgcctggc attatgcccc gtacatgacc ttacgggact ttcctacttg 480
 gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatgg 518
 <210> 1148
 25 <211> 777
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 30 <400> 1148
 aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
 ccacccctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc aactgaaca aacttcagcc 120
 tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
 cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
 35 tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagagggt gtcctggcgt 300
 ggttttaggta gtgtgagagg gtccgggttc aaaaccactt gctgggtggg gagtgcgcag 360
 taagtggcta tgccccgacc ccgaagcctg tttccccatc tgtacaatgg aaatgataaa 420
 gacgcccac tcataggggt tttgtggcaa ataaacattt ggtttttttg ttttgttttg 480
 ttttgttttt tgagatggag gtttgctctg tcgcccaggc tggagtgcag tgacacaatc 540
 40 tcatctcacc acaaccttcc cctgcctcag cctcccaagt agctgggatt acaagcatgt 600
 gccaccacac ctggctaatt ttctattttt agtagagacg ggtttctcca tgttggtcag 660
 cctcagcctc ccaagtaact gggattacag gcctgtgcc ccaaccccg ctaatttttt 720
 ctatttttga cagggacggg gtttcaccat gttggtcagg ctgggtctaga ggtaccg 777
 <210> 1149
 45 <211> 427
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1149	
	gagtcaatgg gaaaaaccca ttggagccaa gtacactgac tcaataggga ctttccattg	60
	ggttttgccc agtacataag gtcaataggg ggtgagtcaa caggaaagtc ccattggagc	120
5	caagtacatt gagtcaatag ggactttcca atgggttttg cccagtacat aaggtcaatg	180
	ggaggtaagc caatgggttt ttcccattac tgacatgtat actgagtcac tagggacttt	240
	ccaatgggtt ttgcccagta cataagggtca ataggggtga atcaacagga aagtcccatt	300
	ggagccaagt aactgagtc aatagggtact ttccattggg ttttgcccag taaaaagggt	360
	caataggggg tgagtcaatg ggtttttccc attattggca catacataag gtcaataggg	420
10	gtgacta	427
	<210> 1150	
	<211> 83	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
15	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1150	
	cgggggaggc tgctgggtgaa tattaaccaa ggtcacccca gttatcggag gagcaaacag	60
20	gggctaagtc cacacgcgtg gta	83
	<210> 1151	
	<211> 777	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1151	
	aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc ccctccaac ccctcagttc	60
	ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc aactgaaca aacttcagcc	120
30	tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaca cacagccctc	180
	cctgcctgct gaccttgag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc	240
	tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagagggt gtctggcggt	300
	ggtttaggta gtgtgagagg gtccgggttc aaaccactt gctgggtggg gagtgcgtcag	360
	taagtggcta tgccccgacc ccgaagcctg tttccccatc tgtacaatgg aaatgataaa	420
35	gacgcccac tgatagggtt tttgtggcaa ataaacattt gggttttttg tttgttttg	480
	ttttgttttt tgagatggag gtttgctctg tcgcccaggc tggagtgcag tgacacaatc	540
	tcatctcacc acaaccttcc cctgcctcag cctcccaagt agctgggatt acaagcatgt	600
	gccaccacac ctggctaatt ttctattttt agtagagac ggtttctcca tgttggtcag	660
	cctcagcctc ccaagtaact gggattacag gcctgtgcc ccaaccccg ctaatttttt	720
40	ctatttttga cagggacggg gtttcacat gttggtcagg ctggtctaga ggtactg	777
	<210> 1152	
	<211> 66	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
45	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1152	

	gtttgctgct tgcaatgttt gcccatTTtTA gggTggacac aggacgctgt ggTTtctgag	60
	ccaggg	66
	<210> 1153	
	<211> 212	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1153	
10	ggaggggtgg agtcgtgacc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca	60
	cacagccctc cctgcctgct gaccttgag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc	120
	ccatgccacc tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagagggt	180
	gtcctggcgt ggTTtaggta gtgtgagagg gg	212
	<210> 1154	
15	<211> 330	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
20	<400> 1154	
	aggctcagag gcacacagga gTTtctgggc tcaccctgcc ccTTccaac ccctcagttc	60
	ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc aactgaaca aacttcagcc	120
	tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc	180
	cctgcctgct gaccttgag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc	240
25	tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagagggt gtcctggcgt	300
	ggTTtaggta gtgtgagagg ggtacccggg	330
	<210> 1155	
	<211> 194	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1155	
	ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac acacagccct ccctgcctgc	60
35	tgaccttgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggg cccatgccac ctccaacatc	120
	cactcgaccc cttggaattt ttcggtggag aggagcagag gttgtcctgg cgtggTTtag	180
	gtagtgtgag aggg	194
	<210> 1156	
	<211> 240	
40	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1156	
45	gggcctgaaa taacctctga aagaggaact tggttaggta cTTtctgagg ctgaaagaac	60
	cagctgtgga atgtgtgtca gtaggggtgt ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga	120
	agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccaggt gtggaaagtc cccaggctcc	180
	ccagcaggca gaagtatgca aagcatgcat ctcaattagt cagcaaccat agtccccacta	240

<210> 1157
 <211> 73
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1157
 cgggggaggc tgctgggtgaa tattaaccsa ggtcacccsa gttatcggag gagcaaacag 60
 10 gggctaagtc sac 73
 <210> 1158
 <211> 100
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1158
 aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60
 tgtttgctct ggttaataat ctccaggagca caaacattcc 100
 20 <210> 1159
 <211> 296
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1159
 gttacataac ttatggtaaa tggcctgcct ggctgactgc ccaatgaccc ctgcccattg 60
 atgtcaataa tgatgtatgt tcccatgtaa tgccaatagg gactttccat tgatgtcaat 120
 ggggtggagta tttatggtaa ctgcccactt ggcagtacat caagtgtatc atatgccaa 180
 30 tatgccccct attgatgtca atgatggtaa atggcctgcc tggcattatg cccagtacat 240
 gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctatgta ttagtcattg ctatta 296
 <210> 1160
 <211> 235
 <212> ДНК
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1160
 ggcctgaaat aacctctgaa agaggaactt ggtaggtac cttctgaggc ggaaagaacc 60
 40 agctgtggaa tgtgtgtcag ttaggggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa 120
 gtatgcaaaag catgcatctc aattagtcag caaccagggtg tggaaagtcc ccaggctccc 180
 cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccata gtccc 235
 <210> 1161
 <211> 1127
 45 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид

	<400> 1161	
	ggagtcgctg cgacgctgcc ttcgccccgt gccccgctcc gccgccgcct cgcgccgccc	60
	gccccggctc tgactgaccg cgttactccc acagggtgagc gggcgggacg gcccttctcc	120
	tccgggctgt aattagcgct tggtttaatg acggcttggt tcttttctgt ggctgcgtga	180
5	aagccttgag gggctccggg agggcccttt gtgcgggggg gagcggctcg gggggtgcgt	240
	gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggcccgcg ctgcccggcg gctgtgagcg	300
	ctgcgggagc ggcgcggggc tttgtgcgt cgcagtggt cgcgagggga gcgcggccgg	360
	gggcgggtgcc ccgcggtgcg gggggggctg cgaggggaac aaaggctgcg tgcggggtgt	420
	gtgcgtgggg gggtagagcag ggggtgtggg cgcggcggtc gggctgtaac cccccctgc	480
10	acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggttcggg tgcggggctc cgtacggggc	540
	gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcgcca ggtgggggtg ccgggcgggg	600
	cggggccgcc tcgggcccgg gagggctcgg gggagggggc cggcggcccc cggagcgccg	660
	gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgccttt atggtaatcg tgcgagagg	720
	cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa atctgggagg cgccgccgca	780
15	ccccctctag cgggcgcggg gcgaagcgg gtgcgcggcg caggaaggaa atgggcgggg	840
	agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc tctccagcct cggggctgtc	900
	cgcgggggga cggtgcctt cgggggggac ggggcagggc ggggttcggc ttctggcgtg	960
	tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttttagc cttcttctt ttctacagc	1020
	tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcacatctt gtcgacagaa ttctcgaag	1080
20	atccgaagg gttcaagctt ggcattccgg tactgttgg aaagcca	1127
	<210> 1162	
	<211> 93	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1162	
	ctctaaggta aatataaaat ttttaagtgt ataatgtgtt aaactactga ttctaattgt	60
30	ttctctcttt tagattccaa cctttggaac tga	93
	<210> 1163	
	<211> 54	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1163	
	gccctgtctc ctacgcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc cgga	54
40	<210> 1164	
	<211> 173	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
45	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1164	
	ctgccttctc cctcctgtga gtttggtgaa tctactgactg tctatgcctg ggaaagggtg	60
	ggcaggagat ggggcagtg gcagaaaagt gcactatgaa ccctgcagcc ctagacaatt	120

	gtactaacct tcttctcttt cctctcctga cagggttggtg tacagtagct tcc	173
	<210> 1165	
	<211> 91	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1165	
10	aagaggtaag ggtttaaggg atggttggtt ggtgggggtat taatgtttaa ttacctggag	60
	cacctgcctg aaatcacttt ttttcagggtt g	91
	<210> 1166	
	<211> 54	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1166	
20	gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaata atta	54
	<210> 1167	
	<211> 147	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
25	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1167	
	gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc cggactctaa	60
	ggtaaataata aaatttttaa gtgtataatg tgtaaacta ctgattctaa ttgtttctct	120
30	cttttagatt ccaacctttg gaactga	147
	<210> 1168	
	<211> 147	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
35	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1168	
	gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaata attactctaa	60
	ggtaaataata aaatttttaa gtgtataatg tgtaaacta ctgattctaa ttgtttctct	120
40	cttttagatt ccaacctttg gaactga	147
	<210> 1169	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
45	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1169	

	tcctcagctt caggcaccac cactgacctg ggacagtga tgcgccacc	48
	<210> 1170	
	<211> 128	
	<212> ДНК	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1170	
	gctagcaggt aagtgccgtg tgtgggtccc gcgggcctgg cctctttacg ggttatggcc	60
10	cttgcgtgcc ttgaattact gacactgaca tccacttttt ctttttctcc acaggtttaa	120
	acgccacc	128
	<210> 1171	
	<211> 98	
	<212> ДНК	
15	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1171	
20	aagaggtaa ggtttaagtt atcgtagtt cgtgcaccat taatgtttaa ttacctggag	60
	cacctgcctg aaatcatitt tttttcaggt tggctagt	98
	<210> 1172	
	<211> 172	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1172	
	gcttagtgct gaggacatcc agtgggtaaa gttccttaaa atgctctgca aagaaattgg	60
30	gacttttcat taaatcagaa attttacttt tttcccctcc tgggagctaa agatatttta	120
	gagaagaatt aaccttttgc ttctccagtt gaacatttgt agcaataagt ca	172
	<210> 1173	
	<211> 160	
	<212> ДНК	
35	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1173	
	gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc cggactctaa	60
40	ggtaaataata aaatttttaa gtgtataatg tgtaaacta ctgattctaa ttgtttctct	120
	cttttagatt ccaacctttg gaactgaatt ctagaccacc	160
	<210> 1174	
	<211> 29	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	

	<400> 1174	
	accactttca caatctgcta gcaaagggtt	29
	<210> 1175	
	<211> 133	
5	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1175	
10	gtaagtatca aggttacaag acaggtttaa ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga	60
	сagagaagac tcttgcggtt ctgataggca cctattggtc ttactgacat ccactttgcc	120
	tttctctcca cag	133
	<210> 1176	
	<211> 341	
15	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1176	
20	tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcaactgcc tccacgcagc aaccctcaga	60
	gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg	120
	ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc	180
	tcctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagcctc	240
	ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc	300
25	agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgac a	341
	<210> 1177	
	<211> 316	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
30	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1177	
	tctagagaag ctttattgcg gtagtttatc acagttaaat tgctaacgca gtcagtgctt	60
	ctgacacaac agtctcgaac ttaagctgca gtgactctct taaggtagcc ttgcagaagt	120
35	tggtcgtgag gcactgggca ggtaagtatc aaggttacaa gacaggttta aggagaccaa	180
	tagaaactgg gcttgctcag acagagaaga ctcttgcggt tctgataggc acctattggt	240
	cttactgaca tccactttgc ctttctctcc acagggtgcc actcccagtt caattacagc	300
	tcttaaggcc ctgcag	316
	<210> 1178	
40	<211> 76	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический	
45	олигонуклеотид	
	<400> 1178	
	caaagtccag gcccctctgc tgcagcgccc gcgctccag aggccctgcc agacacgcgc	60
	gaggttcgag gctgag	76

<210> 1179
 <211> 127
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1179
 agaatgatga aaaccgaggt tggaaaaggt tgtgaaacct tttaactctc cacagtggag 60
 tccattatatt cctctggcctt cctcaaattc atattcacag ggtcgttggc tgtgggttgc 120
 10 aattacc 127
 <210> 1180
 <211> 80
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1180
 atagcagagc aatcaccacc aagcctggaa taactgcaag ggctctgctg acatcttcct 60
 20 gaggtgcca ggaatgagg 80
 <210> 1181
 <211> 208
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1181
 gggtcaccac cacctccaca gcacagacag acactcagga gccagccagc caggtaagtt 60
 tagtcttttt gtcttttatt tcagggtccc gatccggtgg tggtgcaa at caaagaactg 120
 30 ctccctcagt gatgttgctt ttacttctag gcctgtacgg aagtgttact tctgctctaa 180
 aagctgcgga attgtacccg cggccgcg 208
 <210> 1182
 <211> 159
 <212> ДНК
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1182
 aagcttctgc cttctccctc ctgtgagttt ggtaagtcac tgactgtcta tgccctgggaa 60
 40 aggggtgggca ggagatgggg cagtgcagga aaagtggcac tatgaaccct gcagccctag 120
 acaattgtac taaccttctt ctctttcctc tcctgacag 159
 <210> 1183
 <211> 36
 <212> ДНК
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид

<400> 1183
 cgcgccctagc agtgtcccag ccgggttcgt gtcgcc 36
 <210> 1184
 <211> 141
 5 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1184
 10 acgccgcctg ggtcccagtc cccgtcccat ccccggcgg cctaggcagc gtttccagcc 60
 ccgagaactt tgttcttttt gtcccgcccc ctgcgcccaa ccgcctgcgc cgccttccgg 120
 cccgagttct ggagactcaa c 141
 <210> 1185
 <211> 110
 15 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1185
 20 gttggatgaa accttcctcc tactgcacag cccgcccccc tacagccccg gtcccccacgc 60
 ctagaagaca gcggaactaa gaaaagaaga ggcctgtgga cagaacaatc 110
 <210> 1186
 <211> 164
 <212> ДНК
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1186
 ggtggggcgg ggttgagtcg gaaccacaat agccaggcga agaaactaca actcccaggg 60
 30 cgtcccgag caggccaacg ggactacggg aagcagcggg cagcggcccc cgggagggcac 120
 ctcgagatc tgggtgcaaa agcccagggt taggaaccgt aggc 164
 <210> 1187
 <211> 127
 <212> ДНК
 35 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1187
 ggccaccgga attaaccctt cagggctggg ggccgcgcta tgccccgcc cctccccagc 60
 40 cccagacacg gaccccgag gagatgggtg ccccatccg cacactgtcc ttggccacc 120
 ggacatc 127
 <210> 1188
 <211> 341
 <212> ДНК
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1188

	tgggcaggaa ctgggcactg tgcccagggc atgcactgcc tccacgcagc aaccctcaga	60
	gtcctgagct gaaccaagaa ggaggagggg gtcgggcctc cgaggaaggc ctagccgctg	120
	ctgctgccag gaattccagg ttggaggggc ggcaacctcc tgccagcctt caggccactc	180
	tctgtgcct gccagaagag acagagcttg aggagagctt gaggagagca ggaaagcctc	240
5	ccccgttgcc cctctggatt cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc	300
	agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgac a	341
	<210> 1189	
	<211> 77	
	<212> ДНК	
10	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1189	
15	tccataaagt aggaaacact acacgattcc ataaagtagg aaacactaca tcactccata	60
	aagtaggaaa cactaca	77
	<210> 1190	
	<211> 88	
	<212> ДНК	
20	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1190	
25	tgaagatgg atttccaagg ttaattcatt ggaattgaaa attaacagag atctagagct	60
	gaattcctgc agccaggggg atcagcct	88
	<210> 1191	
	<211> 395	
	<212> ДНК	
30	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1191	
	taaaatacag catagcaaaa ctttaacctc caaatcaagc ctctacttga atccttttct	60
35	gagggatgaa taaggcatag gcatcagggg ctgttgccaa tgtgcattag ctgtttgcag	120
	cctcaccttc tttcatggag tttaagatat agtgtatttt cccaagggtt gaactagctc	180
	ttcatttctt tatgttttaa atgcactgac ctcccacatt cccttttttag taaaatattc	240
	agaaataatt taaatacatc attgcaatga aaataaatgt tttttattag gcagaatcca	300
	gatgctcaag gcccttcata atatccccca gtttagtagt tggacttagg gaacaaagga	360
40	acctttaata gaaattggac agcaagaaag cgagc	395
	<210> 1192	
	<211> 800	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
45	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1192	
	agtcaatatg ttcaccccaa aaaagctgtt tgtaacttg ccaacctcat tctaaaatgt	60

	atatagaagc ccaaaagaca ataacaaaaa tattcttgta gaacaaaatg ggaaagaatg	120
	ttccactaaa tatcaagatt tagagcaaag catgagatgt gtggggatag acagtgaggc	180
	tgataaaata gagtagagct cagaaacaga cccattgata tatgtaagtg acctatgaaa	240
	aaaatatggc attttacaat gggaaaatga tggctctttt cttttttaga aaaacaggga	300
5	aatatattta tatgtaaaaa ataaaaggga acccatatgt cataccatac acacaaaaaa	360
	attccagtga attataagtc taaatggaga aggcaaaact ttaaactctt tagaaaaata	420
	tatagaagca tgccatcaag acttcagtgt agagaaaaat ttcttatgac tcaaagtcct	480
	aaccacaaag aaaagattgt taattagatt gcatgaatat taagacttat ttttaaaatt	540
	aaaaaaccat taagaaaagt caggccatag aatgacagaa aatatttgca acaccccagt	600
10	aaagagaatt gtaatatgca gattataaaa agaagtctta caaatcagta aaaaataaaa	660
	ctagacaaaa atttgaacag atgaaagaga aactctaaat aatcattaca catgagaaac	720
	tcaatctcag aaatcagaga actatcattg catatacact aaattagaga aatattaaaa	780
	ggctaagtaa catctgtggc	800
	<210> 1193	
15	<211> 407	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
20	<400> 1193	
	aattatctct aaggcatgtg aactggctgt cttggttttt atctgtactt catctgctac	60
	ctctgtgacc tgaacatat ttataattcc attaagctgt gcatatgata gatttatcat	120
	atgtattttc cttaaaggat ttttgtaaga actaattgaa ttgataacctg taaagtcttt	180
	atcacactac ccaataaata ataaatctct ttgttcagct ctctgtttct ataaatatgt	240
25	accagtttta ttgttttttag tggtagtgat tttattctct ttctatatat atacacacac	300
	atgtgtgcat tcataaatat atacaatttt tatgaataaa aaattattag caatcaatat	360
	tgaaaaccac tgatttttgt ttatgtgagc aaacagcaga ttaaaag	407
	<210> 1194	
	<211> 186	
30	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1194	
35	catcacattt aaaagcatct cagcctacca tgagaataag agaaagaaaa tgaagatcaa	60
	aagcttattc atctgttttt ctttttcgtt ggtgtaaagc caacaccctg tctaaaaaac	120
	ataaatctct ttaatcatth tgccctcttt ctctgtgctt caattaataa aaaaaggaaa	180
	gaatct	186
	<210> 1195	
40	<211> 395	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
45	<400> 1195	
	taaaatacag catagcaaaa ctttaacctc caaatcaagc ctctacttga atccttttct	60
	gagggatgaa taaggcatag gcatcagggg ctgttgccaa tgtgcattag ctgtttgcag	120
	cctcaccttc tttcatggag tttaagatat agtgtatttt cccaagggtt gaactagctc	180

	ttcattttctt tatgttttaa atgcactgac ctccacacatt cccttttttag taaaatattc	240
	agaaataatt taaatacatc attgcaatga aaataaatgt tttttattag gcagaatcca	300
	gatgctcaag gcccttcata atatccccca gtttagtagt tggacttagg gaacaaagga	360
	acctttaata gaaattggac agcaagaaaag ccagc	395
5	<210> 1196	
	<211> 580	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
10	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1196	
	gagcatctta ccgccattta ttcccatatt tgttctgttt ttcttgattt gggtatacat	60
	ttaaatgtta ataaaaacaaa atgggtggggc aatcattttac atttttaggg atatgtaatt	120
	actagtccag gtgtattgcc acaagacaaa catgttaaga aactttcccg ttattttacgc	180
15	tctgttcctg ttaatcaacc tctggattac aaaatttgtg aaagattgac tgatattctt	240
	aactatgttg ctcccttttac gctgtgtgga tatgctgctt tatagcctct gtatctagct	300
	attgcttccc gtacggcttt cgttttctcc tccttgata aatcctgggt gctgtctctt	360
	ttagaggagt tgtggcccgt tgtccgtcaa cgtggcgtgg tgtgctctgt gtttgctgac	420
	gcaacccccca ctggctgggg cattgccacc acctgtcaac tcctttctgg gactttcgtc	480
20	ttccccctcc cgatcgccac ggcagaactc atcgccgcct gccttgcccg ctgctggaca	540
	ggggctagggt tgctgggcac tgataattcc gtggtgttgt	580
	<210> 1197	
	<211> 64	
	<212> ДНК	
25	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид	
	<400> 1197	
30	ccctgccccg gacctgccct cccgccaggt gcacccacct gcaataaatg cagcgaagcc	60
	ggga	64
	<210> 1198	
	<211> 247	
	<212> ДНК	
35	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид	
	<400> 1198	
	gataatcaac ctctggatta caaaatttgt gaaagattga ctggatttct taactatgtt	60
40	gctcctttta cgctatgttg atacgctgct ttaatgcctt tgtatcatgc tattgcttcc	120
	cgataggctt tcattttctc ctccctgtat aaatcctgggt tagttcttgc cacggcgga	180
	ctcatcgccg cctgccttgc ccgctgctgg acaggggctc ggctgttggg cactgacaat	240
	tccgtgg	247
	<210> 1199	
45	<211> 144	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1199
 aaatacatca ttgcaatgaa aataaatggt ttttattagg cagaatccag atgctcaagg 60
 cccttcataa tatccccag tttagtaggt ggacttaggg aacaaaggaa cctttaatag 120
 5 aaattggaca gsaagaaagc gagg 144
 <210> 1200
 <211> 62
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1200
 gagcatctta ccgccattta ttcccatatt tgttctgttt ttcttgattt gggtatacat 60
 15 tt 62
 <210> 1201
 <211> 49
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 20 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1201
 aataaaagat ctttatcttc attagatctg tgtgttggtt ttttgtgtg 49
 25 <210> 1202
 <211> 54
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1202
 gcggccgcaa taaaagatca gagctctaga gatctgtgtg ttgggttttt gtgt 54
 <210> 1203
 35 <211> 74
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 40 олигонуклеотид
 <400> 1203
 ggatccaata aaatatcttt attttcatta catctgtgtg ttgggttttt gtgtgttttc 60
 ctgtaacgat cggg 74
 <210> 1204
 45 <211> 143
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1204
 ctcgatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt atttgtaacc attataagct 60
 gcaataaaca agttaacaac aacaattgca ttcattttat gtttcagggt cagggggagg 120
 5 tgtgggagggt tttttaaaact agt 143
 <210> 1205
 <211> 228
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1205
 ctactgtgcc ttctagttgc cagccatctg ttgtttgccc ctcccccttg ccttccttga 60
 ccctggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcacatt 120
 15 gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtgggggtggg gcaggacagc aagggggagg 180
 attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcagtggg ctctatgg 228
 <210> 1206
 <211> 222
 <212> ДНК
 20 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1206
 cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa 60
 25 aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca 120
 ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggagatgt 180
 gggagggtttt ttaaagcaag taaaacctct acaaatgtgg ta 222
 <210> 1207
 <211> 226
 30 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1207
 35 ccagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa 60
 aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc 120
 aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt ttcaggttca gggggagggtg 180
 tgggagggttt tttaaagcaa gtaaaacctc taaaaatgtg gtatgg 226
 <210> 1208
 40 <211> 129
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 45 <400> 1208
 gttaacaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60
 aaaaaaaaaa tgcattcccc ccccccccc ccccccccc cccccaaaag gctcttttca 120
 gagccacca 129

<210> 1209
 <211> 232
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 5 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1209
 gcggccgcgg ggatccagac atgataagat acattgatga gtttggacaa accacaacta 60
 gaatgcagtg aaaaaaatgc tttattttgtg aaattttgtga tgctattgct ttattttgtaa 120
 10 ccattataag ctgcaataaaa caagttaaca acaacaattg cattcatttt atgtttcagg 180
 ttcaggggga ggtgtgggag gtttttttagt cgaccatgct ggggagagat ct 232
 <210> 1210
 <211> 135
 <212> ДНК
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1210
 gatccagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa ccacaactag aatgcagtga 60
 20 aaaaaatgct ttattttgtga aattttgtgat gctattgctt tattttgtaac cattataagc 120
 tgcaataaac aagtt 135
 <210> 1211
 <211> 49
 <212> ДНК
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический
 олигонуклеотид
 <400> 1211
 30 cggcaataaa aagacagaat aaaacgcacg ggtgttgggt cgtttggtc 49
 <210> 1212
 <211> 226
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 35 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1212
 ccataccasa tttgtagagg ttttacttgc tttaaaaaac ctcccacacc tccccctgaa 60
 cctgaaacat aaaatgaatg caattgttgt tgtaacttg tttattgcag cttataatgg 120
 40 ttacaaataa agcaatagca tcacaaatth cacaaataaa gcattttttt cactgcattc 180
 tagttgtggg ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gtctgg 226
 <210> 1213
 <211> 416
 <212> ДНК
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид
 <400> 1213

	catcacat	ttt	aaaagcatct	cagcctacca	tgagaataag	agaaagaaaa	tgaagatcaa	60
	aagcttattc	atctgttttt	cttttttcgtt	ggtgtaaagc	caacaccctg	tctaaaaaac		120
	ataaat	tttct	ttaatcattt	tgctctttt	ctctgtgctt	caattaataa	aaaatggaaa	180
	gaatctaata	gagtggtaca	gcactgttat	ttttcaaaga	tgtgttgcta	tcctgaaaat		240
5	tctgtaggtt	ctgtggaagt	tccagtgttc	tctcttattc	cacttcggta	gaggatttct		300
	agtttctt	gtg	gggctaatta	aataaatcat	taatactctt	ctaagttatg	gattataaac	360
	attcaaaata	atattttgac	attatgataa	ttctgaataa	aagaacaaaa	accatg		416
	<210> 1214							
	<211> 415							
10	<212> ДНК							
	<213> Искусственная последовательность							
	<220>							
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид							
	<400> 1214							
15	atcacattta	aaagcatctc	agcctaccat	gagaataaga	gaaagaaaat	gaagatcaaa		60
	agcttattca	tctgtttttc	ttttttcgtt	gtgtaaagcc	aacaccctgt	ctaaaaaaca		120
	taaatttctt	taatcatttt	gcctcttttc	tctgtgcttc	aattaataaa	aatggaaaag		180
	aatctaatag	agtggtagac	caactgttat	tttcaaagat	gtgttgctat	cctgaaaatt		240
	ctgtaggttc	tgtggaagtt	ccagtgttct	ctcttattcc	acttcggtag	aggatttcta		300
20	gtttcttgtg	ggctaattaa	ataaatcatt	aatactcttc	taagttatgg	attataaaca		360
	ttcaaaataa	tattttgaca	ttatgataat	tctgaataaa	agaacaaaaa	ccatg		415
	<210> 1215							
	<211> 122							
	<212> ДНК							
25	<213> Искусственная последовательность							
	<220>							
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид							
	<400> 1215							
	taagatacat	tgatgagttt	ggacaaacca	saactagaat	gcagtgaaaa	aatgcttta		60
30	tttgtgaaat	ttgtgatgct	attgctttat	ttgtaaccat	tataagctgc	aataaacaag		120
	tt							122
	<210> 1216							
	<211> 133							
	<212> ДНК							
35	<213> Искусственная последовательность							
	<220>							
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид							
	<400> 1216							
	tgctttat	ttt	gtgaaatttg	tgatgctatt	gctttatttg	taaccattat	aagctgcaat	60
40	aaacaagtta	acaacaaca	ttgcattcat	tttatgtttc	aggttcaggg	ggaggtgtgg		120
	gaggtttttt aaa							133
	<210> 1217							
	<211> 64							
	<212> ДНК							
45	<213> Искусственная последовательность							
	<220>							
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический олигонуклеотид							

<400> 1217
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60
 aaaa 64
 <210> 1218
 5 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 10 <400> 1218
 Tyr Val Ala Asp
 1
 <210> 1219
 <211> 4
 15 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <400> 1219
 20 Tyr Val His Asp
 1
 <210> 1220
 <211> 4
 <212> БЕЛОК
 25 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <400> 1220
 Trp Glu His Asp
 30 1

(57) Формула изобретения

1. Способ ингибирования иммунного ответа, при котором по меньшей мере один трансген экспрессируется в клетке, отличающийся тем, что указанный способ включает:

35 введение в указанную клетку по меньшей мере одного ингибитора иммунного ответа, причем ингибитор иммунного ответа представляет собой ингибитор Toll-подобного рецептора (TLR), ингибитор инфламмасомы NLRP3, ингибитор инфламмасомы AIM2, ингибитор каспазы-1, или ингибитор цикло-ГМФ-АМФ-синтазы (сGAS); и

40 невирусного бескапсидного ДНК-вектора с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-вектор), причем указанный зкДНК-вектор содержит указанный по меньшей мере один трансген, расположенный между двумя фланкирующими инвертированными концевыми повторами (ITR).

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный иммунный ответ представляет собой врожденный иммунный ответ.

45 3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунного ответа представляет собой ингибитор врожденного иммунного ответа.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор дополнительно кодирует указанный по меньшей мере один ингибитор иммунного

ответа.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунного ответа вводят отдельно, в разных составах, от указанного зкДНК-вектора.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунного ответа вводят в одно и то же время, что и указанный зкДНК-вектор.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунного ответа вводят до введения указанного зкДНК-вектора.

8. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунного ответа вводят после введения указанного зкДНК-вектора.

9. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунного ответа и указанный зкДНК-вектор вводят в одно и то же время в одном составе.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор TLR представляет собой ингибитор TLR9.

11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор TLR представляет собой рапамицин или аналог рапамицина.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор инфламماسомы AIM2, представляет собой A151 из SEQ ID NO: 602 или его вариант, который ингибирует инфламмасому AIM2 или каспазу-1.

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор инфламماسомы NLRP3, ингибитор инфламماسомы AIM2, или ингибитор каспазы-1, представляет собой миРНК, специфичную в отношении инфламماسомы NLRP3, инфламماسомы AIM2, или каспазы-1, соответственно.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор инфламماسомы NLRP3, ингибитор инфламماسомы AIM2, или ингибитор каспазы-1, представляет собой кРНК, специфичную в отношении инфламماسомы NLRP3, инфламмасомы AIM2 или каспазы-1, соответственно.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор инфламмасомы NLRP3, ингибитор инфламмасомы AIM2, или ингибитор каспазы-1, представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает инфламмасому NLRP3, инфламмасому AIM2 или каспазу-1, соответственно.

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор инфламмасомы NLRP3 выбран из группы, состоящей из: MCC950, 16673-34-0, Bay11-7082, глибенкламида и изоликвиригенина.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор инфламмасомы AIM2 выбран из группы, состоящей из: A151 (SEQ ID NO: 602), miR-223 и моноклонального антитела к ASC человека.

18. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор каспазы-1 выбран из группы, состоящей из: белнаказана, шиконина, ацетилшиконина, пралнаказана, Z-VAD-FMK, Z-WEHD-FMK; Ac-YVAD-cmk, Ac-YVAD-CHO и партенолида.

19. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор cGAS представляет собой белок ORF52 герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, из SEQ ID NO: 882 или его вариант, который ингибирует cGAS, или ортолог ORF52 гаммагерпесвируса.

20. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор cGAS представляет собой цитоплазматическую изоформу связанного с латентностью ядерного антигена (LANA) герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, из SEQ ID NO: 883.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанная цитоплазматическая изоформа

LANA герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, представляет собой LANAD161 SEQ ID NO: 884.

22. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор cGAS представляет собой миРНК, специфичную в отношении cGAS.

5 23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанная миРНК, специфичная в отношении cGAS, выбрана из группы, состоящей из miR-25 SEQ ID NO: 885 и miR-93 SEQ ID NO: 886.

24. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор cGAS представляет собой киРНК, специфичную в отношении cGAS.

10 25. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор cGAS представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает cGAS.

26. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор cGAS представляет собой противомаларийный препарат.

15 27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что указанный противомаларийный препарат представляет собой противомаларийный препарат на основе аминохинолина или аминоакридина.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанный противомаларийный препарат выбран из группы, состоящей из хинакрин (QC), 9-амино-6-хлор-2-метоксиакридина (AMCA), гидроксихлорохина (HCQ) и хлорохина (CQ).

20 29. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор cGAS представляет собой низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанное низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS, выбрано из группы, состоящей
25 из RU166365, RU281332, RU320521, RU320519, RU320461, RU320462, RU320520, RU320467, и RU320582.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS, представляет собой RU320521.

30 32. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанное низкомолекулярное соединение, которое связывается с каталитическим карманом cGAS, представляет собой PF-06928215.

33. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный ингибитор TLR9 представляет собой олигонуклеотид, ингибирующий TLR9.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанная олигонуклеотидная последовательность, ингибирующая TLR9, имеет один или более из следующих
35 признаков (i) три последовательных нуклеотида G на 3'-конце; (ii) триплет CC(T) на 5'-конце; и (iii) расстояние между тремя последовательными нуклеотидами G на 3'-конце и триплетом CC(T) на 5'-конце составляет 3-5 нуклеотидов в длину.

35. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанная олигонуклеотидная последовательность, ингибирующая TLR9, содержит последовательность TTAGGGn
40 SEQ ID NO: 888.

36. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанная олигонуклеотидная последовательность, ингибирующая TLR9, выбрана из группы, состоящей из ODN-2088 TCCTGGCGGGGAAGT, SEQ ID NO: 889, ODN-2114 TCCTGGAGGGGAAGT, SEQ ID NO: 890, poly-G GGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG, SEQ ID NO: 891, ODN-A151
45 TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG, SEQ ID NO: 892, G-ODN CTCC-TATTGGGGGTTTCCTAT, SEQ ID NO: 893, IRS-869 TCCTGGAGGGGGTTGT, SEQ ID NO: 894, INH-1 CCTGGATGGGAATTCCTATCCAGG, SEQ ID NO: 895, INH-4 TTCCCATCCAGGCCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 896, IRS-661 TGCTTGCAAGCTT-

GCAAGCA, SEQ ID NO: 897, 4024 TCCTGGATGGGAAGT, SEQ ID NO: 898, 4084F CCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 899, INH-13 CTTACCGCTGCACCTGGATGGGAA, SEQ ID NO: 900, INH-18 CCTGGATGGGAACCTTACCGCTGCA, SEQ ID NO: 901, и IRS-954 TGCTCCTGGAGGGGTTGT, SEQ ID NO: 902, и AS1411 GGTGGTGGTGGTGTGGTGGTGGTGG, SEQ ID NO: 903.

37. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный ингибитор TLR9 представляет собой миРНК, специфичную в отношении TLR9.

38. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный ингибитор TLR9 представляет собой киРНК, специфичную в отношении TLR9.

39. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный ингибитор TLR9 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает TLR9.

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген функционально расположен между двумя фланкирующими инвертированными концевыми повторами дикого типа (WT-ITR).

41. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген расположен между двумя фланкирующими мутантными инвертированными концевыми повторами (мутантные ITR).

42. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген расположен между двумя фланкирующими инвертированными концевыми повторами, причем один фланкирующий ITR представляет собой WT-ITR, и один фланкирующий ITR представляет собой мутантный ITR.

43. Способ по любому из пп. 1-42, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR происходят из вируса, выбранного из группы, состоящей из парвовируса, депендоввируса и аденоассоциированного вируса (AAB).

44. Способ по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что указанные фланкирующие ITR являются симметричными или асимметричными ITR.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанные фланкирующие ITR являются симметричными или по существу симметричными ITR.

46. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанные фланкирующие ITR являются асимметричными ITR.

47. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что один из указанных фланкирующих ITR представляет собой ITR дикого типа, или оба из указанных фланкирующих ITR представляют собой ITR дикого типа.

48. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что указанные фланкирующие ITR происходят из разных вирусных серотипов.

49. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что по меньшей мере один из указанных фланкирующих ITR изменен относительно последовательности ITR AAB дикого типа путем делеции, добавления и/или замены, что влияет на общую трехмерную конформацию указанного ITR.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR происходят из серотипа AAB, выбранного из группы, состоящей из AAB1, AAB2, AAB3, AAB4, AAB5, AAB6, AAB7, AAB8, AAB9, AAB10, AAB11 и AAB12.

51. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что один или оба из указанных ITR являются синтетическими.

52. Способ по п. 50 или 51, отличающийся тем, что один из указанных фланкирующих ITR не относится к ITR дикого типа, или оба из указанных фланкирующих ITR не относятся к ITR дикого типа.

53. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицированы путем делеции, вставки и/или замены по меньшей мере в одной из областей ITR, выбранных из группы, состоящей из A, A', B, B', C, C', D и D' областей.

5 54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что указанная делеция, вставка и/или замена приводит к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями A, A', B, B', C и/или C'.

55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицированы путем делеции, вставки и/или замены, что приводит к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями B и B'.

56. Способ по п. 53, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицированы путем делеции, вставки и/или замены, что приводит к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями C и C'.

57. Способ по п. 53, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицированы путем делеции, вставки и/или замены, что приводит к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями B и B', и/или всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями C и C'.

58. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR содержат одну структуру «стебель-петля» в области, которая, в ITR дикого типа, содержит первую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями B и B', и вторую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями C и C'.

59. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR содержат один стебель и две петли в области, которая, в ITR дикого типа, содержит первую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями B и B', и вторую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями C и C'.

60. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR содержат один стебель и одну петлю в области, которая, в ITR дикого типа, содержит первую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями B и B', и вторую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями C и C'.

61. Способ по любому из пп. 1-60, отличающийся тем, что оба фланкирующих ITR изменяют так, что это приводит к общей трехмерной симметрии, когда указанные ITR инвертированы друг относительно друга.

62. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит по меньшей мере один регуляторный переключатель.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один регуляторный переключатель выбран из группы, состоящей из бинарного регуляторного переключателя, низкомолекулярного регуляторного переключателя, регуляторного переключателя «с кодом доступа», регуляторного переключателя на основе нуклеиновой кислоты, посттранскрипционного регуляторного переключателя, контролируемого излучением или контролируемого ультразвуком регуляторного переключателя, опосредуемого гипоксией регуляторного переключателя, регуляторного переключателя воспалительного ответа, активируемого сдвигом регуляторного переключателя и

аварийного выключателя («kill switch»).

64. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор и/или ингибитор иммунного ответа инкапсулированы.

65. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор и/или ингибитор иммунного ответа находятся в наноносителе.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что указанный наноноситель содержит липидную наночастицу (ЛНЧ).

67. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная зкДНК при расщеплении рестрикционным ферментом, имеющим один сайт распознавания на указанном зкДНК-векторе, и анализе на неденатурирующем геле, демонстрирует присутствие характерных полос линейной и непрерывной ДНК по сравнению с контрольной линейной и прерывистой ДНК.

68. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит по меньшей мере один промотор, связанный с указанным по меньшей мере одним трансгеном.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что указанный промотор выбран из группы, состоящей из промотора CAG, промотора НААТ, промотора EF1- α человека или его фрагмента и промотора EF1- α крысы.

70. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор дополнительно содержит энхансер, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1147-1160.

71. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит последовательность 5'-нетранслируемой области (UTR) и/или интрона, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1161-1188.

72. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит 3'-UTR, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8 и 1189-1200.

73. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит по меньшей мере одну последовательность поли (А), содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9 и 1201-1216.

74. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что увеличение количества указанного зкДНК-вектора, который вводят в клетку, повышает экспрессию указанного по меньшей мере одного трансгена в указанной клетке.

75. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген кодирует терапевтический трансген, и при этом целевой уровень экспрессии указанного трансгена представляет собой терапевтически эффективное количество.

76. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген, при его транскрипции или трансляции, модифицирует аномальное количество эндогенного белка у субъекта.

77. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген, при его транскрипции или трансляции, модифицирует аномальную функцию или активность эндогенного белка или пути у субъекта.

78. Способ по п. 76 или 77, отличающийся тем, что указанный субъект представляет

собой пациента-человека, нуждающегося в лечении.

79. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген кодирует или содержит нуклеотидную молекулу, выбранную из группы, состоящей из РНКи, киРНК, миРНК, днкРНК и антисмыслового олиго- или полинуклеотида.

80. Способ по любому из пп. 1-79, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген кодирует белок.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что указанный белок представляет собой маркерный белок.

82. Способ по любому из пп. 1-79, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген кодирует агонист или антагонист эндогенного белка или пути, ассоциированного с указанным заболеванием или нарушением.

83. Способ по любому из пп. 1-79, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один трансген кодирует антитело.

84. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение дополнительного ингибитора иммунного ответа.

85. Способ по любому из пп. 1-84, отличающийся тем, что указанный зкДНК-вектор получен способом, включающим этапы: (а) инкубации популяции клеток насекомых, несущих экспрессионную конструкцию зкДНК, в присутствии по меньшей мере одного белка Rep, при этом указанная экспрессионная конструкция зкДНК кодирует указанный зкДНК-вектор в эффективных условиях и на протяжении времени, достаточного для того чтобы индуцировать продуцирование указанного зкДНК-вектора в указанных клетках насекомых; и (б) выделения указанного зкДНК-вектора из указанных клеток насекомых.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанная экспрессионная конструкция зкДНК выбрана из группы, состоящей из зкДНК-плазмиды, зкДНК-бакмиды и зкДНК-бакуловируса.

87. Способ п. 85, отличающийся тем, что указанные клетки насекомых экспрессируют по меньшей мере один белок Rep.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один белок Rep происходит из вируса, выбранного из группы, состоящей из парвовируса, депендовруса и аденоассоциированного вируса (ААВ).

89. Способ по п. 88, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один белок Rep происходит из серотипа ААВ, выбранного из группы, состоящей из ААВ1, ААВ2, ААВ3, ААВ4, ААВ5, ААВ6, ААВ7, ААВ8, ААВ9, ААВ10, ААВ11 и ААВ12.

90. Композиция для ингибирования иммунного ответа, содержащая по меньшей мере один ингибитор иммунного ответа, причем ингибитор иммунного ответа представляет собой ингибитор Toll-подобного рецептора (TLR), ингибитор инфламмасомы NLRP3, ингибитор инфламмасомы AIM2, ингибитор каспазы-1, или ингибитор цикло-ГМФ-АМФ-синтазы (сGAS); и

невирусный бескапсидный ДНК-вектор с ковалентно замкнутыми концами (зкДНК-вектор), где указанный зкДНК-вектор содержит по меньшей мере один трансген, расположенный между двумя фланкирующими инвертированными концевыми повторами (ITR).

91. Композиция по п. 90, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор дополнительно кодирует указанный по меньшей мере один ингибитор иммунного ответа.

92. Композиция по п. 90 или 91, отличающаяся тем, что указанный иммунный ответ

представляет собой врожденный иммунный ответ.

93. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что указанный по меньшей мере один трансген расположен между двумя фланкирующими инвертированными концевыми повторами дикого типа (WT-ITR).

5 94. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что указанный по меньшей мере один трансген расположен между двумя фланкирующими мутантными инвертированными концевыми повторами (мутантными ITR).

95. Композиция по п.90 или 92, отличающаяся тем, что указанный по меньшей мере один трансген расположен между двумя фланкирующими инвертированными концевыми 10 повторами (ITR), причем один их фланкирующих ITR представляет собой WT-ITR и другой фланкирующий ITR представляет собой мутантный ITR.

96. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR происходят из вируса, выбранного из группы, состоящей из парвовируса, депендовруса и аденоассоциированного вируса (AAB).

15 97. Композиция по п. 96, отличающаяся тем, что указанные фланкирующие ITR являются симметричными или асимметричными ITR.

98. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что оба из указанных ITR являются ITR дикого типа.

99. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что указанные фланкирующие 20 ITR происходят из разных вирусных серотипов.

100. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из указанных фланкирующих ITR изменен относительно последовательности ITR AAB дикого типа путем делеции, добавления и/или замены, что влияет на общую трехмерную конформацию указанного ITR.

25 101. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных ITR происходят из серотипа AAB, выбранного из группы, состоящей из AAB1, AAB2, AAB3, AAB4, AAB5, AAB6, AAB7, AAB8, AAB9, AAB10, AAB11 и AAB12.

102. Композиция по любому из пп. 90 или 92-101, отличающаяся тем, что один или более из указанных фланкирующих ITR являются синтетическими.

30 103. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что оба из указанных фланкирующих ITR не являются ITR дикого типа.

104. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицируют путем делеции, вставки и/или замены по меньшей мере в одной из областей ITR, выбранных из группы, состоящей из областей A, A', B, 35 B', C, C', D и D'.

105. Композиция по п. 104, отличающаяся тем, что указанная делеция, вставка и/или замена приводит к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями A, A', B, B', C и/или C'.

40 106. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицированы путем делеции, вставки и/или замены, что приводит к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями B и B'.

107. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицированы путем делеции, вставки и/или замены, что приводит 45 к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями C и C'.

108. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR модифицированы путем делеции, вставки и/или замены, что приводит

к удалению всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями В и В', и/или всей или части структуры «стебель-петля», образуемой указанными областями С и С'.

109. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR содержат одну структуру «стебель-петля» в области, которая, в ITR дикого типа, содержит первую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями В и В', и вторую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями С и С'.

110. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR содержат один стебель и две петли в области, которая, в ITR дикого типа, содержит первую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями В и В', и вторую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями С и С'.

111. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что один или оба из указанных фланкирующих ITR содержат один стебель и одну петлю в области, которая, в ITR дикого типа, содержит первую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями В и В', и вторую структуру «стебель-петля», образуемую указанными областями С и С'.

112. Композиция по п. 90 или 92, отличающаяся тем, что оба фланкирующих ITR изменяют так, что это приводит к общей трехмерной симметрии, когда указанные ITR инвертированы друг относительно друга.

113. Композиция по любому из пп. 90 и 92-112, отличающаяся тем, что указанные фланкирующие ITR основаны на последовательностях из вируса, выбранного из группы, состоящей из парвовируса, депендовируса и аденоассоциированного вируса (ААВ).

114. Композиция по любому из пп. 90 и 92-113, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор включает по меньшей мере один регуляторный переключатель.

115. Композиция по п. 114, отличающаяся тем, что по меньшей мере один регуляторный переключатель выбран из группы, состоящей из бинарного регуляторного переключателя, низкомолекулярного регуляторного переключателя, регуляторного переключателя «с кодом доступа», регуляторного переключателя на основе нуклеиновой кислоты, посттранскрипционного регуляторного переключателя, контролируемого излучением или контролируемого ультразвуком регуляторного переключателя, опосредуемого гипоксией регуляторного переключателя, регуляторного переключателя воспалительного ответа, активируемого сдвигом регуляторного переключателя и аварийного выключателя.

116. Композиция по любому из пп. 90 и 92-115, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор инкапсулирован.

117. Композиция по любому из пп. 90 и 92-116, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор находится в наноносителе.

118. Композиция по п. 117, отличающаяся тем, что указанный наноноситель содержит липидную наночастицу (ЛНЧ).

119. Композиция по любому из пп. 90 и 92-118, отличающаяся тем, что указанная зкДНК при расщеплении рестрикционным ферментом, имеющим один сайт распознавания на указанном зкДНК-векторе, и при анализе на неденатурирующем геле, демонстрирует присутствие характерных полос линейной и непрерывной ДНК по сравнению с контрольной линейной и прерывистой ДНК.

120. Композиция по любому из пп. 90 и 92-119, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит энхансер, содержащий последовательность нуклеиновой

кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1147-1160.

121. Композиция по любому из пп. 90 и 92-120, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит последовательность 5'-UTR и/или интрона, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1161-1188.

122. Композиция по любому из пп. 90 и 92-121, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит 3'-UTR, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8 и 1189- 1200.

123. Композиция по любому из пп. 90 и 92-122, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит по меньшей мере одну последовательность поли(А), содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9 и 1201-1216.

124. Композиция по любому из пп. 90 и 92-123, отличающаяся тем, что указанный зкДНК-вектор содержит по меньшей мере один промотор, связанный с указанным по меньшей мере одним трансгеном.

125. Композиция по любому из пп. 90 и 92-124, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из фланкирующих ITR содержит функциональный сайт концевой разрешения и сайт связывания Rep, и при этом один из указанных фланкирующих ITR содержит делецию, вставку и/или замену относительно другого фланкирующего ITR.

126. Композиция по любому из пп. 90 и 92-125, отличающаяся тем, что указанный по меньшей мере один трансген оптимизирован по кодонам для экспрессии в эукариотической клетке.

127. Композиция по любому из пп. 90 и 92-126, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

128. Композиция по п. 90, отличающаяся тем, что указанный ингибитор TLR представляет собой ингибитор TLR9.

129. Композиция по п. 90, отличающаяся тем, что указанный ингибитор TLR представляет собой рапамицин или аналог рапамицина.

130. Способ экспрессии ингибитора иммунного ответа в клетке, отличающийся тем, что указанный способ включает приведение указанной клетки в контакт с композицией по любому из пп. 90 и 92-129.

131. Способ по п. 130, отличающийся тем, что указанная клетка находится в условиях *in vitro* или *in vivo*.

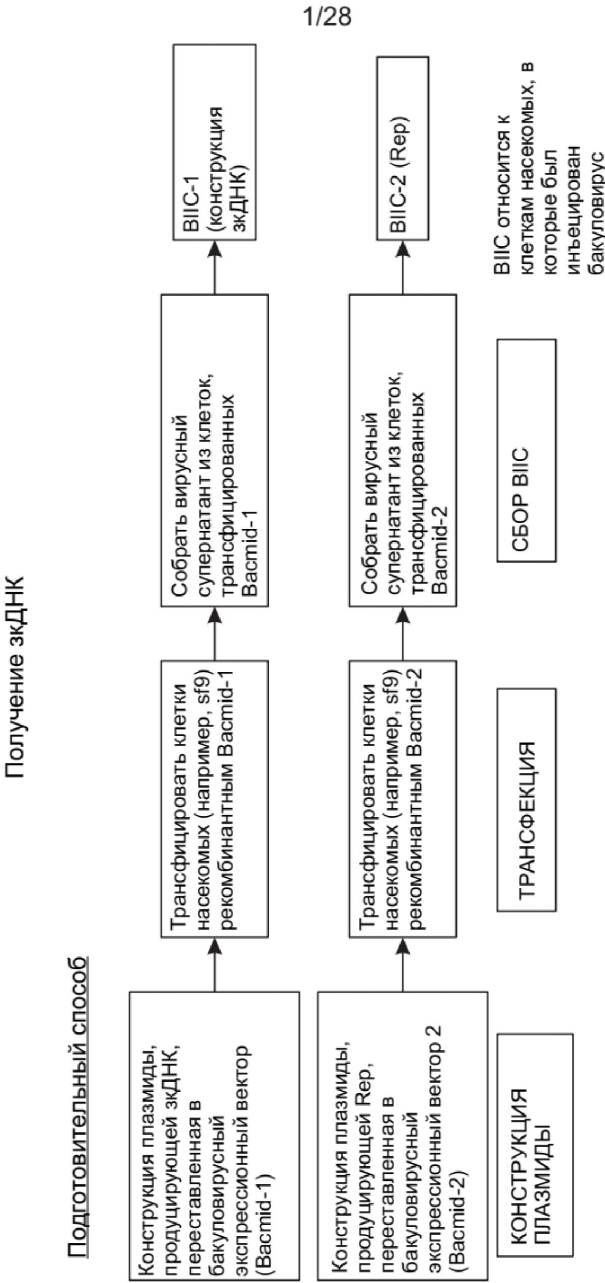
132. Фармацевтическая композиция для ингибирования иммунного ответа, при котором трансген экспрессируется в клетке, содержащая композицию по любому из пп. 90 и 92-129.

133. Фармацевтическая композиция по п. 132, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунного ответа представляет собой ингибитор врожденного иммунного ответа.

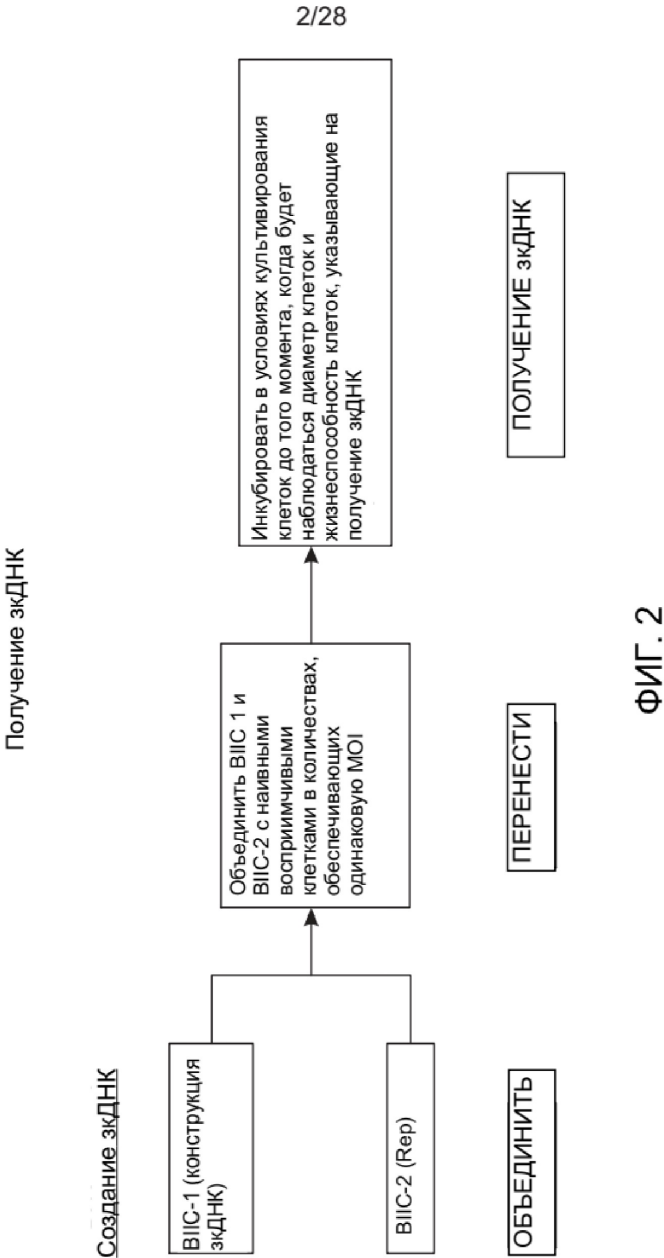
134. Фармацевтическая композиция по п. 133, отличающаяся тем, что указанный ингибитор врожденного иммунного ответа изготовлен отдельно от указанного зкДНК-вектора.

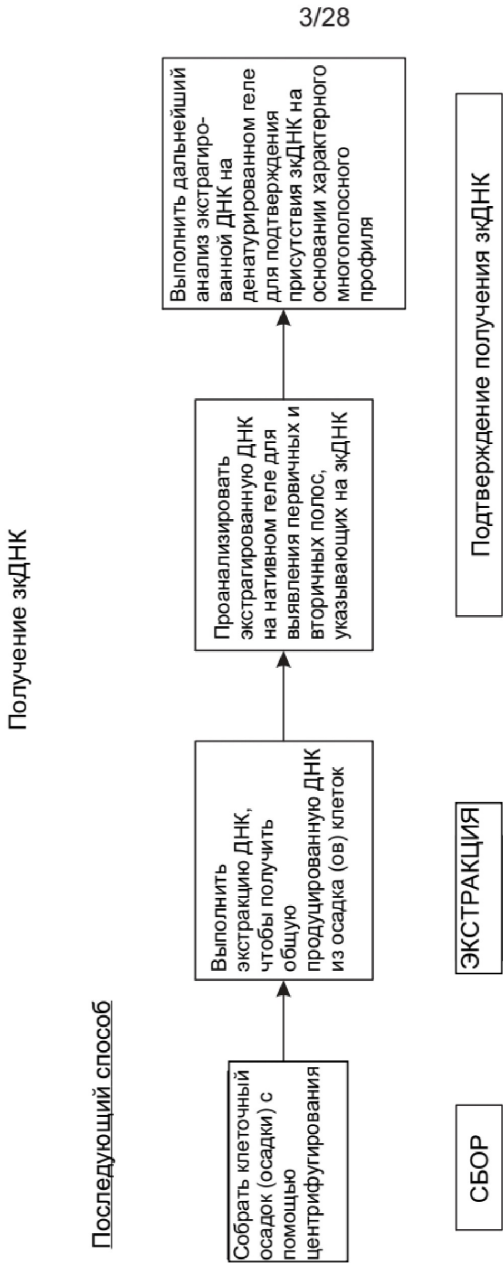
135. Клетка для экспрессии ингибитора иммунного ответа, содержащая композицию по любому из пп. 90 и 92-129.

136. Набор для ингибирования иммунного ответа, при котором по меньшей мере один трансген экспрессируется в клетке, содержащий композицию по любому из пп. 90 и 92-129, фармацевтическую композицию по любому из пп. 132-134 или клетку по п. 135, и фармацевтически приемлемый носитель.



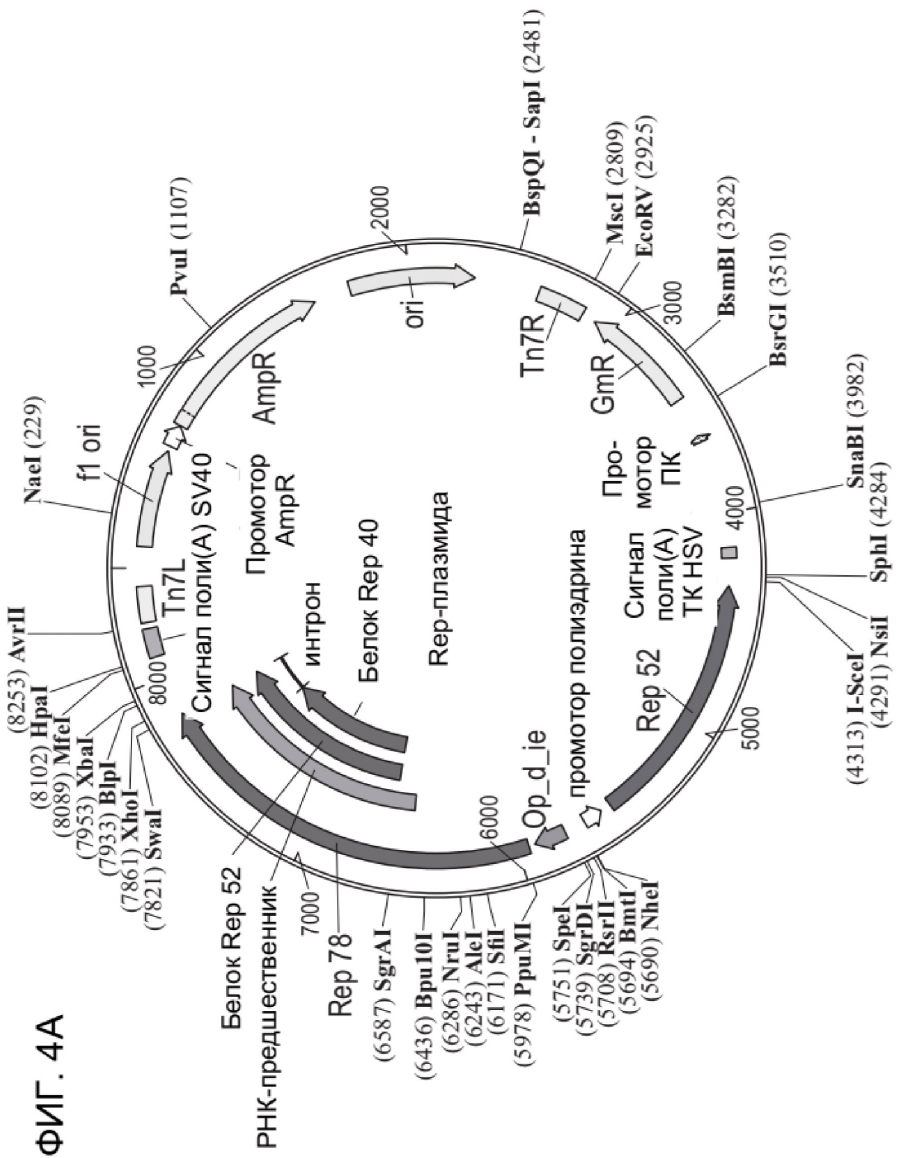
ФИГ. 1



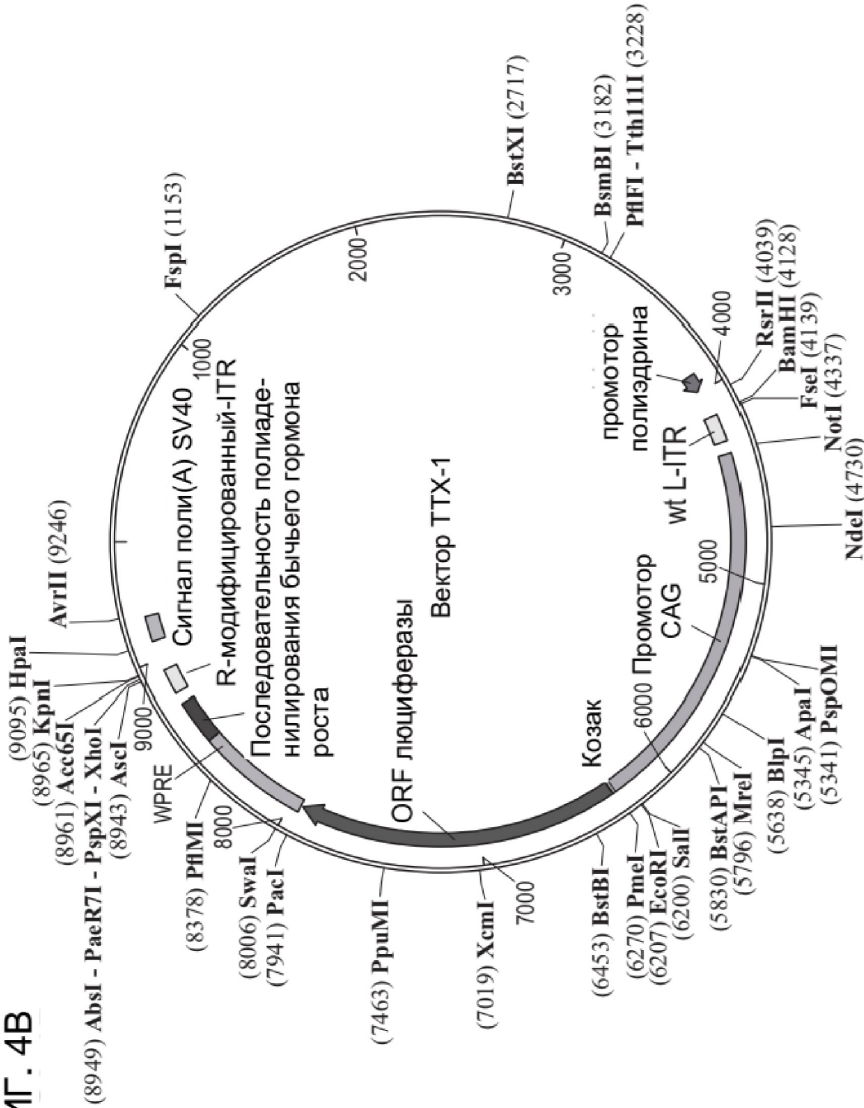


ФИГ. 3

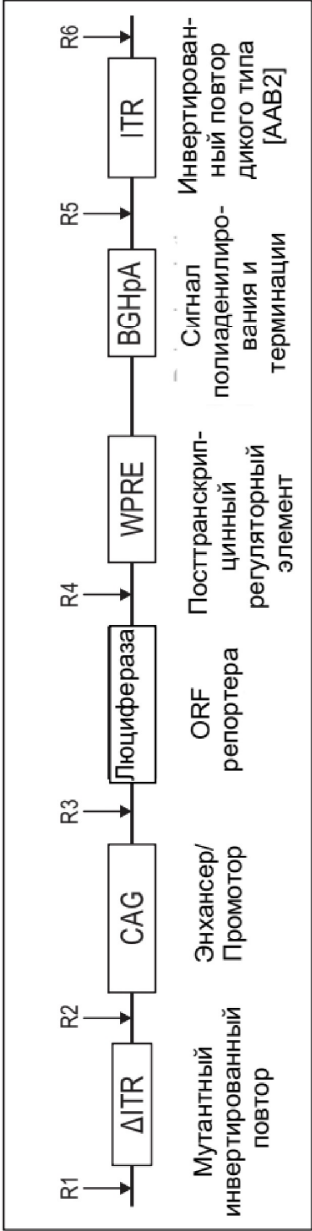
4/28



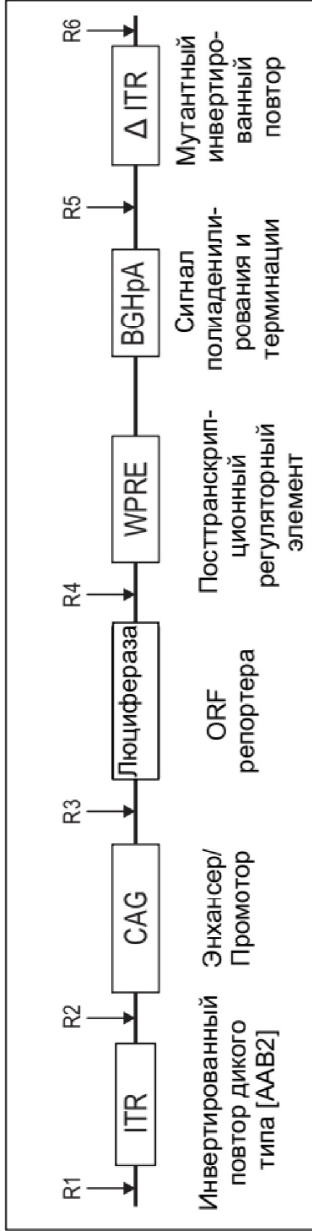
ФИГ. 4В

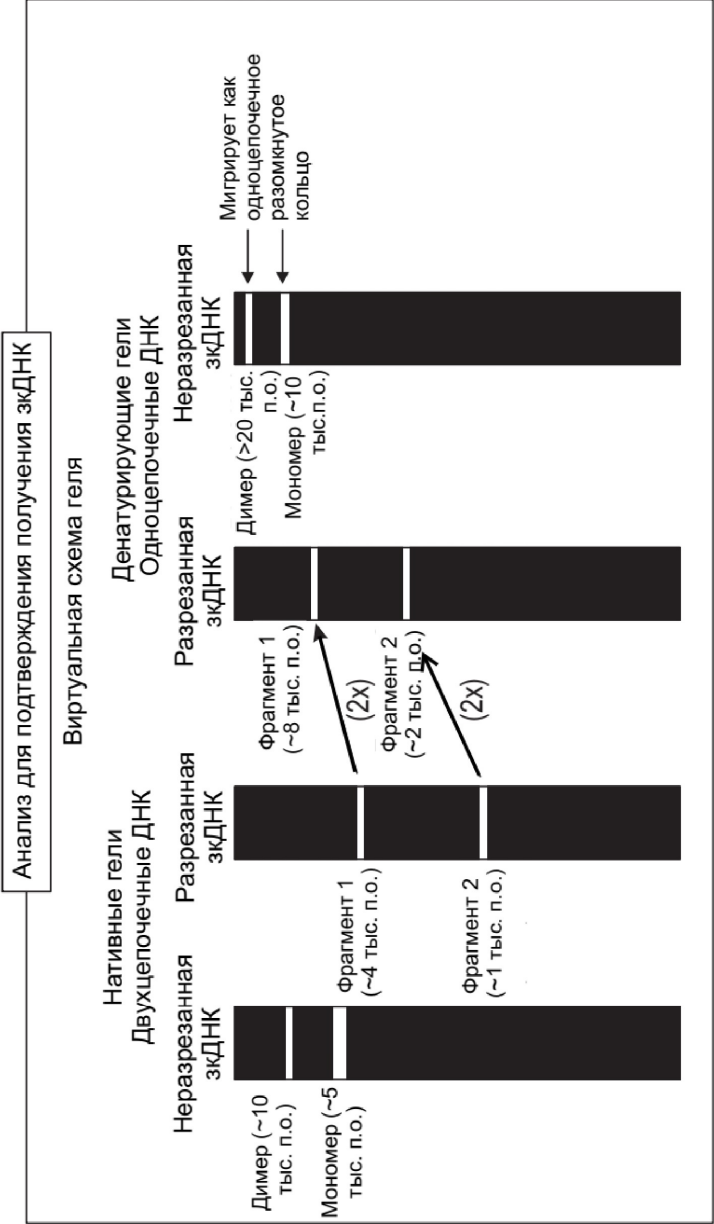


ФИГ. 4С



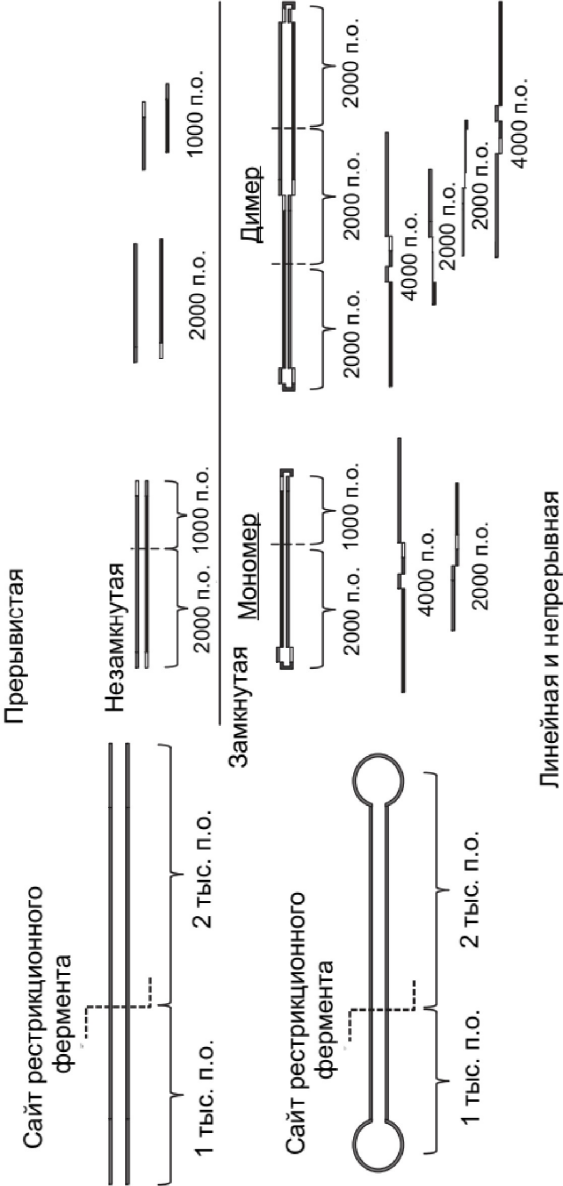
ФИГ. 4D



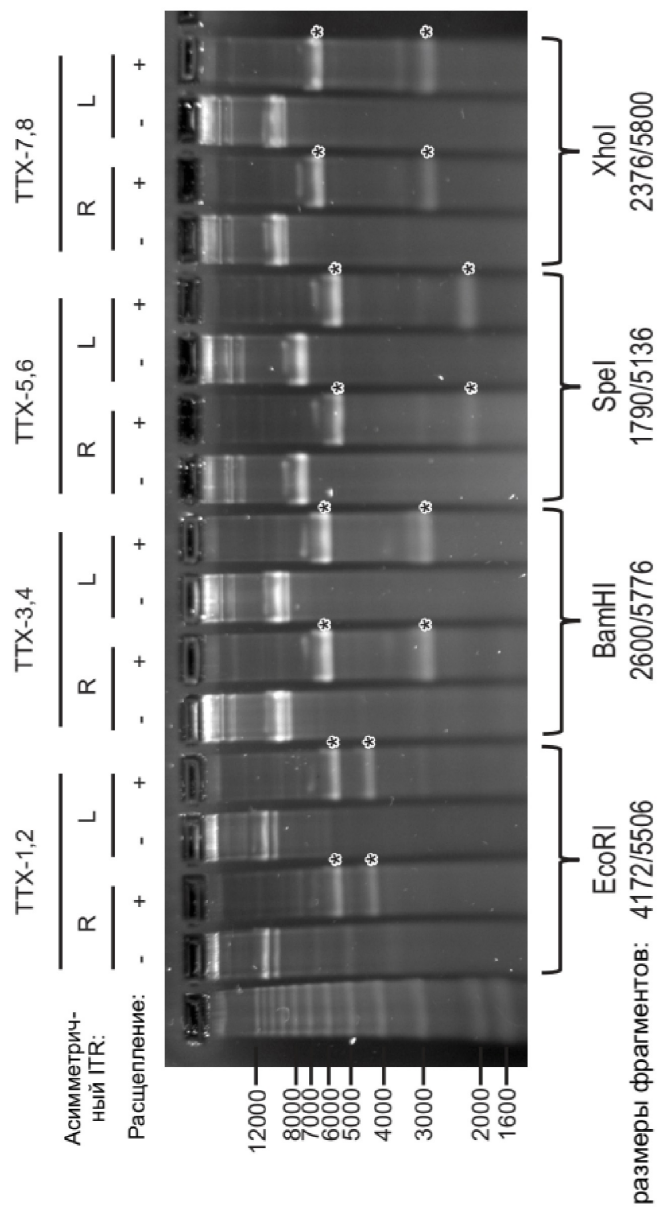


ФИГ. 5А

ФИГ. 5В

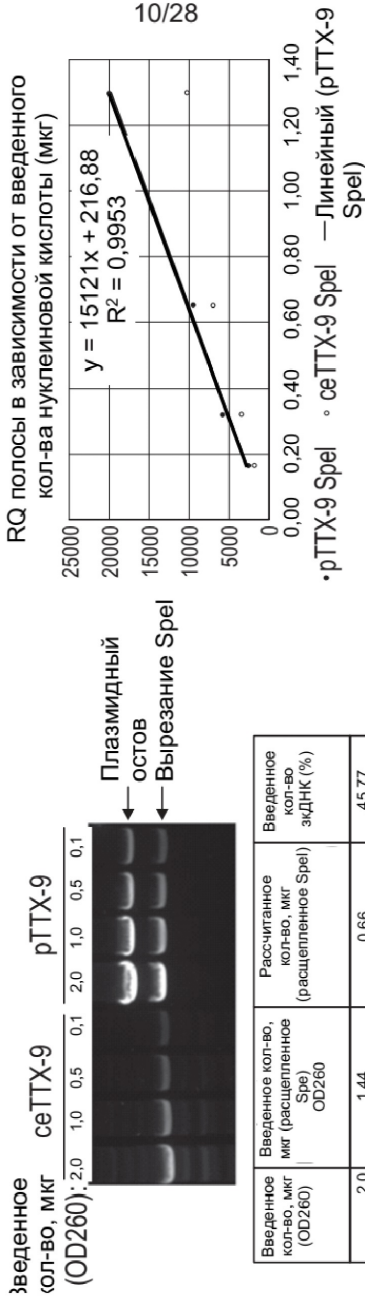


ФИГ. 6



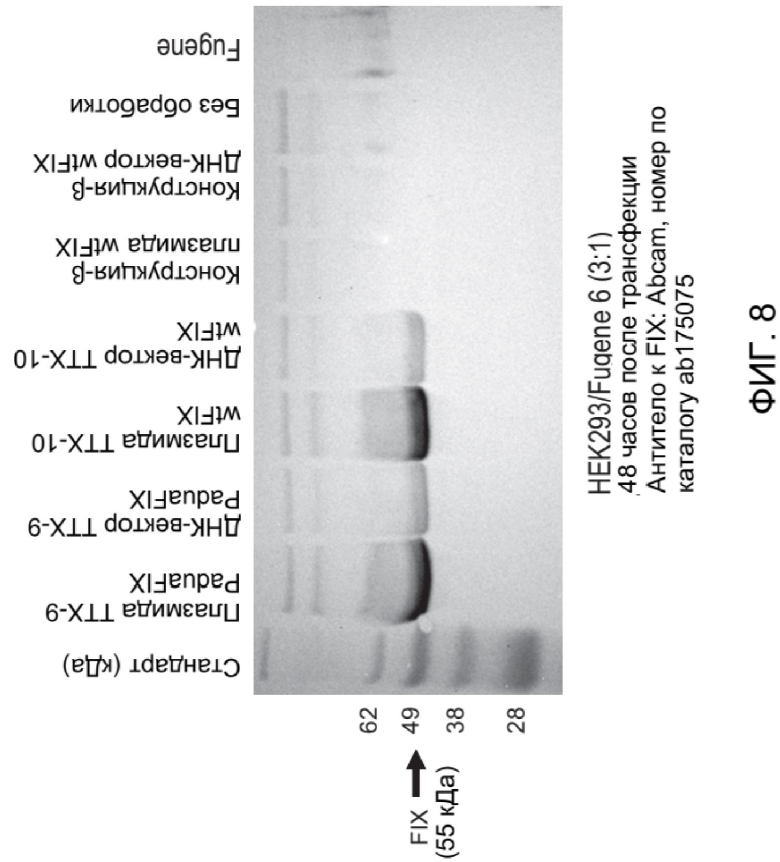
ФИГ. 7

Количественное определение зкДНК - стандартная кривая для плазмиды

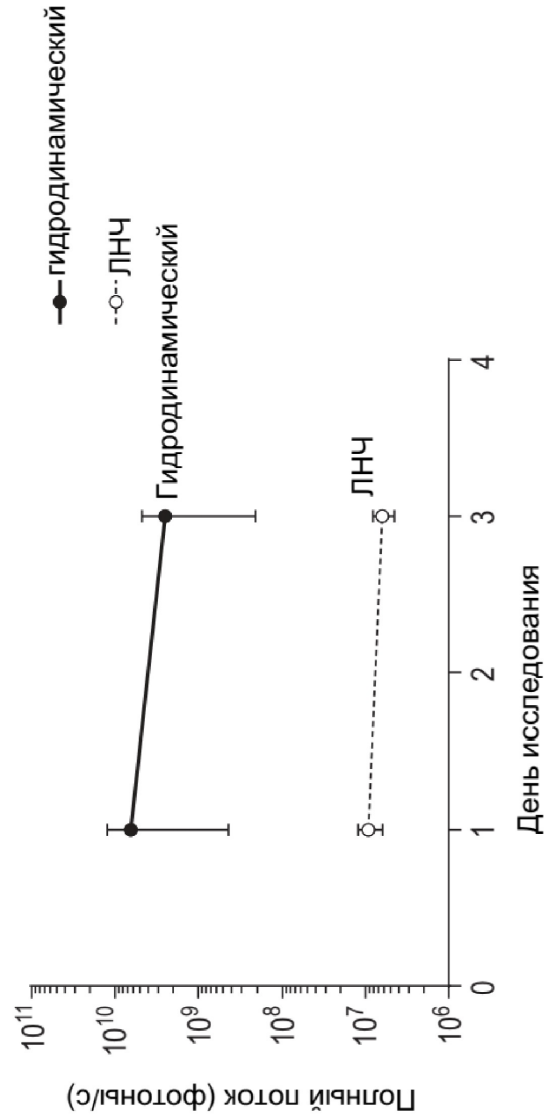


Введенное кол-во, мкг (OD260)	Введенное кол-во, мкг (расщепленное SpeI) OD260	Рассчитанное кол-во, мкг (расщепленное SpeI)	Введенное кол-во зкДНК (%)
2,0	1,44	0,66	45,77
1,0	0,72	0,44	61,79
0,5	0,36	0,21	57,75
0,25	0,18	0,10	56,82

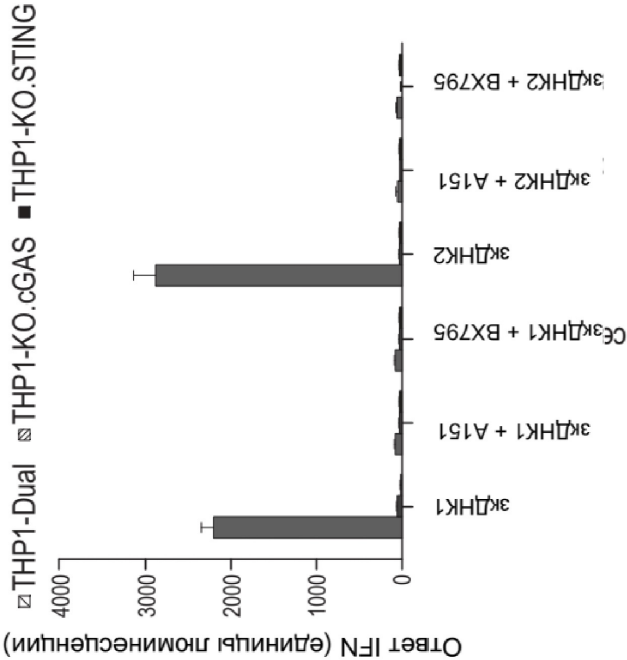
11/28



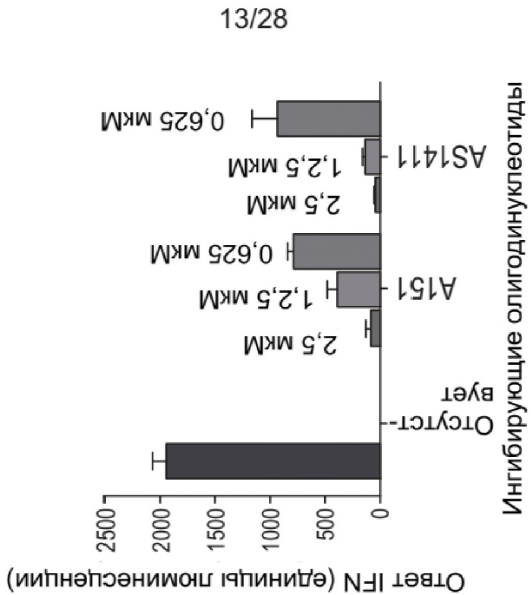
ФИГ. 9



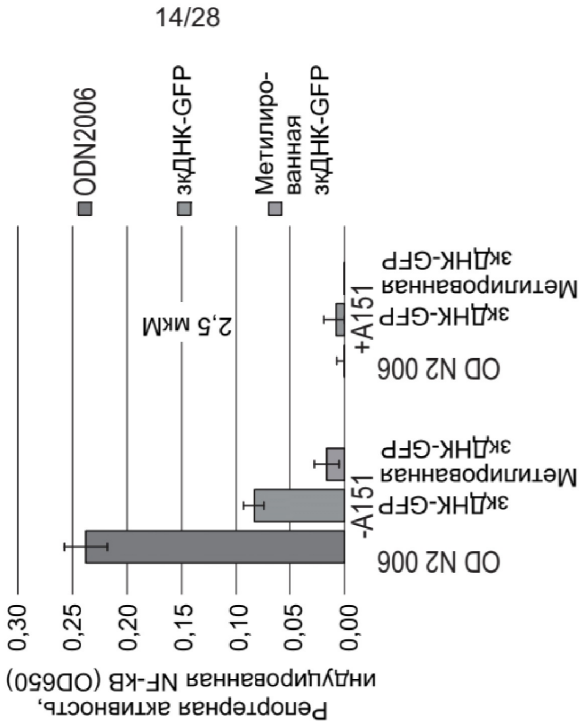
ФИГ. 10А



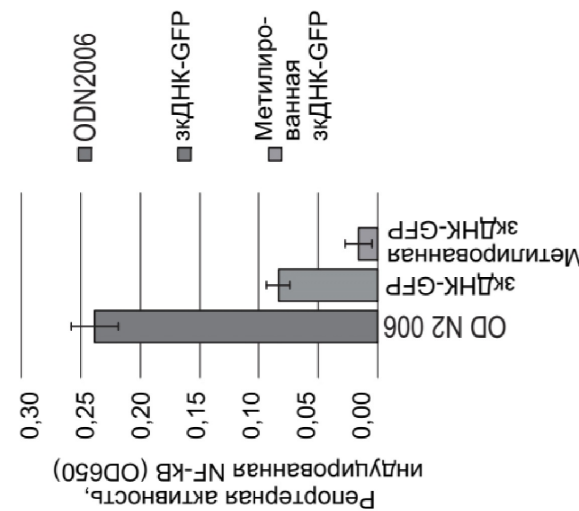
ФИГ. 10В



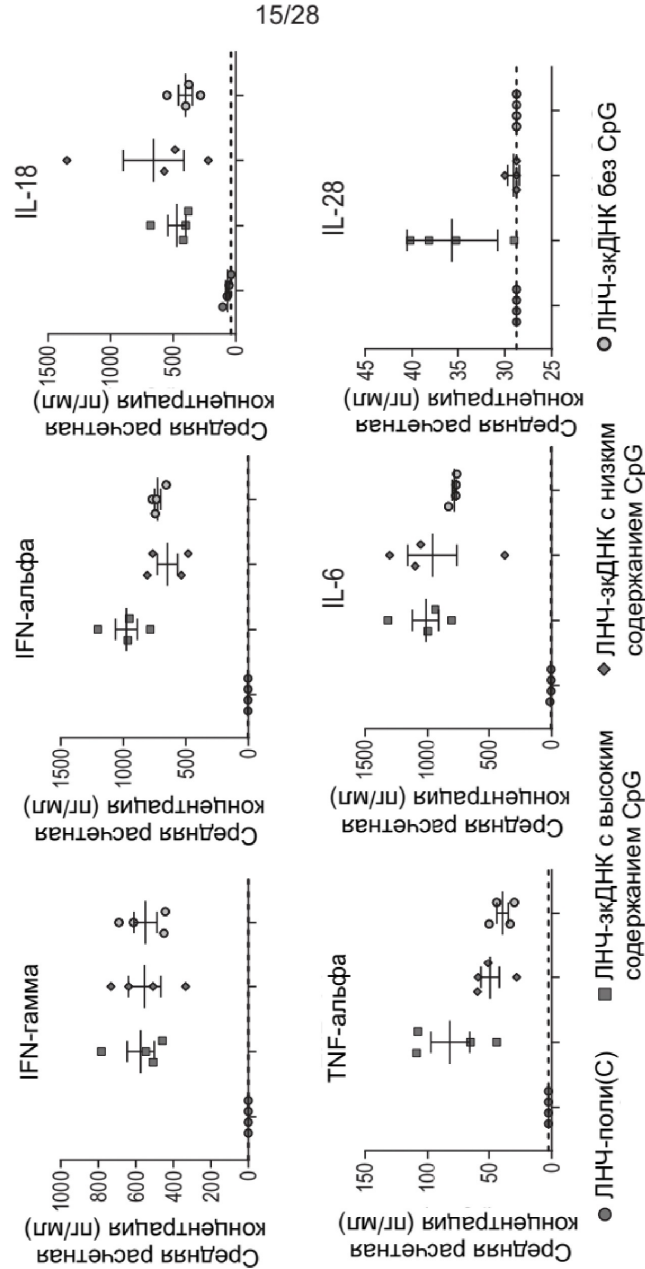
ФИГ. 11В



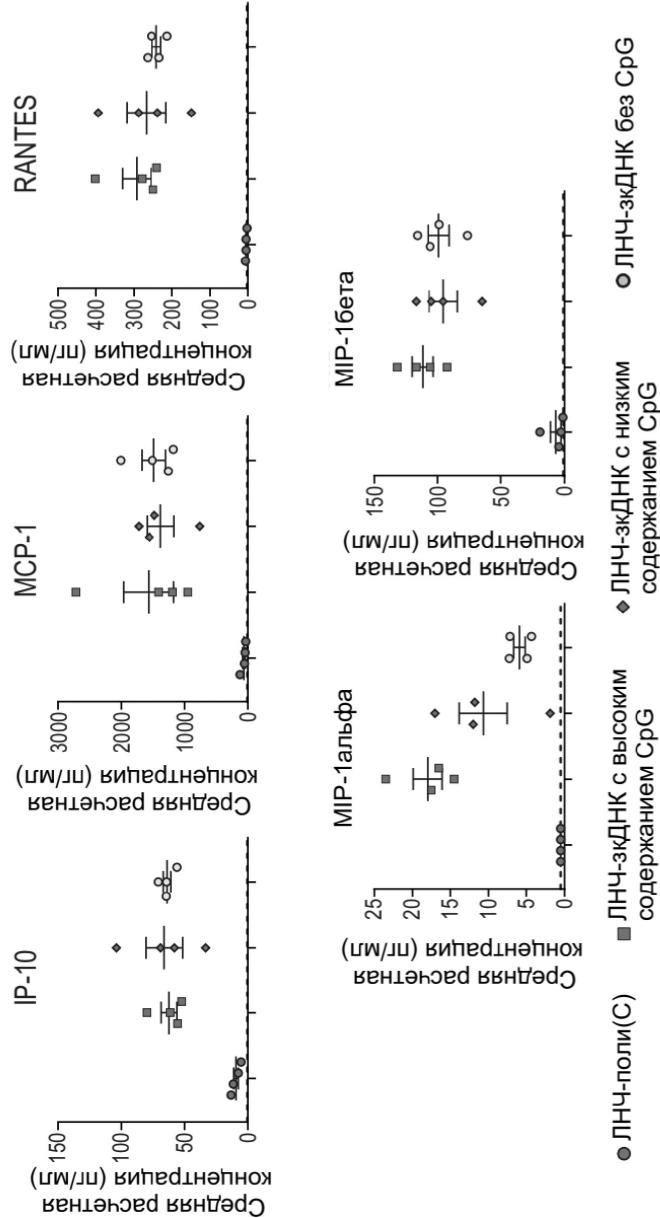
ФИГ. 11А



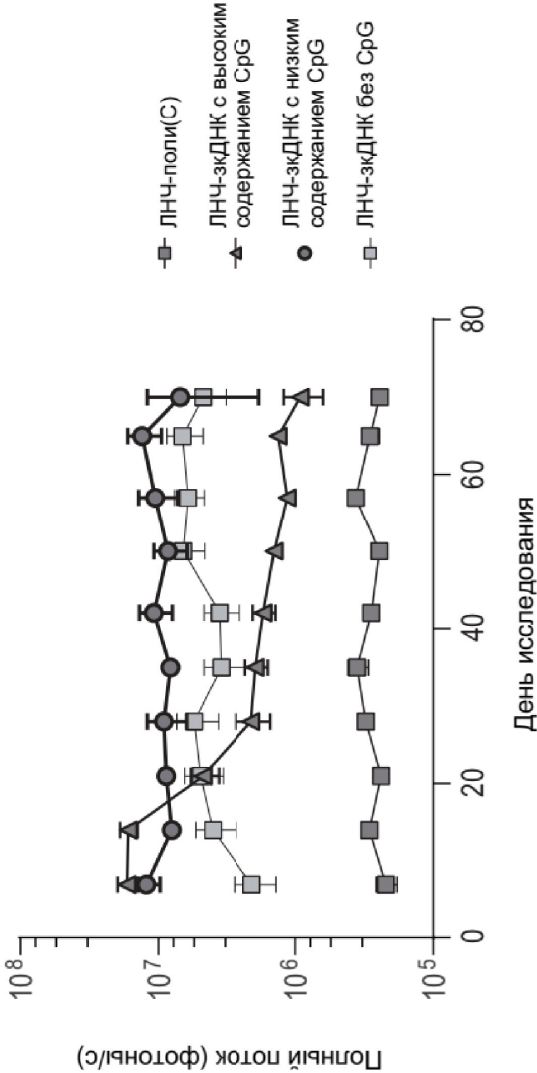
ФИГ. 12А

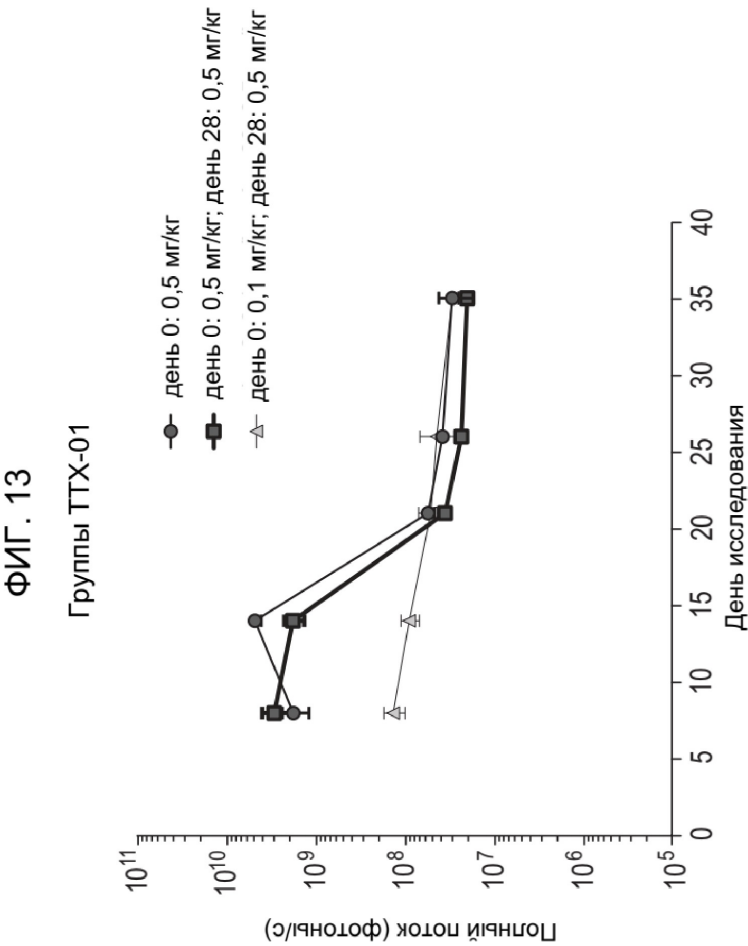


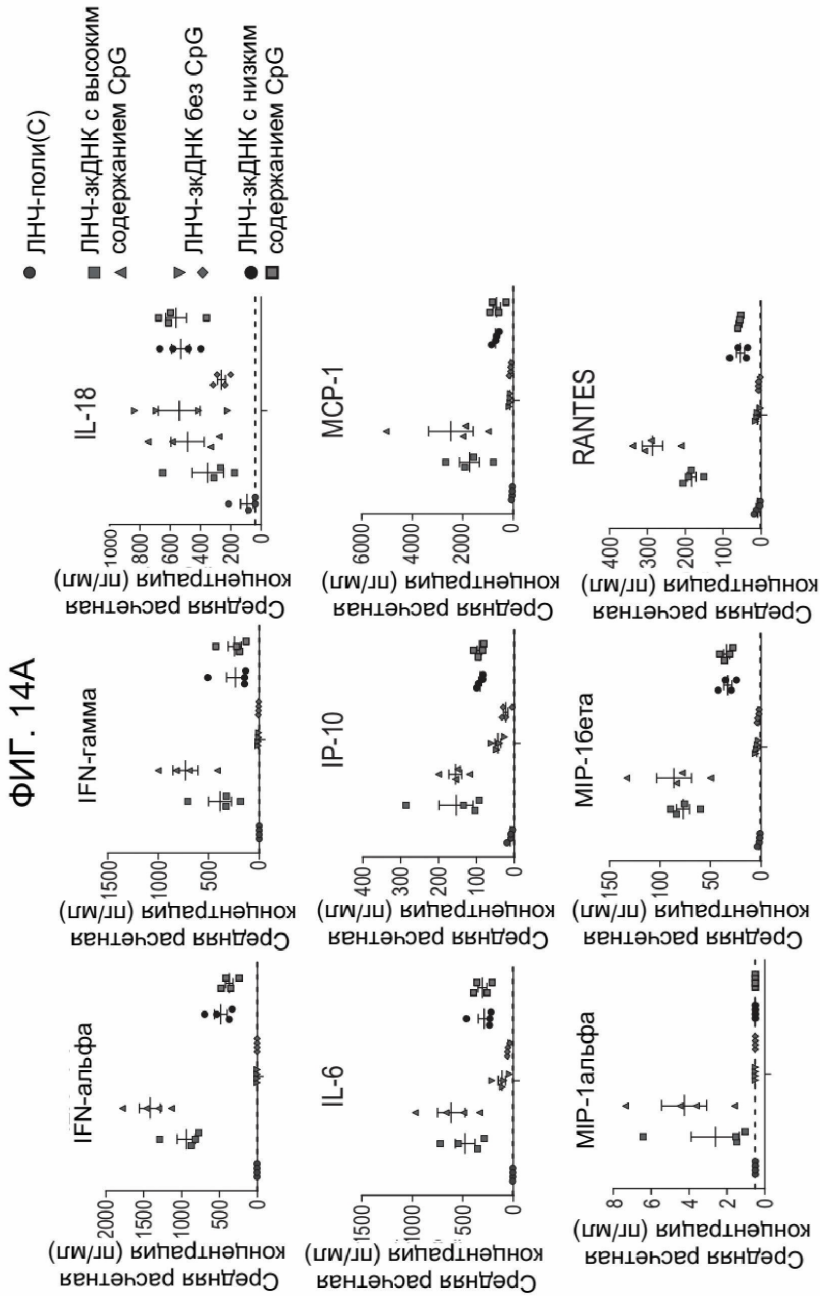
ФИГ. 12В

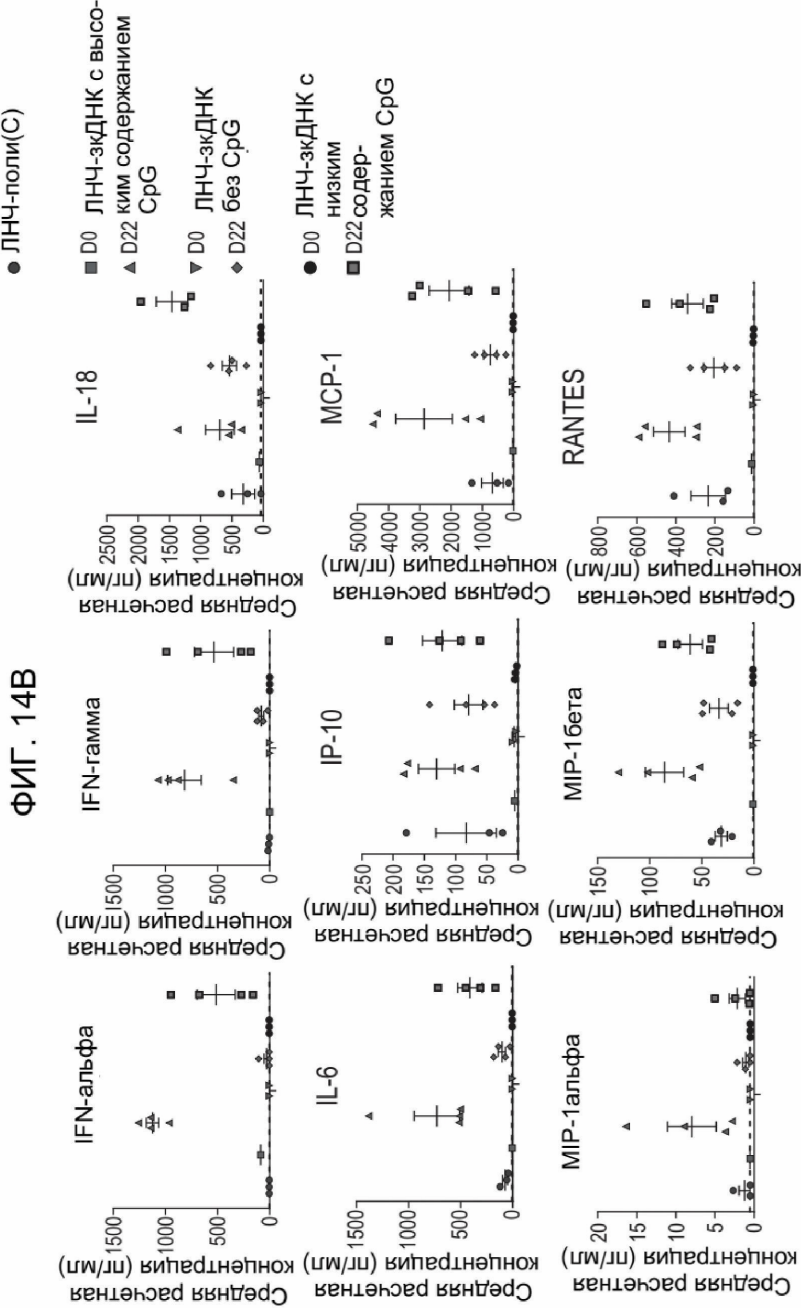


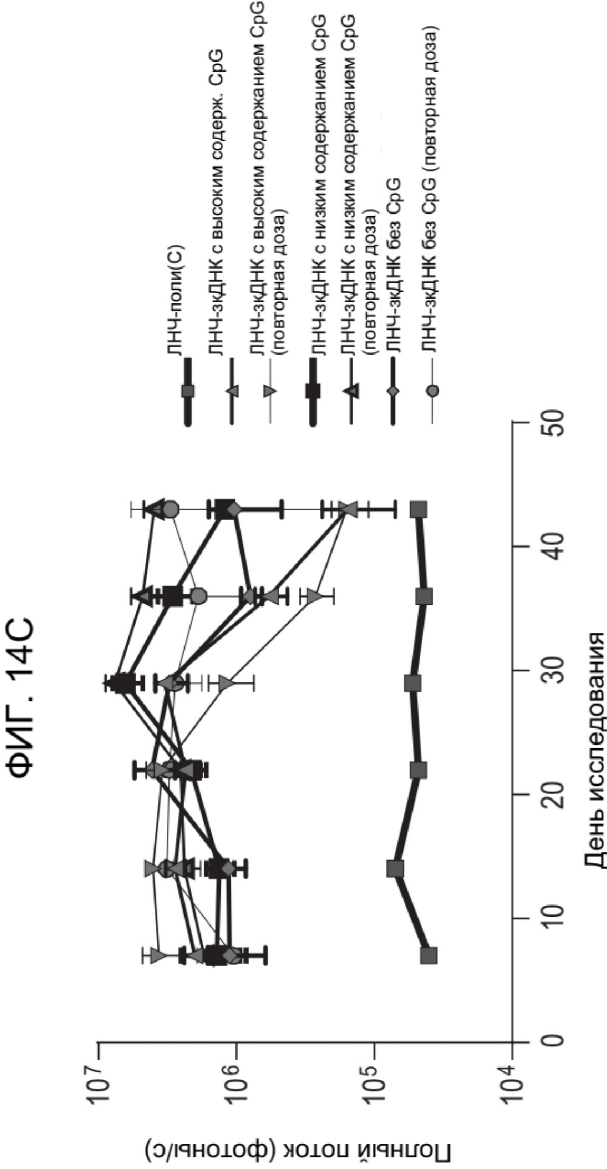
ФИГ. 12С

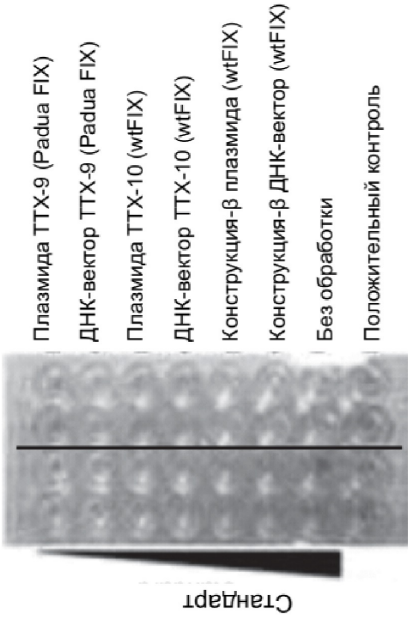




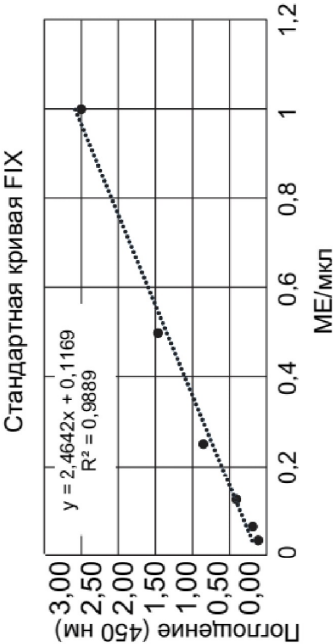








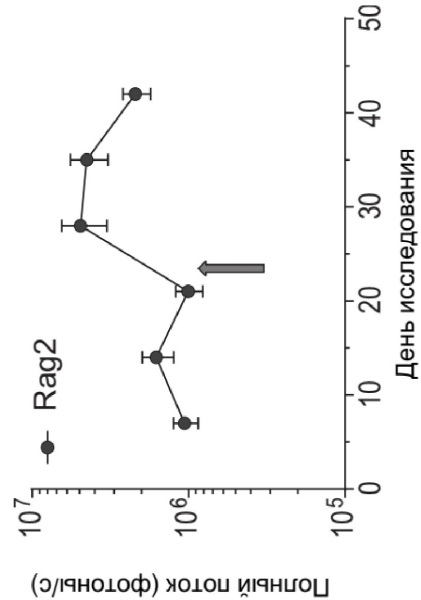
ФИГ. 15А



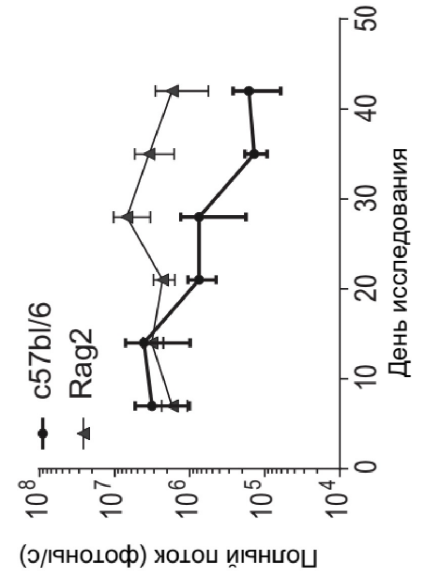
ФИГ. 15В

23/28

ФИГ. 16В

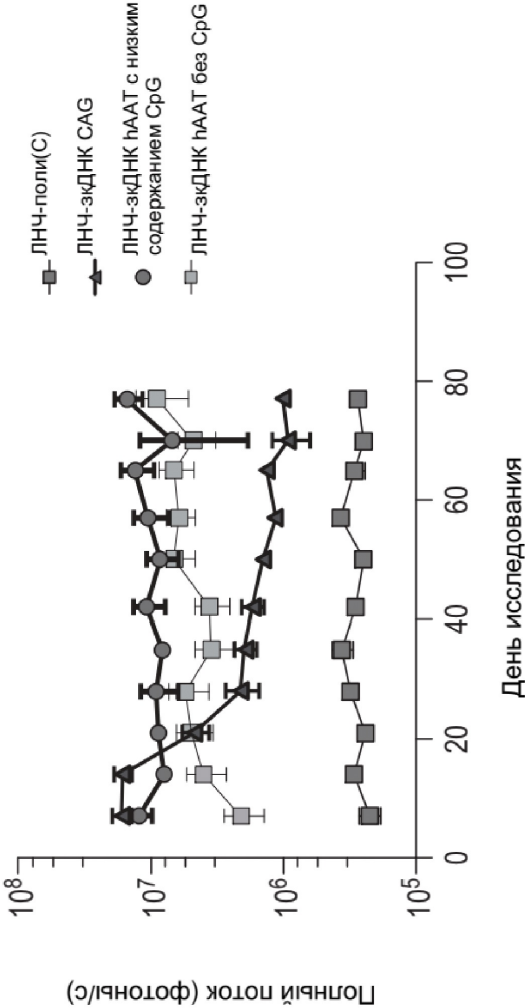


ФИГ. 16А



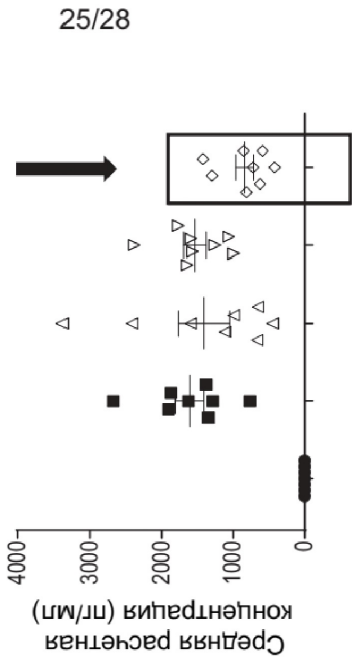
24/28

ФИГ. 17



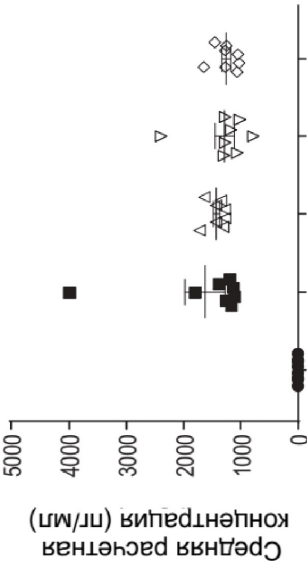
ФИГ. 18В

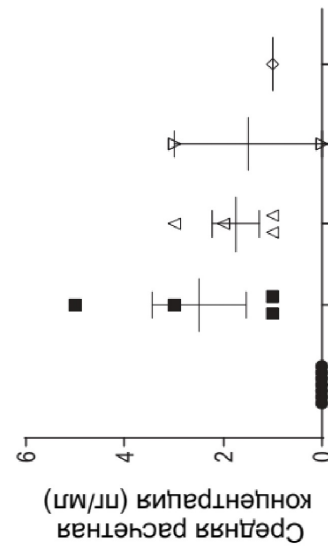
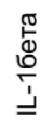
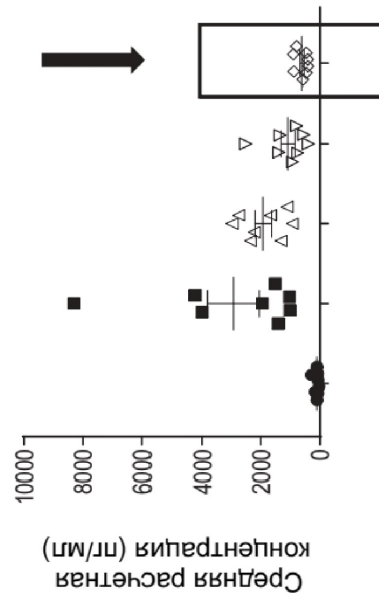
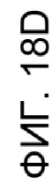
IFN-гамма



ФИГ. 18А

IFN-альфа





27/28

