

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291364** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.10

(22) Дата подачи заявки
2020.12.21

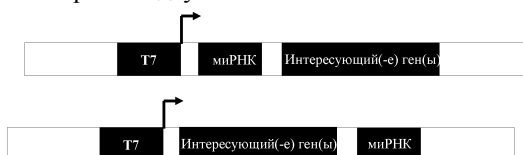
(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
C07K 14/54 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
C07K 14/65 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
C07K 14/52 (2006.01)
C07K 14/565 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОЙ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

(31) 19219276.3; 63/042,890
(32) 2019.12.23; 2020.06.23
(33) EP; US
(86) PCT/IB2020/001091
(87) WO 2021/130537 2021.07.01
(88) 2021.08.12
(71) Заявитель:
ВЕРСАМЕБ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Селварадж Джастин Энтони,
Мецгер Фридрих, Шаффхаузер Эрве,
Хильман-Вюльнер Петра (CH)**
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В соответствии с изобретением предложены композиции конструкций рекомбинантной полинуклеиновой кислоты, содержащих по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген. Также в изобретении предложено применение указанных композиций для лечения заболевания или состояния и одновременной модуляции экспрессии двух или более генов.



A1

202291364

202291364

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОЙ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

- 5 **[0001]** Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на европейский патент № EP19219276.3, поданной 23 декабря 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 63/042890, поданной 23 июня 2020 г., содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- 10 **[0001.1]** Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и настоящим полностью включен в данную заявку посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 18 декабря 2020 г., названа 57623_701_601_SL.txt и имеет размер 326570 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 15 **[0002]** Множество заболеваний и расстройств у человека вызваны комбинациями более высоких и/или более низких уровней экспрессии некоторых белков по сравнению с уровнями экспрессии данных белков у людей без указанного заболевания или расстройства. Комбинированные методы лечения для повышения экспрессии и/или секреции целевого белка и для снижения экспрессии другого, отличного целевого белка,
- 20 могут оказывать терапевтическое действие. Например, необходимы методы лечения коронавирусной инфекции, например, COVID-19 - заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, - которые эффективно и специфично снижают продукцию одного или более целевых продуктов генов и одновременно повышают продукцию других.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 25 **[0003]** В соответствии с настоящим изобретением предложена одновременная модуляция экспрессии двух или более белков или последовательностей нуклеиновых кислот с применением одной рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или
- 30 конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением одновременно осуществляет повышающую и понижающую регуляцию экспрессии двух или более белков или последовательностей нуклеиновых кислот, предоставляя последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую одну или множество малых интерферирующих РНК (миРНК), способных связываться со специфическими мишенями, и последовательность нуклеиновой
- 35 кислоты, кодирующую один или множество белков для сверхэкспрессии. В некоторых

вариантах реализации настоящее изобретение пригодно для лечения заболеваний и расстройств, при которых определенный физиологический механизм (например, катаболизм) можно контролировать с помощью миРНК, в то же время параллельно можно активировать другой физиологический механизм (например, анаболизм) путем сверхэкспрессии терапевтического белка.

[0004] В соответствии с настоящим изобретением также предложена рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК, которая содержит полинуклеиновую кислоту или РНК, которая кодирует или содержит: одну или более малых интерферирующих РНК (миРНК), которые способны связываться с одной или более целевыми РНК коронавируса, и/или одну или более РНК, кодирующих белок хозяина, например, элемент проникновения вируса или провоспалительный цитокин; и последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует один или более белков для сверхэкспрессии, например, противовоспалительный цитокин хозяина или белок-приманку, например, растворимый ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2). В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса представляет собой мРНК, кодирующую один или более белков коронавируса, или некодирующую РНК. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предложены варианты реализации, в которых одна полинуклеотидная молекула как ингибирует вирус, так и модулирует воспалительный ответ хозяина.

[0005] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (например, мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК.

[0006] В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) содержатся в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) не содержатся в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (i) и (ii). В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину по меньшей мере

6 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 15 остатков нуклеиновой кислоты.

[0007] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты кольцевая. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты линейная. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой ДНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой РНК.

[0008] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост. В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит 1 - 220 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 191). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит 5'-кэп. В некоторых вариантах реализации 5'-кэп включает аналог кэп, встраивающийся в прямой ориентации, CleanCap, кэп 0, кэп 1, кэп 2 или кэп из запертой нуклеиновой кислоты (ЗНК-кэп). В некоторых вариантах реализации 5'-кэп включает $m_2^{7,3'-O}G(5')ppp(5')G$, m_7G , $m_7G(5')G$, m_7GpppG или $m_7GpppGm$. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит промотор. В некоторых вариантах реализации промотор выбран из группы, состоящей из T3, T7, SP6, P60, Syn5 и KP34. В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор T7. В некоторых вариантах реализации промотор T7 расположен против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей миРНК. В некоторых вариантах реализации промотор T7 содержит последовательность, содержащую ТААТАСГАСТКАСТАТА (SEQ ID NO: 25). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность Козак.

[0009] В некоторых вариантах реализации миРНК включает 1 - 10 копий миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК включает смысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК включает антисмысловую цепь миРНК. В некоторых

вариантах реализации миРНК включает смысловую и антисмысловую цепи миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК не влияет на экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации миРНК не ингибирует экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способных связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации каждая из по меньшей мере двух из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же или с отличной целевой мРНК.

[0010] В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует белок, выбранный из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2, N SARS CoV-2, супероксиддисмутазы-1 (SOD1) и киназы 2, подобной рецептору активина (ALK2).

[0011] В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 6R (IL-6R), интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа), интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета), ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых вариантах

реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 6R (IL-6R), интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа), интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета), ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2, N SARS CoV-2, супероксиддисмутаза-1 (SOD1) и киназа 2, подобной рецептору активина (ALK2).

[0012] В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует белок, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа).

[0013] В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой целевую РНК коронавируса или целевую РНК клетки-хозяина коронавируса. В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса представляет собой мРНК, которая кодирует белок коронавируса. В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса представляет собой некодирующую РНК коронавируса. В некоторых вариантах реализации белок коронавируса представляет собой шиповидный белок (S), нуклеокапсидный белок (N), неструктурный белок (NSP) или белок ORF1ab (полипротеин PP1ab), например, белок NSP1 SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса представляет собой РНК, кодирующую NSP12 и 13 SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации мишень коронавируса в клетке-хозяине представляет собой белок клетки-хозяина. В некоторых вариантах реализации клетка-хозяин представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах реализации белок клетки-хозяина представляет собой ACE2, IL-6, IL-6R-альфа или IL-6R-бета.

[0014] В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой РНК модулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой РНК. В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой РНК понижающим образом регулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой РНК. В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой РНК модулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой РНК понижающим образом регулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой РНК. В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой РНК модулируется посредством миРНК, способной специфически связываться с целевой РНК. В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой РНК понижающим образом регулируется посредством миРНК, способной специфически связываться с целевой РНК.

[0015] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует один и тот же интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует отличный интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую секреторный белок. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую внутриклеточный белок. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, находящийся внутри органеллы. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую мембранный белок. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер включает пептидный линкер 2A или тРНК-линкер. В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета), интерферона альфа (IFN-альфа), растворимого рецептора ACE2, интерлейкина 37 (IL-37) и интерлейкина 38 (IL-38). В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета) и растворимого рецептора ACE2. В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета), растворимого рецептора ACE2 и эритропоэтина (EPO). В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и интерлейкина 4.

[0016] В некоторых вариантах реализации интересующий ген кодирует белок хозяина коронавируса. В некоторых вариантах реализации белок хозяина, кодируемый интересующим геном, выбран из: IFN- α , например, интерферона альфа-n3, интерферона альфа-2a или интерферона альфа-2b, IFN- β , IFN- δ , IFN- ε , IFN- κ , IFN- ν , IFN- τ , IFN- ω , IFN- γ , IFN- λ , IL-37, IL-38 и растворимого рецептора ACE2.

[0017] В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена модулируется посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. В некоторых вариантах реализации осуществляется повышающая регуляция экспрессии интересующего гена посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты является кодон-оптимизированной. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты не является кодон-оптимизированной.

[0018] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая нацеливающий мотив, функционально связана с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал центросомной локализации (CLS). В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из (a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности

аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации сигнальный пептид выбран из группы, состоящей из (а) сигнального пептида, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) сигнального пептида, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты, при условии, что указанный белок не является оксидоредуктазой; (с) сигнального пептида, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции сигнального пептида, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации у аминокислот 1 - 9 N-конца сигнального пептида средний балл гидрофобности выше 2. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой вектор, подходящий для генотерапии. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся последовательно. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), присутствуют последовательно. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В

некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее. В некоторых аспектах интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК.

[0019] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (например, мРНК); и (ii) мРНК, кодирующую интересующий ген; причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК.

[0020] В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) содержатся в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) не содержатся в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно кодирует или содержит линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (i) и (ii). В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер.

[0021] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно содержит поли(А)-хвост. В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит 1 - 220 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 191). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно содержит 5'-кэп. В некоторых вариантах реализации 5'-кэп включает аналог кэп, встраивающийся в прямой ориентации, CleanCap, кэп 0, кэп 1, кэп 2 или кэп из запертой нуклеиновой кислоты (ЗНК-кэп). В некоторых вариантах реализации 5'-кэп включает $m_2^{7,3'-O}G(5')ppp(5')G$, m_7G , $m_7G(5')G$, m_7GpppG или $m_7GpppGm$. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно содержит последовательность Козак.

[0022] В некоторых вариантах реализации миРНК включает 1 - 10 копий миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК включает смысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК включает антисмысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК включает смысловую и антисмысловую цепи миРНК. В

некоторых вариантах реализации миРНК не влияет на экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации миРНК не ингибирует экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно содержит линкер. В некоторых вариантах реализации линкер соединяет каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот содержит миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере две из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же или с отличной целевой мРНК.

[0023] В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2, N SARS CoV-2, супероксиддисмутазы-1 (SOD1) и киназы 2, подобной рецептору активина (ALK2).

[0024] В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 6R (IL-6R), интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа), интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета), ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 6R (IL-6R), интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа), интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета), ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S

SARS CoV-2, N SARS CoV-2, супероксиддисмутаза-1 (SOD1) и киназа 2, подобной рецептору активина (ALK2).

[0025] В некоторых вариантах реализации целевая мРНК выбрана из группы, состоящей из интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа).

[0026] В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой целевую РНК коронавируса или целевую РНК клетки-хозяина коронавируса. В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса представляет собой мРНК, которая кодирует белок коронавируса. В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса представляет собой некодирующую РНК коронавируса. В некоторых вариантах реализации белок коронавируса представляет собой шиповидный белок (S), нуклеокапсидный белок (N), неструктурный белок (NSP) или белок ORF1ab (полипротеин PP1ab), например, белок NSP1 SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса представляет собой РНК, кодирующую NSP12 и 13 SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации мишень коронавируса в клетке-хозяине представляет собой белок клетки-хозяина. В некоторых вариантах реализации клетка-хозяин представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах реализации белок клетки-хозяина представляет собой ACE2, IL-6, IL-6R-альфа или IL-6R-бета.

[0027] В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой мРНК модулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации осуществляется понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК.

[0028] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует один и тот же интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует отличный интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую секреторный белок. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую внутриклеточный белок. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, находящийся

внутри органеллы. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую мембранный белок. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно содержит линкер или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер включает пептидный линкер 2А, тРНК-линкер или гибкий линкер. В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета), интерферона альфа (IFN-альфа), растворимого рецептора ACE2, интерлейкина 37 (IL-37) и интерлейкина 38 (IL-38). В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета) и растворимого рецептора ACE2. В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета), растворимого рецептора ACE2 и эритропоэтина (EPO). В некоторых вариантах реализации интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и IL-4.

[0029] В некоторых вариантах реализации интересующий ген кодирует белок хозяина коронавируса. В некоторых вариантах реализации белок хозяина выбран из: IFN- α , например, интерферона альфа-n3, интерферона альфа-2a или интерферона альфа-2b, IFN- β , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ν , IFN- τ , IFN- ω , IFN- γ , IFN- λ , IL-37, IL-38 и растворимого рецептора ACE2.

[0030] В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена модулируется посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. В некоторых вариантах реализации осуществляется повышающая регуляция экспрессии интересующего гена посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК является кодон-оптимизированной. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК не является кодон-оптимизированной.

[0031] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив. В некоторых вариантах реализации последовательность

нуклеиновой кислоты, кодирующая нацеливающий мотив, функционально связана с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал centrosomal локализации (CLS). В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из (a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

[0032] В некоторых вариантах реализации сигнальный пептид выбран из группы, состоящей из (a) сигнального пептида, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) сигнального пептида, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты, при условии, что указанный белок не является оксидоредуктазой; (c) сигнального пептида, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции сигнального пептида, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно

модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации у аминокислот 1 - 9 N-конца сигнального пептида средний балл гидрофобности выше 2.

[0033] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена клетка,

5 содержащая композицию любой рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, описанных в данной заявке. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена фармацевтическая композиция, содержащая композицию любой рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, описанных в данной заявке, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых

10 аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита и псориаза. В некоторых вариантах

15 реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита, псориаза, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ) и бокового амиотрофического склероза (БАС). В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита, псориаза,

20 прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ), бокового амиотрофического склероза (БАС) и коронавирусной инфекции, или заболевания или состояния, возникшего в результате коронавирусной инфекции или связанное с ней. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

[0034] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения

25 заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние у субъекта представляет собой коронавирусную инфекцию или заболевание или состояние, возникшее в результате коронавирусной инфекции или связанное с ней. В некоторых вариантах реализации

30 коронавирус представляет собой SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство представляет собой SARS, MERS или COVID-19.

[0035] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ

35 одновременной экспрессии миРНК и мРНК с одного транскрипта РНК в клетке, включающий введение в клетку композиции с любой рекомбинантной полинуклеиновой

кислотой или конструкцией РНК, описанными в данной заявке. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном, и причем экспрессия целевой мРНК и интересующего гена модулируется одновременно.

[0036] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном, и при этом осуществляется одновременная понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК и повышающая регуляция экспрессии интересующего гена. В некоторых вариантах реализации осуществляется понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации осуществляется повышающая регуляция экспрессии интересующего гена посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном.

[0037] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ получения конструкции РНК, содержащей малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК), и мРНК, кодирующую интересующий ген, причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген, указанный способ включает: (a) предоставление для реакции транскрипции *in vitro*: (i) конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей промотор, по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую поли(А)-хвост; (ii) РНК-полимеразы; и (iii) смеси нуклеозидтрифосфатов (NTP); и (b) выделение и очистку транскрибированных молекул

РНК из реакционной смеси для транскрипции *in vitro*, таким образом получая конструкцию РНК. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза выбрана из группы, состоящей из РНК-полимеразы Т3, РНК-полимеразы Т7, РНК-полимеразы SP6, РНК-полимеразы Р60, РНК-полимеразы Syn5 и РНК-полимеразы КР34. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу Т7. В некоторых вариантах реализации смесь NTP содержит немодифицированные NTP. В некоторых вариантах реализации смесь NTP содержит модифицированные NTP. В некоторых вариантах реализации модифицированные NTP включают N¹-метилпсевдоуридин, псевдоуридин, N¹-этилпсевдоуридин, N¹-метоксиметилпсевдоуридин, N¹-пропилпсевдоуридин, 2-тиоуридин, 4-тиоуридин, 5-метоксиуридин, 5-метилуридин, 5-карбоксиметилловый эфир уридина, 5-формилуридин, 5-карбоксиуридин, 5-гидроксиуридин, 5-бромурин, 5-йодуридин, 5,6-дигидроуридин, 6-азауридин, тиеноуридин, 3-метилуридин, 1-карбоксиметилпсевдоуридин, 4-тио-1-метилпсевдоуридин, 2-тио-1-метилпсевдоуридин, дигидроуридин, дигидропсевдоуридин, 2-метоксиуридин, 2-метокси-4-тиоуридин, 4-метоксипсевдоуридин, 4-метокси-2-тиопсевдоуридин, 5-метилцитидин, 5-метоксцитидин, 5-гидроксиметилцитидин, 5-формилцитидин, 5-карбоксцитидин, 5-гидроксцитидин, 5-йодцитидин, 5-бромцитидин, 2-тиоцитидин, 5-азацитидин, псевдоизоцитидин, 3-метилцитидин, N⁴-ацетилцитидин, 5-формилцитидин, N⁴-метилцитидин, 5-гидроксиметилцитидин, 1-метилпсевдоизоцитидин, 4-метоксипсевдоизоцитидин и 4-метокси-1-метилпсевдоизоцитидин, N¹-метиладенозин, N⁶-метиладенозин, N⁶-метил-2-аминоаденозин, N⁶-изопентениладенозин, N⁶,N⁶-диметиладенозин, 7-метиладенин, 2-метилтиоаденин и 2-метоксиаденин.

[0038] В некоторых вариантах реализации этап (а) дополнительно включает предоставление копирующего фермента. В некоторых вариантах реализации выделение и очистка транскрибированных РНК включают очистку на колонке.

[0039] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 8 (IL-8); и (ii) мРНК, кодирующую инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1). В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК.

[0040] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 1-бета (IL-1-бета); и (ii) мРНК, кодирующую инсулиноподобный фактор

роста 1 (IGF-1). В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК.

[0041] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 17 (IL-17); и (ii) мРНК, кодирующую интерлейкин 4 (IL-4). В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК.

[0042] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую интерлейкин 4 (IL-4). В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК.

[0043] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), и малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 17 (IL-17); и (ii) мРНК, кодирующую интерлейкин 4 (IL-4). В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или 6 миРНК.

[0044] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1 - 8.

[0045] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6; и (ii) мРНК, кодирующую интерферон бета (IFN-бета). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная

конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29 или 30 (Соединение B1 или B2).

5 [0046] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R (IL-6R); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31 (Соединение B3).

15 [0047] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32 (Соединение B4).

20 [0048] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах

композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 (Соединение B5).

[0049] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ACE2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34 или 35 (Соединение B6 или B7).

[0050] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, например, композиция, содержащая Соединение B8 (SEQ ID NO: 36), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2, или обоих. В сходных

аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36.

[0051] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37 или 39 (Соединение B9 или B11).

[0052] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38 (Соединение B10).

[0053] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция

содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B12 (SEQ ID NO: 40),
5 предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, MERS-CoV или обоими. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B13 (SEQ ID NO: 41), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или
10 регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 и/или MERS-CoV. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 40, 41 и 42 (Соединения B12, B13 и B14).

[0054] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция,
15 содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii)
20 кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК IL-6, одну, нацеленную на мРНК ACE2, и одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах мРНК, кодирующая IFN-бета, кодирует нативный сигнальный пептид IFN-бета
25 или модифицированный сигнальный пептид. В сходных аспектах модифицированный сигнальный пептид IFN-бета представляет собой SP1 или SP2, описанные в данной заявке (последовательности SEQ ID NO: 52 и 54, соответственно). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 43, 44 и 45 (Соединения B15,
30 B16 и B17).

[0055] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную
35 связываться с мРНК S SARS CoV-2, и по меньшей мере одну миРНК, способную

связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46 (Соединение B18). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 190 (Соединение B18).

[0056] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47 (Соединение B19).

[0057] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6; и (ii) мРНК, кодирующую интерферон бета (IFN-бета). В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 29 или 30.

[0058] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну

миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R (IL-6R); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 31.

[0059] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 32.

[0060] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 33.

[0061] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ACE2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 34 или 35.

[0062] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, например, композиция, содержащая Соединение B8 (SEQ ID NO: 36), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 или обоими. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 36.

[0063] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК

содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 37 или 39.

[0064] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена рекомбинантная конструкция РНК, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 38.

[0065] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B12 (SEQ ID NO: 40), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, MERS или обоими. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B13 (SEQ ID NO: 41), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для

модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 и/или MERS. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 42.

- 5 **[0066]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii)
- 10 кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК IL-6, одну, нацеленную на мРНК ACE2, и одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах мРНК, кодирующая IFN-бета, кодирует нативный сигнальный
- 15 пептид IFN-бета или модифицированный сигнальный пептид. В сходных аспектах модифицированный сигнальный пептид IFN-бета представляет собой SP1 или SP2, описанные в данной заявке (последовательности SEQ ID NO: 52 и 54, соответственно). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 43, 44 и 45.
- 20 **[0067]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК,
- 25 кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит
- 30 последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 46.
- [0068]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК
- 35 содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная

конструкция РНК содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК.

[0069] В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 47.

[0070] В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодируемую последовательностью, выбранной из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47.

[0071] В некоторых вариантах реализации конструкция полинуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением содержит: (i) миРНК, которая нацелена на РНК, выбранную из: мРНК IL-8, мРНК IL-1-бета, мРНК IL-17, мРНК TNF-альфа, РНК ORF1ab SARS CoV-2 (полипротеин PP1ab, например, в неcodирующей области или когда он кодирует белок, который выбран из: неструктурного белка SARS CoV-2 (NSP), Nsp1, Nsp3 (Nsp3b, Nsp3c, PLpro и Nsp3e), комплекса Nsp7_Nsp8, Nsp9-Nsp10 и Nsp14-Nsp16, 3CLpro, Е-канала (белка Е), ORF7a, С-концевого связывающего РНК домена (CRBD), N-концевого связывающего РНК домена (NRBD), геликазы и RdRp), мРНК шиповидного белка (S) SARS CoV-2, мРНК нуклеокапсидного белка (N) SARS CoV-2, мРНК фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), мРНК интерлейкина (включая, но не ограничиваясь интерлейкином 1 (например, IL-1-альфа, IL-1-бета), интерлейкином 6 (IL-6), интерлейкином 6R (IL-6R), интерлейкином 6R альфа (IL-6R-альфа), интерлейкином 6R бета (IL-6R-бета), интерлейкином 18 (IL-18), интерлейкином 36 альфа (IL-36-альфа), интерлейкином 36 бета (IL-36-бета), интерлейкином 36 гамма (IL-36-гамма), интерлейкином 33 (IL-33)), мРНК ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), мРНК трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и РНК, кодирующей NSP12 и 13; и (ii) по меньшей мере один интересующий ген, который кодирует, или по меньшей мере одну миРНК, которая кодирует белок, сверхэкспрессию которого нужно осуществить, причем указанный белок выбран из: IGF-1, IL-4, IGF-1 (включая его производные, описанные в других местах в данной заявке), карбоксипептидаз (например, ACE, ACE2, CNDP1, CPA1, CPA2, CPA4, CPA5, CPA6, CPB1, CPB2, CPE, CPN1, CPQ, CPXM1, CPZ, SCPEP1); цитокинов (например, BMP1, BMP10, BMP15, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8A, BMP8B, C1QTNF4, CCL1, CCL11, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3,

CCL3L1, CCL3L3, CCL4, CCL4L, CCL4L2, CCL5, CCL7, CCL8, CD40LG, CER1, CKLF, CLCF1, CNTF, CSF1, CSF2, CSF3, CTF1, CX3CL1, CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, EDA, EBI3, FAM3B, FAM3C, FASLG, FLT3LG, GDF1, GDF10, GDF11, GDF15, GDF2, GDF3, GDF5, GDF6, GDF7, GDF9, GPI, GREM1, GREM2, GRN, IFNA1, IFNA13, IFNA10, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA2, IFNA21, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNB1, IFNE, IFNG, IFNK, IFNL1, IFNL2, IFNL3, IFNL4, IFNW1, IL10, IL11, IL12A, IL12B, IL13, IL15, IL16, IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17F, IL18, IL19, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL20, IL21, IL22, IL23A, IL24, IL25, IL26, IL27, IL3, IL31, IL32, IL33, IL34, IL36A, IL36B, IL36G, IL36RN, IL37, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, LEFTY1, LEFTY2, LIF, LTA, MIF, MSTN, NAMPT, NODAL, OSM, PF4, PF4V1, SCGB3A1, SECTM1, SLURP1, SPP1, THNSL2, THPO, TNF, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF14, TNFSF15, TSLP, VSTM1, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, XCL1 и XCL2); внеклеточных лигандов и транспортеров (например, APCS, CHI3L1, CHI3L2, CLEC3B, DMBT1, DMKN, EDDM3A, EDDM3B, EFNA4, EMC10, ENAM, EPYC, ERVH48-1, F13B, FCN1, FCN2, GLDN, GPLD1, HEG1, ITFG1, KAZALD1, KCP, LACRT, LEG1, METRN, NOTCH2NL, NPNT, OLFM1, OLFML3, PRB2, PSAP, PSAPL1, PSG1, PSG6, PSG9, PTX3, PTX4, RBP4, RNASE10, RNASE12, RNASE13, RNASE9, RSPRY1, RTBDN, S100A12, S100A13, S100A7, S100A8, SAA2, SAA4, SCG1, SCG2, SCG3, SCGB1C1, SCGB1C2, SCGB1D1, SCGB1D2, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A2, SCGN, SCRG1, SCUBE1, SCUBE2, SCUBE3, SDCBP, SELENOP, SFTA2, SFTA3, SFTPA1, SFTPA2, SFTPC, SFTPD, SHBG, SLURP2, SMOC1, SMOC2, SMR3A, SMR3B, SNCA, SPATA20, SPATA6, SOGA1, SPARC, SPARCL1, SPATA20, SPATA6, SRPX2, SSC4D, STX1A, SUS4, SVBP, TCN1, TCN2, TCTN1, TF, TULP3, TFF2, TFF3, THSD7A, TINAG, TINAGL1, TMEFF2, TMEM25, VWC2L); белков внеклеточного матрикса (например, ABI3BP, AGRN, CCBE1, CHL1, COL15A1, COL19A1, COLEC11, DMBT1, DRAXIN, EDIL3, ELN, EMID1, EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EPDR1, FBLN1, FBLN2, FBLN5, FLRT1, FLRT2, FLRT3, FREM1, GLDN, IBSP, KERA, KIAA0100, KIRREL3, KRT10, LAMB2, MGP, RPTN, SBSPON, SDC1, SDC4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, SIGLEC1, SIGLEC10, SIGLEC6, SLIT1, SLIT2, SLIT3, SLITRK1, SNED1, SNORC, SPACA3, SPACA7, SPON1, SPON2, STATH, SVEP1, TECTA, TECTB, TNC, TNN, TNR, TNXB); глюкозидаз (AMY1A, AMY1B, AMY1C, AMY2A, AMY2B, CEMIP, CHIA, CHIT1, FUCA2, GLB1L, GLB1L2, HPSE, HYAL1, HYAL3, KL, LYG1, LYG2, LYZL1, LYZL2, MAN2B2, SMPD1, SMPDL3B, SPACA5, SPACA5B);

гликозилтрансфераз (например, ART5, B4GALT1, EXTL2, GALNT1, GALNT2, GLT1D1, MGAT4A, ST3GAL1, ST3GAL2, ST3GAL3, ST3GAL4, ST6GAL1, XYLT1); факторов роста (например, AMH, ARTN, BTC, CDF, CFC1, CFC1B, CHRDL1, CHRDL2, CLEC11A, CNMD, EFEMP1, EGF, EGFL6, EGFL7, EGFL8, EPGN, EREG, EYS, FGF1, FGF10, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FRZB, GDNF, GFER, GKN1, HBEGF, HGF, IGF-1, IGF2, INHA, INHBA, INHBB, INHBC, INHBE, INS, KITLG, MANF, MDK, MIA, NGF, NOV, NRG1, NRG2, NRG3, NRG4, NRTN, NTF3, NTF4, OGN, PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD, PGF, PROK1, PSPN, PTN, SDF1, SDF2, SFRP1, SFRP2, SFRP3, SFRP4, SFRP5, TDGF1, TFF1, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, THBS4, TIMP1, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, WISP3); белков, связывающих факторы роста (например, CHRDL1, CYR61, ESM1, FGFBP1, FGFBP2, FGFBP3, HTRA1, GHBP, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, SOSTDC1, NOG, TWIST1 и WIF1); белков, связывающих гепарин (например, ADA2, ADAMTSL5, ANGPTL3, APOB, APOE, APOH, COL5A1, COMP, CTGF, FBLN7, FN1, FSTL1, HRG, LAMC2, LIPC, LIPG, LIPH, LIPI, LPL, PCOLCE2, POSTN, RSP1, RSP2, RSP3, RSP4, SAA1, SLIT2, SOST, THBS1, VTN); гормонов (например, ADCYAP1, ADIPOQ, ADM, ADM2, ANGPTL8, APLN, AVP, C1QTNF12, C1QTNF9, CALCA, CALCB, CCK, CGA, CGB1, CGB2, CGB3, CGB5, CGB8, COPA, CORT, CRH, CSH1, CSH2, CSHL1, ENHO, EPO, ERFE, FBN1, FNDC5, FSHB, GAL, GAST, GCG, GH, GH1, GH2, GHRH, GHRL, GIP, GNRH1, GNRH2, GPER, GPER2, IAPP, INS, INSL3, INSL4, INSL5, INSL6, LHB, METRN, MLN, NPPA, NPPB, NPPC, OSTN, OXT, PMCH, PPY, PRL, PRLH, PTH, PTHLH, PYY, RETN, RETNLB, RIN1, RIN2, RIN3, SCT, SPX, SST, STC1, STC2, TG, TOR2A, TRH, TSHB, TTR, UCN, UCN2, UCN3, UTS2, UTS2B и VIP); гидролаз (например, AADACL2, ABHD15, ACP7, ACP8, ADA2, ADAMTSL1, AOA1, ARSF, ARSI, ARSJ, ARSK, BTBD, CHI3L2, ENPP1, ENPP2, ENPP3, ENPP5, ENTPD5, ENTPD6, GBP1, GGH, GPLD1, HPSE, LIPC, LIPF, LIPG, LIPH, LIPI, LIPK, LIPN, LPL, PGLYRP2, PLA1A, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G2E, PLA2G2F, PLA2G3, PLA2G5, PLA2G7, PNLIP, PNLIPR2, PNLIPR3, PON1, PON3, PPT1, SMPDL3A, THEM6, THSD1 и THSD4); иммуноглобулинов (например, IGSF10, IGKV1-12, IGKV1-16, IGKV1-33, IGKV1-6, IGKV1D-12, IGKV1D-39, IGKV1D-8, IGKV2-30, IGKV2D-30, IGKV3-11, IGKV3D-20, IGKV5-2, IGLC1, IGLC2, IGLC3); изомераз (например, NAXE, PPIA, PTGDS); киназ (например, ADCK1, ADPGK, FAM20C, ICOS, PKDCC); лиаз (например, PM20D1, PAM, CA6); ингибиторов металлоферментов (например, FETUB, SPOCK3, TIMP2, TIMP3, TIMP4, WIF1, WIF2); металлопротеаз (например, ADAM12, ADAM28, ADAM9, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14,

ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, CLCA1, CLCA2, CLCA4, IDE, MEP1B, MMEL1, MMP1, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP16, MMP17, MMP19, MMP2, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP28, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, PAPP, PAPP2, TLL1, TLL2); белков молока (например, CSN1S1, CSN2, CSN3, LALBA); нейроактивных белков (например, CARTPT, NMS, NMU, NPB, NPFF, NPS, NPVF, NPW, NPY, PCSK1N, PDYN, PENK, PNOC, POMC, PROK2, PTH2, PYY2, PYY3, QRFP, TAC1 и TAC3); протеаз (например, ADAMTS6, C1R, C1RL, C2, CASP4, CELA1, CELA2A, CELA2B, CFB, CFD, CFI, CMA1, CORIN, CTRB1, CTRB2, CTSB, CTSD, DHH, F10, F11, F12, F2, F3, F7, F8, F9, FAP, FURIN, GZMA, GZMK, GZMM, HABP2, HGFAC, HTRA3, HTRA4, IHH, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLKB1, MASP1, MASP2, MST1L, NAPSA, OVCH1, OVCH2, PCSK2, PCSK5, PCSK6, PCSK9, PGA3, PGA4, PGA5, PGC, PLAT, PLAU, PLG, PROC, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS22, PRSS23, PRSS27, PRSS29P, PRSS3, PRSS33, PRSS36, PRSS38, PRSS3P2, PRSS42, PRSS44, PRSS47, PRSS48, PRSS53, PRSS57, PRSS58, PRSS8, PRTN3, RELN, REN, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS2, TPSAB1, TPSB2, TPSD1); ингибиторов протеаз (например, A2M, A2ML1, AMBP, ANOS1, COL28A1, COL6A3, COL7A1, CPAMD8, CST1, CST2, CST3, CST4, CST5, CST6, CST7, CST8, CST9, CST9L, CST9LP1, CSTL1, EPPIN, GPC3, HMSD, ITIH1, ITIH2, ITIH3, ITIH4, ITIH5, ITIH6, KNG1, OPRPN, OVOS1, OVOS2, PAPLN, PI15, PI16, PI3, PZP, R3HDML, SERPINA1, SERPINA10, SERPINA11, SERPINA12, SERPINA13P, SERPINA3, SERPINA4, SERPINA5, SERPINA7, SERPINA9, SERPINB2, SERPINB5, SERPINC1, SERPINE1, SERPINE2, SERPINE3, SERPINF2, SERPING1, SERPINI1, SERPINI2, SPINK1, SPINK13, SPINK14, SPINK2, SPINK4, SPINK5, SPINK6, SPINK7, SPINK8, SPINK9, SPINT1, SPINT3, SPINT4, SPOCK1, SPOCK2, SPP2, SSPO, TFPI, TFPI2, WFDC1, WFDC10A, WFDC13, WFDC2, WFDC3, WFDC5, WFDC6, WFDC8); протеинфосфатаз (например, ACP7, ACPP, PTEN, PTPRZ1); эстераз (например, BCHE, CEL, CES4A, CES5A, NOTUM, SIAE); трансфераз (например, METTL24, FKRП, CHSY1, CHST9, B3GAT1); вазоактивных белков (например, AGGF1, AGT, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL4, ANGPTL6, EDN1, EDN2, EDN3, NTS), интерферона I типа (например, IFN- α , включая, но не ограничиваясь интерфероном альфа- α 3, интерфероном альфа-2a и интерфероном альфа-2b, IFN- β , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ν , IFN- τ и IFN- ω), интерферона II типа (например, IFN- γ), интерферона III типа (например, IFN- λ), интерлейкина, например, IL-37, IL-38, и растворимого рецептора ACE2.

[0072] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую: (i) по

меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК или с отличной целевой РНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых кодирует или содержит миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем соответствующие целевые РНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых и отличных РНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой некодирующую РНК. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся последовательно. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), присутствуют последовательно. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты,

кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее. В некоторых аспектах интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК. В некоторых аспектах целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых аспектах целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 6R (IL-6R), интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа), интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета), ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых аспектах целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа). В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует один и тот же интересующий ген или отличный интересующий ген. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых кодирует интересующий ген, причем соответствующие интересующие гены одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых и отличных генов. В некоторых аспектах интересующий ген содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из секреторного белка, внутриклеточного белка, белка, находящегося внутри органеллы, и мембранного белка. В некоторых аспектах интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и интерлейкина 4 (IL-4). В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив, функционально связанный с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, причем нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS),

сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал центросомной локализации (CLS). В некоторых аспектах, нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из: (a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую 5'-кэп, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую промотор, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую последовательность Козак. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (a) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, (b) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и/или (c) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых аспектах линкер включает тРНК-линкер,

пептидный линкер 2А или гибкий линкер. В некоторых аспектах длина линкера составляет по меньшей мере 6 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 15 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1 - 8. В некоторых аспектах композиция содержит рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и (ii) мРНК, кодирующую интересующий ген; причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген. В некоторых аспектах композиция предназначена для применения для одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся последовательно. В некоторых аспектах композиция предназначена для применения для одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), присутствуют последовательно. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную

связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее. В некоторых аспектах интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК.

[0073] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, для лечения или предотвращения вирусного заболевания или состояния у субъекта, указанная конструкция содержит: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую мРНК интересующего гена; причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном. В некоторых аспектах миРНК не влияет на экспрессию и/или не способна связываться с мРНК интересующего гена. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК или с отличной целевой РНК. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем по меньшей мере две последовательности нуклеиновых кислот кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты кодирует или содержит миРНК, способную связываться с отличной целевой РНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой некодирующую РНК. В некоторых вариантах реализации каждая из целевых РНК одинакова, или они отличны.

В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2); ORF1ab SARS CoV-2; S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации интерлейкин выбран из группы, состоящей из: IL-1-альфа, IL-1-бета, IL-6, IL-6R, IL-6R-альфа, интерлейкина IL-6R-бета, IL-18, IL-36-альфа, IL-36-бета, IL-36-гамма и IL-33. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: IL-6, IL-6R, IL-6R-альфа, IL-6R-бета, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2); ORF1ab SARS CoV-2; S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации композиция содержит в

(ii) две или более последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых кодирует интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая мРНК одинакова или отлична. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере две мРНК одинаковы и по меньшей мере одна мРНК отлична от указанных по меньшей мере двух одинаковых мРНК. В некоторых вариантах реализации интересующий ген из (ii) выбран из группы генов, кодирующих: IFN-альфа-n3, IFN-альфа-2a, IFN-альфа-2b, IFN-бета-1a, IFN-бета-1b, растворимый рецептор ACE2, IL-37 и IL-38. В некоторых вариантах реализации интересующий ген из (ii) выбран из группы генов, кодирующих: IFN-бета и растворимый рецептор ACE2. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив, функционально связанный с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей мРНК интересующего гена, причем указанный нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал центросомной локализации (CLS). В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из:

(a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому

интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую 5'-кэп, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую промотор, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую последовательность Козак. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (a) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, (b) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и/или (c) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер, пептидный линкер 2А или гибкий линкер. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину по меньшей мере 6 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно

15 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой вектор, подходящий для генотерапии. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47. В некоторых аспектах композиция содержит рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и (ii) мРНК, кодирующую интересующий ген; причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для применения для одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке. В некоторых вариантах реализации композиция присутствует в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусного заболевания или состояния у субъекта. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся последовательно. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), присутствуют последовательно. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК. В некоторых аспектах миРНК,

способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее. В некоторых аспектах интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК.

[0074] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, указанная конструкция содержит: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую мРНК интересующего гена; причем целевая РНК из (i) отлична от мРНК из (ii). В некоторых вариантах реализации миРНК не влияет на экспрессию и/или не способна связываться с мРНК интересующего гена. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК или с отличной целевой РНК. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем по меньшей мере две последовательности нуклеиновых кислот кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты кодирует или содержит миРНК, способную связываться с отличной целевой РНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой некодирующую РНК. В некоторых вариантах реализации каждая из целевых РНК одинакова, или они отличны. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: мРНК IL-8, мРНК IL-1-бета, мРНК IL-17, мРНК TNF-альфа, РНК ORF1ab SARS CoV-2 (полипротеин PP1ab, например, в некодирующей области или когда он кодирует белок, который выбран из: неструктурного белка SARS CoV-2 (NSP), Nsp1, Nsp3 (Nsp3b, Nsp3c, PLpro и Nsp3e), комплекса Nsp7_Nsp8, Nsp9-Nsp10 и Nsp14-Nsp16, 3CLpro, Е-канала (белка Е), ORF7a, С-концевого связывающего РНК домена (CRBD), N-концевого связывающего РНК домена (NRBD), геликазы и RdRp), мРНК шиповидного белка (S) SARS CoV-2, мРНК нуклеокапсидного белка (N) SARS CoV-2, мРНК фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), мРНК интерлейкина (включая, но не ограничиваясь интерлейкином 1 (например, IL-1-альфа, IL-1-бета), интерлейкином 6 (IL-6),

интерлейкином 6R (IL-6R), интерлейкином 6R альфа (IL-6R-альфа), интерлейкином 6R бета (IL-6R-бета), интерлейкином 18 (IL-18), интерлейкином 36 альфа (IL-36-альфа), интерлейкином 36 бета (IL-36-бета), интерлейкином 36 гамма (IL-36-гамма), интерлейкином 33 (IL-33)), мРНК ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), мРНК трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и РНК, кодирующей NSP12 и 13. В некоторых вариантах реализации композиция содержит в (ii) две или более последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых кодирует мРНК интересующего гена. В некоторых вариантах реализации каждая мРНК одинакова или отлична. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере две мРНК одинаковы и по меньшей мере одна мРНК отлична от указанных по меньшей мере двух одинаковых мРНК. В некоторых вариантах реализации интересующий ген из (ii) выбран из группы генов, кодирующих белок, выбранный из: IGF-1, IL-4, IGF-1 (включая его производные, описанные в других местах в данной заявке), карбоксипептидаз (например, ACE, ACE2, CNDP1, CPA1, CPA2, CPA4, CPA5, CPA6, CPB1, CPB2, CPE, CPN1, CPQ, CPXM1, CPZ, SCPEP1); цитокинов (например, BMP1, BMP10, BMP15, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8A, BMP8B, C1QTNF4, CCL1, CCL11, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3, CCL3L1, CCL3L3, CCL4, CCL4L, CCL4L2, CCL5, CCL7, CCL8, CD40LG, CER1, CKLF, CLCF1, CNTF, CSF1, CSF2, CSF3, CTF1, CX3CL1, CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, EDA, EBI3, FAM3B, FAM3C, FASLG, FLT3LG, GDF1, GDF10, GDF11, GDF15, GDF2, GDF3, GDF5, GDF6, GDF7, GDF9, GPI, GREM1, GREM2, GRN, IFNA1, IFNA13, IFNA10, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA2, IFNA21, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNB1, IFNE, IFNG, IFNK, IFNL1, IFNL2, IFNL3, IFNL4, IFNW1, IL10, IL11, IL12A, IL12B, IL13, IL15, IL16, IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17F, IL18, IL19, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL20, IL21, IL22, IL23A, IL24, IL25, IL26, IL27, IL3, IL31, IL32, IL33, IL34, IL36A, IL36B, IL36G, IL36RN, IL37, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, LEFTY1, LEFTY2, LIF, LTA, MIF, MSTN, NAMPT, NODAL, OSM, PF4, PF4V1, SCGB3A1, SECTM1, SLURP1, SPP1, THNSL2, THPO, TNF, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF14, TNFSF15, TSLP, VSTM1, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, XCL1 и XCL2); внеклеточных лигандов и транспортеров (например, APCS, CHI3L1, CHI3L2, CLEC3B, DMBT1, DMKN, EDDM3A, EDDM3B, EFNA4, EMC10, ENAM, EPYC, ERVH48-1, F13B, FCN1, FCN2, GLDN, GPLD1, HEG1, ITFG1, KAZALD1, KCP, LACRT, LEG1, METRN, NOTCH2NL, NPNT, OLFM1,

OLFML3, PRB2, PSAP, PSAPL1, PSG1, PSG6, PSG9, PTX3, PTX4, RBP4, RNASE10, RNASE12, RNASE13, RNASE9, RSPRY1, RTBDN, S100A12, S100A13, S100A7, S100A8, SAA2, SAA4, SCG1, SCG2, SCG3, SCGB1C1, SCGB1C2, SCGB1D1, SCGB1D2, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A2, SCGN, SCRG1, SCUBE1, SCUBE2, SCUBE3, SDCBP, SELENOP, SFTA2, SFTA3, SFTPA1, SFTPA2, SFTPC, SFTPD, SHBG, SLURP2, SMOC1, SMOC2, SMR3A, SMR3B, SNCA, SPATA20, SPATA6, SOGA1, SPARC, SPARCL1, SPATA20, SPATA6, SRPX2, SSC4D, STX1A, SUS4, SVBP, TCN1, TCN2, TCTN1, TF, TULP3, TFF2, TFF3, THSD7A, TINAG, TINAGL1, TMEFF2, TMEFF3, TMEFF4, TMEFF5, TMEFF6, TMEFF7, TMEFF8, TMEFF9, TMEFF10, TMEFF11, TMEFF12, TMEFF13, TMEFF14, TMEFF15, TMEFF16, TMEFF17, TMEFF18, TMEFF19, TMEFF20, TMEFF21, TMEFF22, TMEFF23, TMEFF24, TMEFF25, TMEFF26, TMEFF27, TMEFF28, TMEFF29, TMEFF30, TMEFF31, TMEFF32, TMEFF33, TMEFF34, TMEFF35, TMEFF36, TMEFF37, TMEFF38, TMEFF39, TMEFF40, TMEFF41, TMEFF42, TMEFF43, TMEFF44, TMEFF45, TMEFF46, TMEFF47, TMEFF48, TMEFF49, TMEFF50, TMEFF51, TMEFF52, TMEFF53, TMEFF54, TMEFF55, TMEFF56, TMEFF57, TMEFF58, TMEFF59, TMEFF60, TMEFF61, TMEFF62, TMEFF63, TMEFF64, TMEFF65, TMEFF66, TMEFF67, TMEFF68, TMEFF69, TMEFF70, TMEFF71, TMEFF72, TMEFF73, TMEFF74, TMEFF75, TMEFF76, TMEFF77, TMEFF78, TMEFF79, TMEFF80, TMEFF81, TMEFF82, TMEFF83, TMEFF84, TMEFF85, TMEFF86, TMEFF87, TMEFF88, TMEFF89, TMEFF90, TMEFF91, TMEFF92, TMEFF93, TMEFF94, TMEFF95, TMEFF96, TMEFF97, TMEFF98, TMEFF99, TMEFF100); белков внеклеточного матрикса (например, ABI3BP, AGRN, CCBE1, CHL1, COL15A1, COL19A1, COLEC11, DMBT1, DRAXIN, EDIL3, ELN, EMID1, EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EPDR1, FBLN1, FBLN2, FBLN5, FLRT1, FLRT2, FLRT3, FREM1, GLDN, IBSP, KERA, KIAA0100, KIRREL3, KRT10, LAMB2, MGP, RPTN, SBSPON, SDC1, SDC4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, SIGLEC1, SIGLEC10, SIGLEC6, SLIT1, SLIT2, SLIT3, SLITRK1, SNED1, SNORC, SPACA3, SPACA7, SPON1, SPON2, STATH, SVEP1, TECTA, TECTB, TNC, TNN, TNR, TNXB); глюкозидаз (AMY1A, AMY1B, AMY1C, AMY2A, AMY2B, CEMIP, CHIA, CHIT1, FUCA2, GLB1L, GLB1L2, HPSE, HYAL1, HYAL3, KL, LYG1, LYG2, LYZL1, LYZL2, MAN2B2, SMPD1, SMPDL3B, SPACA5, SPACA5B); гликозилтрансфераз (например, ART5, B4GALT1, EXTL2, GALNT1, GALNT2, GLT1D1, MGAT4A, ST3GAL1, ST3GAL2, ST3GAL3, ST3GAL4, ST6GAL1, XYLT1); факторов роста (например, AMH, ARTN, BTC, CDF, CFC1, CFC1B, CHRDL1, CHRDL2, CLEC11A, CNMD, EFEMP1, EGF, EGFL6, EGFL7, EGFL8, EPGN, EREG, EYS, FGF1, FGF10, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FRZB, GDNF, GFER, GKN1, HBEGF, HGF, IGF-1, IGF2, INHA, INHBA, INHBB, INHBC, INHBE, INS, KITLG, MANF, MDK, MIA, NGF, NOV, NRG1, NRG2, NRG3, NRG4, NRTN, NTF3, NTF4, OGN, PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD, PGF, PROK1, PSPN, PTN, SDF1, SDF2, SFRP1, SFRP2, SFRP3, SFRP4, SFRP5, TDGF1, TFF1, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, THBS4, TIMP1, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, WISP3); белков, связывающих факторы роста (например, CHRDL1, CYR61, ESM1, FGFBP1, FGFBP2, FGFBP3, HTRA1, GHBP, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, SOSTDC1, NOG, TWIST1 и WIF1); белков, связывающих гепарин (например, ADA2, ADAMTSL5, ANGPTL3, APOB, APOE, APOH, COL5A1, COMP, CTGF, FBLN7, FN1, FSTL1, HRG, LAMC2, LIPC, LIPG, LIPH, LIPI, LPL, PCOLCE2, POSTN, RSPO1, RSPO2, RSPO3, RSPO4, SAA1, SLIT2, SOST, THBS1, VTN); гормонов (например, ADCYAP1, ADIPOQ, ADM, ADM2, ANGPTL8, APELA, APLN, AVP, C1QTNF12, C1QTNF9, CALCA, CALCB, CCK, CGA, CGB1, CGB2, CGB3, CGB5,

CGB8, COPA, CORT, CRH, CSH1, CSH2, CSHL1, ENHO, EPO, ERFE, FBN1, FNDC5, FSHB, GAL, GAST, GCG, GH, GH1, GH2, GHRH, GHRL, GIP, GNRH1, GNRH2, GPHA2, GPHB5, IAPP, INS, INSL3, INSL4, INSL5, INSL6, LHB, METRNL, MLN, NPPA, NPPB, NPPC, OSTN, OXT, PMCH, PPY, PRL, PRLH, PTH, PTHLH, PYY, RETN, RETNLB, RLN1, RLN2, RLN3, SCT, SPX, SST, STC1, STC2, TG, TOR2A, TRH, TSHB, TTR, UCN, UCN2, UCN3, UTS2, UTS2B и VIP); гидролаз (например, AADACL2, ABHD15, ACP7, ACPP, ADA2, ADAMTSL1, AOAH, ARSF, ARSI, ARSJ, ARSK, BTD, CHI3L2, ENPP1, ENPP2, ENPP3, ENPP5, ENTPD5, ENTPD6, GBP1, GGH, GPLD1, HPSE, LIPC, LIPF, LIPG, LIPH, LIPI, LIPK, LIPM, LIPN, LPL, PGLYRP2, PLA1A, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G2E, PLA2G2F, PLA2G3, PLA2G5, PLA2G7, PNLIP, PNLIPRP2, PNLIPRP3, PON1, PON3, PPT1, SMPDL3A, THEM6, THSD1 и THSD4); иммуноглобулинов (например, IGSF10, IGKV1-12, IGKV1-16, IGKV1-33, IGKV1-6, IGKV1D-12, IGKV1D-39, IGKV1D-8, IGKV2-30, IGKV2D-30, IGKV3-11, IGKV3D-20, IGKV5-2, IGLC1, IGLC2, IGLC3); изомераз (например, NAXE, PPIA, PTGDS); киназ (например, ADCK1, ADPGK, FAM20C, ICOS, PKDCC); лиаз (например, PM20D1, PAM, CA6); ингибиторов металлоферментов (например, FETUB, SPOCK3, TIMP2, TIMP3, TIMP4, WFIKKN1, WFIKKN2); металлопротеаз (например, ADAM12, ADAM28, ADAM9, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, CLCA1, CLCA2, CLCA4, IDE, MEP1B, MMEL1, MMP1, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP16, MMP17, MMP19, MMP2, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP28, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, PAPP, PAPP2, TLL1, TLL2); белков молока (например, CSN1S1, CSN2, CSN3, LALBA); нейроактивных белков (например, CARTPT, NMS, NMU, NPB, NPFF, NPS, NPVF, NPW, NPY, PCSK1N, PDYN, PENK, PNOC, POMC, PROK2, PTH2, PYY2, PYY3, QRFP, TAC1 и TAC3); протеаз (например, ADAMTS6, C1R, C1RL, C2, CASP4, CELA1, CELA2A, CELA2B, CFB, CFD, CFI, CMA1, CORIN, CTRB1, CTRB2, CTSB, CTSD, DHH, F10, F11, F12, F2, F3, F7, F8, F9, FAP, FURIN, GZMA, GZMK, GZMM, HABP2, HGFAC, HTRA3, HTRA4, IHH, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLKB1, MASP1, MASP2, MST1L, NAPSA, OVCH1, OVCH2, PCSK2, PCSK5, PCSK6, PCSK9, PGA3, PGA4, PGA5, PGC, PLAT, PLAU, PLG, PROC, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS22, PRSS23, PRSS27, PRSS29P, PRSS3, PRSS33, PRSS36, PRSS38, PRSS3P2, PRSS42, PRSS44, PRSS47, PRSS48, PRSS53, PRSS57, PRSS58, PRSS8, PRTN3, RELN, REN, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS2, TPSAB1, TPSB2, TPSD1); ингибиторов протеаз (например, A2M, A2ML1, AMBP, ANOS1, COL28A1,

COL6A3, COL7A1, CPAMD8, CST1, CST2, CST3, CST4, CST5, CST6, CST7, CST8, CST9, CST9L, CST9LP1, CSTL1, EPPIN, GPC3, HMSD, ITIH1, ITIH2, ITIH3, ITIH4, ITIH5, ITIH6, KNG1, OPRPN, OVOS1, OVOS2, PAPLN, PI15, PI16, PI3, PZP, R3HDML, SERPINA1, SERPINA10, SERPINA11, SERPINA12, SERPINA13P, SERPINA3, SERPINA4, SERPINA5, SERPINA7, SERPINA9, SERPINB2, SERPINB5, SERPINC1, SERPINE1, SERPINE2, SERPINE3, SERPINF2, SERPING1, SERPINI1, SERPINI2, SPINK1, SPINK13, SPINK14, SPINK2, SPINK4, SPINK5, SPINK6, SPINK7, SPINK8, SPINK9, SPINT1, SPINT3, SPINT4, SPOCK1, SPOCK2, SPP2, SSPO, TFPI, TFPI2, WFDC1, WFDC10A, WFDC13, WFDC2, WFDC3, WFDC5, WFDC6, WFDC8); протеинфосфатаз (например, ACP7, ACPP, PTEN, PTPRZ1); эстераз (например, BCHE, CEL, CES4A, CES5A, NOTUM, SIAE); трансфераз (например, METTL24, FKRП, CHSY1, CHST9, B3GAT1); вазоактивных белков (например, AGGF1, AGT, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL4, ANGPTL6, EDN1, EDN2, EDN3, NTS), интерферона I типа (например, IFN- α , включая, но не ограничиваясь интерфероном альфа- α 3, интерфероном альфа-2a и интерфероном альфа-2b, IFN- β , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ν , IFN- τ и IFN- ω), интерферона II типа (например, IFN- γ), интерферона III типа (например, IFN- λ), интерлейкина, например, IL-37, IL-38, и растворимого рецептора ACE2. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив, функционально связанный с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей мРНК интересующего гена, причем указанный нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал центросомной локализации (CLS). В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из: (a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку,

кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно

5 модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую 5'-кэп, последовательность нуклеиновой

10 кислоты, кодирующую или содержащую промотор, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую последовательность Козак. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой

15 кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (a) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую мРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, (b) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих мРНК,

20 способную связываться с целевой мРНК, и/или (c) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер, пептидный линкер 2А или гибкий линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину по меньшей мере 6 остатков

25 нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации последовательность

30 нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации последовательность

35 нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от

приблизительно 6 до приблизительно 15 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой вектор, подходящий для генотерапии. В некоторых вариантах реализации композиция пригодна для одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке.

[0075] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся последовательно. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), присутствуют последовательно. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК. В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее. В некоторых вариантах реализации интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК. В некоторых вариантах реализации композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусной инфекции, заболевания или состояния, или заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из болезни

межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита и псориаза. В некоторых вариантах реализации композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусной инфекции, заболевания или состояния, или заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД),

5 остеоартрита и псориаза, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ) и бокового амиотрофического склероза (БАС). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая

10 интересующий ген (ii), содержатся последовательно. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), присутствуют последовательно. В некоторых вариантах реализации

15 последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую

20 интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена

25 против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК. В

30 некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее. В некоторых вариантах реализации интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК.

[0076] В некоторых аспектах композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую миРНК, содержащую

35 последовательность смысловой цепи, кодируемую последовательностью, выбранной из

последовательностей SEQ ID NO: 80 - 109 и SEQ ID NO: 140 - 145. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 109 и SEQ ID NO: 140 - 145, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 110 - 139 и SEQ ID NO: 146 - 151. В некоторых аспектах композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую миРНК, содержащую последовательность смысловой цепи, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 92. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 92, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 110 - 122. В некоторых аспектах композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую миРНК, содержащую последовательность смысловой цепи, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 93 - 109. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 93 - 109, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 123 - 139. В некоторых аспектах композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую миРНК, содержащую последовательность смысловой цепи, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 140 - 145. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 140 - 145, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 146 - 151.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0077] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в настоящем описании, включены в данную заявку посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и отдельно указана как включенная посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0078] Особенности настоящего изобретения описаны в подробностях в прилагаемой формуле изобретения. Лучшего понимания особенностей и преимуществ настоящего изобретения можно добиться, обратившись к следующему подробному описанию, в котором предложены типичные варианты реализации, в которых используются принципы настоящего изобретения, и к сопроводительным чертежам, где:

[0079] На **Фиг. 1** изображено схематическое представление дизайна конструкции. Т7: промотор Т7, миРНК: малая интерферирующая РНК.

[0080] На **Фиг. 2А** показано сравнение конструкции мРНК IGF-1 и Соединения А1 (Соед. 1) в отношении экспрессии IGF-1 в клетках НЕК-293, тогда как на **Фиг. 2В** показана одновременная РНК-интерференция с помощью Соединения А1, которое содержит нацеленную на IL-8 миРНК, в модели сверхэкспрессии IL-8 в клетках НЕК-293. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии IL-8 отдельно.

[0081] На **Фиг. 3** показана зависимость от дозы РНК-интерференция с помощью Соединения А1 (Соед. 1), которое содержит нацеленную на IL-8 миРНК, в модели сверхэкспрессии IL-8 в клетках НЕК-293.

[0082] На **Фиг. 4А** показана модуляция экспрессии IL-8 с помощью Соединения А2 (Соед. 2) в клетках ТНР-1. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии IL-8 отдельно.

[0083] На **Фиг. 4В** показана экспрессия IGF-1 с Соединения А2 (Соед. 2) в клетках НЕК-293.

[0084] На **Фиг. 5А** показана модуляция экспрессии IL-8 с помощью Соединения А3 (Соед. 3) в клетках ТНР-1. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии IL-8 отдельно.

[0085] На **Фиг. 5В** показана экспрессия IGF-1 с Соединения А3 (Соед. 3) в клетках НЕК-293.

[0086] На **Фиг. 6А** показано сравнение Соединения А4 (Соед. 4) и Соединения А5 (Соед. 5) в отношении экспрессии IL-8 в клетках ТНР-1. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии IL-8 отдельно.

[0087] На **Фиг. 6В** показано сравнение Соединения А3 (Соед. 3) и Соединения А5 (Соед. 5) в отношении экспрессии IL-8 в клетках ТНР1. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии IL-8 отдельно.

[0088] На **Фиг. 7** показано сравнение Соединения А4 (Соед. 4) и Соединения А5 (Соед. 5) в отношении экспрессии IL-8 в клетках НЕК-293. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии IL-8 отдельно.

[0089] На **Фиг. 8А** показано действие Соединения А6 (Соед. 6) на эндогенную экспрессию IL-1-бета (IL1b) в клетках ТНР-1. Контроль: только ЛПС + дцДНК.

[0090] На **Фиг. 8В** показано действие Соединения А6 (Соед. 6) на эндогенную экспрессию IL-1-бета (IL1b) в клетках ТНР-1. Контроль: только ЛПС + дцДНК.

[0091] На **Фиг. 8С** показана экспрессия IGF-1 с Соединения А6 (Соед. 6) в клетках НЕК-293.

5 [0092] На **Фиг. 9А** показано действие Соединения А7 (Соед. 7) на эндогенную экспрессию IL-1-бета (IL1b) в клетках ТНР-1. Контроль: только ЛПС + дцДНК.

[0093] На **Фиг. 9В** показано действие Соединения А7 (Соед. 7) на эндогенную экспрессию IL-1-бета (IL1b) в клетках ТНР-1. Контроль: только ЛПС + дцДНК.

10 [0094] На **Фиг. 9С** показана экспрессия IGF-1 с Соединения А7 (Соед. 7) в клетках НЕК-293.

[0095] На **Фиг. 10А** показана РНК-интерференция с помощью Соединения А8 (Соед. 8), которое содержит нацеленную на TNF-α миРНК, в модели сверхэкспрессии TNF-α в клетках НЕК-293. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии TNF-α отдельно.

15 [0096] На **Фиг. 10В** показана РНК-интерференция с помощью Соединения А8 (Соед. 8), которое содержит нацеленную на TNF-α миРНК, в модели эндогенной экспрессии TNF-α в клетках ТНР-1. Контроль: только ЛПС + R848.

[0097] На **Фиг. 10С** показана экспрессия IL-4 с Соединения А8 (Соед. 8) в той же культуре клеток (НЕК-293), что и на Фиг. 10А.

20 [0098] На **Фиг. 10D** показана экспрессия IL-4 с Соединения А8 (Соед. 8) в том же культуральном супернатанте (ТНР-1), что и на Фиг. 10В.

[0099] На **Фиг. 11** изображен филогенетический анализ трех коронавирусов, которые приводили к вспышкам эпидемии у людей за последние два десятилетия: MERS-CoV (сверху), SARS-CoV-2 (посередине) и SARS-CoV (снизу). Геномные последовательности общедоступны (получены из базы данных NCBI Nucleotide) и проанализированы в
25 Geneious Prime v.2019.2.3 с моделью генетических расстояний Тамуры–Нея; дерево создали с помощью алгоритма UPGMA.

[0100] На **Фиг. 12А** показана РНК-интерференция с помощью Соединения А9 (Соед. 9) и Соединения А10 (Соед. 10), которые содержат нацеленные на TNF-α миРНК, в модели эндогенной экспрессии TNF-α в клетках ТНР-1. Контроль: только ЛПС + R848, sc-миРНК:
30 рандомизированная (scrambled) миРНК. Результаты представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка среднего по 4 повторам. Значимость (*, <0,05) оценивали с помощью критерия Стьюдента для активности миРНК. Значимость (***, p <0,001) оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим критерием множественных сравнений Даннета относительно контроля.

[0101] На **Фиг. 12В** показана экспрессия IL-4 с Соединения А9 (Соед. 9) и Соединения А10 (Соед. 10) в клетках ТНР-1. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам. Значимость (**, $<0,01$) оценивали с помощью критерия Стьюдента для экспрессии IL-4.

5 [0102] На **Фиг. 13А** показана РНК-интерференция с помощью Соединения А9 (Соед. 9) и Соединения А10 (Соед. 10), которые содержат нацеленные на TNF- α миРНК, в модели сверхэкспрессии TNF- α в клетках НЕК-293. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии TNF- α отдельно. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам. Значимость (**, $p < 0,01$) оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим критерием множественных сравнений Даннета относительно контроля.

10 [0103] На **Фиг. 13В** показана экспрессия IL-4 с Соединения А9 (Соед. 9) и Соединения А10 (Соед. 10) в клетках НЕК-293. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам. Значимость (***, $<0,001$) оценивали с помощью критерия Стьюдента.

15 [0104] На **Фиг. 14** показана зависимость от дозы РНК-интерференция с помощью Соединения А11 (Соед. 11), которое содержит нацеленную на ALK2 миРНК, в модели эндогенной экспрессии ALK2 в клетках А549, и экспрессия IGF-1 с Соединения А11 (Соед. 11) в клетках А549. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам.

20 [0105] На **Фиг. 15А** показана зависимость от дозы РНК-интерференция с помощью Соединения А12 (Соед. 12) и Соединения 13 (Соед. 13), которые содержат нацеленную на SOD1 миРНК, в модели эндогенной экспрессии SOD1 в клетках IMR32. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 3 повторам.

25 [0106] На **Фиг. 15В** показана зависимость от дозы экспрессия ЕРО с Соединения А13 (Соед. 13) в клетках IMR32. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам.

30 [0107] На **Фиг. 15С** показана зависимость от дозы экспрессия IGF-1 с Соединения А12 (Соед. 12) в клетках IMR32. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам.

35 [0108] На **Фиг. 16А** показана РНК-интерференция с помощью Соединения А14 (Соед. 14) и Соединения А15 (Соед. 15), которые содержат нацеленные на IL-1-бета миРНК, в модели сверхэкспрессии IL-1-бета в клетках НЕК-293. Контроль: конструкция для сверхэкспрессии IL-1-бета отдельно. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам. Значимость (*, $<0,05$) оценивали с помощью

критерия Стьюдента. Значимость (***, $p < 0,001$) оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим критерием множественных сравнений Даннета относительно контроля.

[0109] На **Фиг. 16В** показана экспрессия IGF-1 с Соединения A14 (Соед. 14) и Соединения A15 (Соед. 15) в клетках НЕК-293. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего по 4 повторам. Значимость (***, $< 0,001$) оценивали с помощью критерия Стьюдента.

[0110] На **Фиг. 17А** показана экспрессия положительных по eGFP клеток A549, трансфицированных вектором pcDNA3⁺, содержащим последовательность, кодирующую нуклеокапсидный белок SARS CoV-2, меченый eGFP.

[0111] На **Фиг. 17В** показана экспрессия положительных по eGFP клеток A549 котрансфицированных вектором pcDNA3⁺, содержащим последовательность, кодирующую нуклеокапсидный белок SARS CoV-2, меченый eGFP, и Соединением B18 (Соед. B18), содержащим 3 миРНК, одна из которых нацелена на нуклеокапсидный белок SARS CoV-2.

[0112] На **Фиг. 17С** показана РНК-интерференция с помощью Соединения B18 (Соед. B18), которое содержит миРНК, нацеленные на нуклеокапсидный белок SARS CoV-2, в клетках A549, экспрессирующих нуклеокапсидный белок SARS CoV-2, меченый eGFP. Контроль: конструкция нуклеокапсидного белка SARS CoV-2-eGFP отдельно. Значимость (***, $< 0,001$) оценивали с помощью критерия Стьюдента для Соединения B18 (Соед. B18) по сравнению с контролем.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0113] Некоторые конкретные подробности настоящего описания представлены, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов реализации. Тем не менее, специалист в данной области поймет, что настоящее изобретение можно осуществить без этих подробностей. В других случаях, хорошо известные структуры не были показаны или подробно описаны, чтобы избежать излишнего затруднения понимания описания вариантов реализации. Если контекст не требует иного, по всему тексту настоящего описания и в следующей за ним формуле изобретения термин «включать» и его варианты, такие как «включает» и «включающий», должны истолковываться в открытом, включительном смысле, то есть, как «включая, но не ограничиваясь». Кроме того, заголовки, предложенные в данной заявке, предназначены исключительно для удобства и не передают объем или значение заявленного изобретения.

[0114] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют те же значения, которые обычно понимает средний специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в данной заявке, можно применять для осуществления или тестирования настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже.

Определения

[0115] В настоящей заявке и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если в содержании явно не указано иное.

Также следует отметить, что термин «или», как правило, используется в своем смысле, включая «и/или», если в содержании явно не указано иное. Термины «и/или» и «любая их комбинация» и их грамматические эквиваленты, используемые в данной заявке, можно использовать взаимозаменяемо. Данные термины могут выражать, что любая комбинация конкретно предложена. Исключительно с целью иллюстрирования, следующие формулировки «А, В и/или С» или «А, В, С или любая их комбинация» могут означать «А отдельно; В отдельно; С отдельно; А и В; В и С; А и С; и А, В и С». Термин «или» можно применять конъюнктивно или дизъюнктивно, если контекст конкретно не относится к дизъюнктивному использованию.

[0116] Термин «около» или «приблизительно» может означать нахождение в пределах приемлемого диапазона ошибки для конкретного значения, что определяет средний специалист в данной области техники, который будет отчасти зависеть от того, как значение измеряют или определяют, т.е., от ограничений системы измерения. Например, «приблизительно» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения, в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы «приблизительно» может означать диапазон до 20%, до 10%, до 5% или до 1% от данного значения. В качестве альтернативы, особенно в отношении биологических систем или процессов, указанный термин может означать в пределах порядка величины, в пределах 5-кратного и более предпочтительно в пределах 2-кратного значения. Когда в настоящей заявке и в формуле изобретения описаны конкретные значения, если не указано иное, следует полагать, что термин «приблизительно» означает в пределах приемлемого диапазона ошибки для данного конкретного значения.

[0117] Используемые в настоящем описании и формуле изобретения термины «включающий» (и любая форма термина «включающий», такая как «включают» и «включает»), «обладающий» (и любая форма термина «обладающий», такая как «обладают» и «обладает»), «закрывающий в себе» (и любая форма термина «закрывающий

в себе», такая как «заключает в себе» и «заключают в себе») или «содержащий» (и любая форма термина «содержащий», такая как «содержит» и «содержат») являются включительными или неограничивающими и не исключают дополнительные, неперечисленные элементы или этапы способа. Предполагается, что любой вариант реализации, обсуждаемый в настоящем описании, можно осуществить применительно к любому способу или композиции в соответствии с настоящим описанием, и наоборот. Более того, композиции в соответствии с настоящим описанием можно применять, чтобы осуществить способы в соответствии с настоящим описанием.

[0118] Упоминание в настоящем описании «вариантов реализации», «определенных вариантов реализации», «предпочтительных вариантов реализации», «конкретных вариантов реализации», «некоторых вариантов реализации», «варианта реализации», «одного варианта реализации» или «других вариантов реализации» означает, что конкретная особенность, структура или свойство, описанные в связи с указанными вариантами реализации, включены по меньшей мере в некоторые варианты реализации, но не обязательно во все варианты реализации настоящего изобретения. Для того чтобы облегчить понимание настоящего изобретения, определения множества терминов и формулировок приведены ниже.

[0119] Термин «РНК» в данной заявке включает РНК, которая кодирует последовательность аминокислот (например, мРНК и т.д.), а также РНК, которая не кодирует последовательность аминокислот (например, миРНК, кшРНК и т.д.). РНК в данной заявке может представлять собой кодирующую РНК, т.е., РНК, которая кодирует последовательность аминокислот. Такие молекулы РНК также называют мРНК (информационной РНК), и они представляют собой одноцепочечные молекулы РНК. РНК в данной заявке может представлять собой не кодирующую РНК, т.е., РНК, которая не кодирует последовательность аминокислот или не транслируется с образованием белка. Не кодирующая РНК может включать, но не ограничена малой интерферирующей РНК (миРНК), короткой или малой шпилечной РНК (кшРНК), микроРНК (микроРНК), РНК, взаимодействующей с *piwi* (пиРНК), и длинной не кодирующей РНК (днкРНК). МиРНК, используемые в данной заявке, могут содержать участок двухцепочечной РНК (дцРНК), структуру шпильки, структуру петли или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации миРНК, используемые в данной заявке, могут содержать по меньшей мере одну кшРНК, по меньшей мере один участок дцРНК или по меньшей мере одну структуру петли. В некоторых вариантах реализации миРНК, используемые в данной заявке, могут быть получены в результате процессинга дцРНК или кшРНК. РНК может быть получена с помощью методики химического и ферментативного синтеза, известной среднему

специалисту в данной области техники, или путем применения рекомбинантной технологии, или может быть выделена из природных источников, или с помощью комбинации перечисленных способов. РНК необязательно может содержать неприродные и встречающиеся в природе модификации нуклеозидов, известные в данной области техники, такие как, например, N¹-метилпсевдоуридин, также называемый в данной заявке метилпсевдоуридином.

[0120] Термины «последовательность нуклеиновой кислоты», «последовательность полинуклеиновой кислоты», «последовательность нуклеотидов» и «последовательность нуклеотидных кислот» используют в данной заявке взаимозаменяемо, и они имеют одинаковое значение в данной заявке и предпочтительно относятся к ДНК или РНК. Термины «последовательность нуклеиновой кислоты», «последовательность нуклеотидов» и «последовательность нуклеотидных кислот» можно использовать синонимично с термином «полинуклеотидная последовательность». В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты представляет собой полимер, содержащий или состоящий из мономеров нуклеотидов, которые связаны ковалентной связью друг с другом посредством фосфодиэфирных связей сахарофосфатного остова. В объем термина «последовательность нуклеиновой кислоты» также входят модифицированные последовательности нуклеиновых кислот, такие как модифицированные по основанию, модифицированные по сахару или модифицированные по остову и т.д., ДНК или РНК.

[0121] Рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК, описанные в данной заявке, могут содержать один или более вариантов нуклеотидов, включая нестандартный(-е) нуклеотид(ы), неприродный(-е) нуклеотид(ы), аналог(и) нуклеотида и/или модифицированные нуклеотиды. Примеры модифицированных нуклеотидов включают, но не ограничены перечисленными: диаминопурин, 5-фторурацил, 5-бромурацил, 5-хлорурацил, 5-йодурацил, гипоксантин, ксантин, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксигидроксиметил)урацил, 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин, 5-карбоксиметиламинометилурацил, дигидроурацил, бета-D-галактозилквеуозин, инозин, N⁶-изопентениладенин, 1-метилгуанин, 1-метилюридин, 2,2-диметилгуанин, 2-метиладенин, 2-метилгуанин, 3-метилцитозин, 5-метилцитозин, N⁶-аденин, 7-метилгуанин, 5-метиламинометилурацил, 5-метоксиаминометил-2-тиоурацил, бета-D-маннозилквеуозин, 5'-метоксикарбоксиметилурацил, 5-метоксиурацил, 2-метилтио-N⁶-изопентениладенин, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), вибутоксозин, псевдоурацил, квеуозин, 2-тиоцитозин, 5-метил-2-тиоурацил, 2-тиоурацил, 4-тиоурацил, 5-метилурацил, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, 5-метил-2-тиоурацил, 3-(3-амино-3-N-2-карбоксипропил)урацил, (аср3)w, 2,6-диаминопурин и тому подобные

нуклеотиды. В некоторых случаях нуклеотиды могут содержать модификации в своих фосфатных группах, включая модификации в трифосфатной группе. Неограничивающие примеры таких модификаций включают фосфатные цепи большей длины (например, фосфатную цепь, содержащую 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более фосфатных групп) и модификации тиольными группами (например, альфа-тиотрифосфат и бета-тиотрифосфаты).

[0122] Рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК, описанная в данной заявке, может быть модифицирована по группе основания (например, по одному или более атомам, которые обычно доступны для образования водородной связи с комплементарным нуклеотидом, и/или по одному или более атомам, которые обычно не способны образовывать водородную связь с комплементарным нуклеотидом), группе сахара или фосфатному остову. В некоторых вариантах реализации модификации остова включают, но не ограничены фосфоротиоатной, фосфородитиоатной, фосфороселеноатной, фосфородиселеноатной, фосфороанилотиоатной, фосфораниладатной, фосфорамидатной и фосфородиамидатной связью. Фосфоротиоатная связь заменяет атом серы на немостиковый кислород в фосфатном остове и замедляет деградацию олигонуклеотидов нуклеазами. Фосфородиамидатная связь ($N3' \rightarrow P5'$) позволяет предотвращать распознавание нуклеазой и деградацию. В некоторых вариантах реализации модификации каркаса включают присутствие пептидных связей вместо фосфорных в структуре остова (например, звенья N-(2-аминоэтил)-глицина, связанные пептидными связями в пептид-нуклеиновой кислоте), или связывающих групп, включая карбамат, амиды и линейные и циклические углеводородные группы. Олигонуклеотиды с модифицированными остовами рассмотрены в Micklefield, Backbone modification of nucleic acids: synthesis, structure and therapeutic applications, Curr. Med. Chem., 8 (10): 1157-79, 2001 и Lye et al., Modified oligonucleotides-synthesis, properties and applications, Curr. Opin. Mol. Ther., 1 (3): 344-358, 1999.

[0123] Термин «пептид» относится к ряду аминокислотных остатков, соединенных друг с другом, обычно пептидными связями между α -аминогруппой и карбоксильной группой соседних аминокислотных остатков.

[0124] Термин «нацеливающий мотив» или «направляющий мотив» в данной заявке может относиться к любому короткому пептиду, присутствующему во вновь синтезированных полипептидах или белках, которые предназначены для любых частей мембран клеток внеклеточных компартментов или внутриклеточных компартментов, за исключением цитоплазмы или цитозоля. Внутриклеточные компартменты включают, но не ограничены внутриклеточными органеллами, такими как ядро, ядрышко, эндосома, протеасома,

рибосома, хроматин, оболочка ядра, ядерная пора, экзосома, меланосома, аппарат Гольджи, пероксисома, эндоплазматический ретикулум (ER), лизосома, центросома, микротрубочка, митохондрия, хлоропласт, микрофиламент, промежуточный филамент, или плазматической мембраной. Другие термины включают, но не ограничены

5 перечисленными: сигнальную последовательность, нацеливающий сигнал, сигнал локализации, последовательность локализации, транзитный пептид, лидерную последовательность или лидерный пептид. Нацеливающий мотив может включать сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал,

10 направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал центросомной локализации (CLS).

15 **[0125]** Термин «сигнальный пептид», также называемый в данной заявке сигнальной последовательностью или предоменом, представляет собой короткий пептид (обычно длиной 16 - 40 аминокислот), присутствующий на N-конце вновь синтезированных белков, которые предназначены для секреторного пути. Сигнальный пептид в соответствии с настоящим изобретением имеет длину предпочтительно 10 - 50, более предпочтительно 11

20 - 45, еще более предпочтительно 12 - 45, наиболее предпочтительно 13 - 45, в частности, 14 - 45, более конкретно, 15 - 45, еще более конкретно 16 - 40 аминокислот. Сигнальный пептид в соответствии с настоящим изобретением расположен на N-конце интересующего белка или на N-конце пробелковой формы интересующего белка. Сигнальный пептид в соответствии с настоящим изобретением обычно имеет эукариотическое происхождение,

25 например, сигнальный пептид эукариотического белка, предпочтительно происходящий из млекопитающего, например, сигнальный пептид белка млекопитающего, более предпочтительно человеческого происхождения, например, сигнальный пептид белка млекопитающего. В некоторых вариантах реализации гетерологичный сигнальный пептид и/или гомологичный сигнальный пептид, который нужно модифицировать, представляет

30 собой встречающийся в природе сигнальный пептид эукариотического белка, предпочтительно встречающийся в природе сигнальный пептид белка млекопитающего, более предпочтительно встречающийся в природе сигнальный пептид белка человека.

[0126] Термин «белок» в данной заявке относится к молекулам, обычно содержащим один или более пептидов или полипептидов. Пептид или полипептид обычно представляет собой

35 цепь из аминокислотных остатков, связанных пептидными связями. Пептид обычно

содержит от 2 до 50 аминокислотных остатков. Полипептид обычно содержит более 50 аминокислотных остатков. Белок обычно свернут в 3-мерную форму, которая может быть необходима для осуществления белком его биологической функции. Термин «белок» в данной заявке включает фрагмент белка и слитые белки. В некоторых вариантах реализации белок принадлежит млекопитающему, например, белок человеческого происхождения, т.е., представляет собой белок человека. В некоторых вариантах реализации белок представляет собой белок, который обычно секретируется из клетки, т.е., белок, который секретируется из клетки в природе, или белок, продуцируемый вирусом. В некоторых вариантах реализации белки, упоминаемые в данной заявке, выбраны из группы, состоящей из: карбоксипептидаз; цитокинов; внеклеточных лигандов и транспортеров, включая рецепторы; белков внеклеточного матрикса; глюкозидаз; гликозилтрансфераз; факторов роста; белков, связывающих факторы роста; белков, связывающих гепарин; гормонов; гидролаз; иммуноглобулинов; изомераз; киназ; лиаз; ингибиторов металлоферментов; металлопротеаз; белков молока; нейроактивных белков; протеаз; ингибиторов протеаз; протеинфосфатаз; эстераз; трансфераз и вазоактивных белков. В некоторых вариантах реализации белок представляет собой вирусный белок, например, белок коронавируса, описанный в данной заявке.

[0127] Карбоксипептидазы представляют собой белки, которые являются ферментами протеазами, которые гидролизуют (расщепляют) пептидную связь на карбоксильном конце (С-конце) белка; цитокины представляют собой белки, которые секретируются и действуют либо местно, либо системно как модуляторы сигнализации целевых клеток посредством рецепторов на их поверхностях, часто вовлеченных в иммунологические реакции; внеклеточные лиганды и транспортеры представляют собой белки, которые секретируются и действуют посредством связывания с другими белками или переноса других белков или других молекул для осуществления некоторой биологической функции; белки внеклеточного матрикса представляют собой группу белков, секретируемых поддерживающими клетками, которые обеспечивают структурную и биохимическую поддержку окружающим клеткам; глюкозидазы представляют собой ферменты, участвующие в расщеплении сложных углеводов, таких как крахмал и гликоген, на их мономеры; гликозилтрансферазы представляют собой ферменты, которые создают природные гликозидные связи; факторы роста представляют собой секретируемые белки, способные стимулировать клеточный рост, пролиферацию, заживление и дифференцировку клеток, действуя либо местно, либо системно как модуляторы сигнализации целевых клеток посредством рецепторов на их поверхностях, часто вовлеченных в трофические реакции и выживаемость или сигнализацию клеточного гомеостаза; белки, связывающие

факторы роста, представляют собой секретируемые белки, связывающиеся с факторами роста и тем самым модулирующие их биологическую активность; белки, связывающие гепарин, представляют собой секретируемые белки, которые взаимодействуют с гепарином, чтобы модулировать их биологическую функцию, часто в сочетании с другим связыванием с фактором роста или гормоном; гормоны являются представителями класса сигнальных молекул, продуцируемых железами в многоклеточных организмах, которые секретируются и транспортируются системой кровообращения для нацеливания на отдаленные органы, чтобы регулировать физиологию и поведение посредством связывания со специфическими рецепторами на их целевых клетках; гидролазы представляют собой класс ферментов, которые биохимически катализируют расщепление молекул, используя воду для расщепления химических связей, что приводит к разделению больших молекул на меньшие молекулы; иммуноглобулины представляют собой большие секретируемые белки в форме Y, которые преимущественно продуцируются плазматическими клетками, которые используются иммунной системой, чтобы нейтрализовать патогены, такие как патогенные бактерии и вирусы; изомеразы представляют собой общий класс ферментов, которые превращают молекулу из одного изомера в другой, тем самым облегчая внутримолекулярные перестройки, при которых связи разрушаются и образуются; киназы представляют собой ферменты, катализирующие перенос фосфатных групп с высокоэнергетических молекул-доноров фосфата на специфические субстраты; лиазы представляют собой ферменты, катализирующие разрушение различных химических связей способами, отличными от гидролиза и окисления, часто образуя новую двойную связь или новую циклическую структуру; ингибиторы металлоферментов представляют собой клеточные ингибиторы матриксных металлопротеаз (ММП); металлопротеазы представляют собой ферменты протеазы, в каталитический механизм которых вовлечен ион металла; белки молока представляют собой белки, секретируемые в молоко; нейроактивные белки представляют собой секретируемые белки, которые действуют либо местно, либо на расстояниях, чтобы поддержать нервную функцию, выживаемость и физиологию; протеазы (также называемые пептидазами или протеиназами) представляют собой ферменты, которые осуществляют протеолиз путем гидролиза пептидных связей; ингибиторы протеаз представляют собой белки, которые ингибируют функцию протеаз; протеинфосфатазы представляют собой ферменты, которые удаляют фосфатные группы с фосфорилированных аминокислотных остатков их субстратного белка; эстеразы представляют собой ферменты, которые расщепляют эфиры на кислоту и спирт в химической реакции с водой в аминокислотном остатке; трансферазы представляют собой класс ферментов, которые катализируют перенос специфических функциональных групп (например, метильной или

гликозильной группы) с одной молекулы (называемой донорной) на другую (называемую акцепторной); вазоактивные белки представляют собой секретируемые белки, которые биологически влияют на функцию кровеносных сосудов. Карбоксипептидазы; цитокины; внеклеточные лиганды и транспортеры; белки внеклеточного матрикса; глюкозидазы; гликозилтрансферазы; факторы роста; белки, связывающие факторы роста; белки, связывающие гепарин; гормоны; гидролазы; иммуноглобулины; изомеразы; киназы; лиазы; ингибиторы металлоферментов; металлопротеазы; белки молока; нейроактивные белки; протеазы; ингибиторы протеаз; протеинфосфатазы; эстеразы; трансферазы и вазоактивные белки, упоминаемые в данной заявке, можно найти в базе данных UniProt.

[0128] В некоторых вариантах реализации белки, упоминаемые в данной заявке, представляют собой, например, цитокины - белки, которые секретируются и действуют либо местно, либо системно как модуляторы сигнализации целевых клеток посредством рецепторов на их поверхностях, часто вовлеченные в иммунологические реакции, другие белки хозяев, вовлеченные в вирусную инфекцию, и белки вирусов. Последовательности нуклеотидов и аминокислот белков, пригодных в контексте настоящего изобретения, включая белки, которые кодируются интересующим геном, известны в данной области и доступны в литературе, например, в базе данных UniProt.

[0129] Термины «фрагмент» или «фрагмент последовательности», которые имеют одинаковое значение в данной заявке, представляют собой более короткую часть полноразмерной последовательности, например, молекулы нуклеиновой кислоты, такой как ДНК, или РНК, или белок. Соответственно, фрагмент, обычно, состоит из последовательности, которая идентична соответствующему участку в полноразмерной последовательности. Предпочтительный фрагмент последовательности в контексте настоящего изобретения состоит из непрерывного участка элементов, таких как нуклеотиды или аминокислоты, соответствующего непрерывному участку элементов в молекуле, из которой получен фрагмент, который представляет по меньшей мере 5%, обычно по меньшей мере 20%, предпочтительно по меньшей мере 30%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, еще более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере 70% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80% от всей (т.е., полноразмерной) молекулы, из которой происходит указанный фрагмент.

[0130] Термин «вектор» или «вектор экспрессии» в данной заявке относится к встречающимся в природе или полученным синтетическим путем конструкциям для внедрения, пролиферации, экспрессии или переноса нуклеиновых кислот в клетке, например, плазмидам, миникольцам, фагмидам, космидам, искусственным

хромосомам/минихромосомам, бактериофагам, вирусам, таким как бакуловир, ретровирус, аденовирус, аденоассоциированный вирус, вирус простого герпеса, бактериофаги. Векторы могут либо встраиваться в геном клетки-хозяина, либо оставаться в виде автономно реплицирующейся конструкции внутри клетки-хозяина. Способы, применяемые для конструирования векторов, хорошо известны специалисту в данной области техники и описаны в различных публикациях. В частности, методики конструирования подходящих векторов, включая описание функциональных и регуляторных компонентов, таких как промоторы, энхансеры, сигналы терминации и полиаденилирования, селективные маркеры, точки начала репликации и сигналы сплайсинга, известны специалисту в данной области техники. Эукариотические векторы экспрессии, как правило, будут содержать также прокариотические последовательности, которые способствуют размножению вектора в бактериях, такие как точка начала репликации и гены устойчивости к антибиотикам для селекции в бактериях, которые могут быть удалены перед трансфекцией эукариотических клеток. Различные эукариотические векторы экспрессии, содержащие сайт клонирования, в который можно функционально встроить полинуклеотид, хорошо известны в данной области техники и некоторые доступны для приобретения от компаний, таких как Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния; Invitrogen, Карлсбад, Калифорния; Promega, Мэдисон, Висконсин, или Invivogen, Сан-Диего, Калифорния.

[0131] Термин «транскрипционная единица», «экспрессионная единица» или «кассета экспрессии» в данной заявке относится к участку в векторе, конструкции или полинуклеотидной последовательности, который содержит один или более генов, которые нужно транскрибировать, причем гены, содержащиеся внутри указанного фрагмента, функционально связаны друг с другом. Они транскрибируются с одного промотора, и транскрипция терминируется по меньшей мере одним сигналом полиаденилирования. В результате указанные различные гены по меньшей мере транскрипционно связаны. Более чем один белок или продукт может транскрибироваться и экспрессироваться с каждой транскрипционной единицы (мультицистронная транскрипционная единица). Каждая транскрипционная единица будет содержать регуляторные элементы, необходимые для транскрипции и трансляции любой из выбранных последовательностей, которые содержатся внутри указанной единицы. И каждая транскрипционная единица может содержать одинаковые или различные регуляторные элементы. Например, каждая транскрипционная единица может содержать один и тот же терминатор. Элемент IRES или интроны можно применять для функционального связывания генов в транскрипционной

единице. Вектор или полинуклеотидная последовательность может содержать более чем одну транскрипционную единицу.

[0132] Термин «повреждение скелетной мышцы» в данной заявке относится к любым повреждениям и разрывам скелетной мышцы, предпочтительно к разрывам скелетной мышцы, вызванным эксцентрическими сокращениями мышцы, удлинением и перенапряжением мышцы. В принципе любая скелетная мышца может быть поражена таким повреждением или разрывом. Предпочтительно повреждение скелетной мышцы представляет собой повреждения и разрывы скелетной мышцы, причем скелетные мышцы выбраны из групп мышц головы, шеи, грудной клетки, спины, живота, таза, рук, ног и бедра.

[0133] Более предпочтительно повреждение скелетной мышцы представляет собой повреждения и разрывы, причем скелетные мышцы выбраны из группы, состоящей из следующих мышц: подошвенная, височная, папиллярная, большая грудная мышца, задняя большеберцовая мышца, передняя большеберцовая мышца, икроножная, клювовидно-плечевая, диафрагма, длинная ладонная мышца, прямая мышца живота, наружный анальный сфинктер, внутренний анальный сфинктер, подлопаточная мышца, бицепс, трицепс, квадрицепс, икроножная мышца, паховая мышца, задняя мышца бедра, дельтовидная мышца, большая круглая мышца, надостная мышца вращательной манжеты, подостная мышца вращательной манжеты, малая круглая мышца вращательной манжеты, подлопаточная мышца вращательной манжеты, прямая мышца бедра, прямая мышца живота, наружная косая мышца живота, жевательная мышца, трапециевидная мышца, широчайшая мышца, грудная мышца, мышца, выпрямляющая позвоночник, подвздошно-реберная мышца, длиннейшая мышца, остистая мышца, широчайшая мышца спины, поперечно-остистая мышца, полуостистая мышца спины, полуостистая мышца шеи, полуостистая мышца головы, многораздельная мышца, мышца-вращатель, межкостистые мышцы, межпоперечные мышцы, ременная мышца головы, ременная мышца шеи, межреберные мышцы, подреберные мышцы, поперечная мышца груди, мышцы, поднимающие ребра, задняя нижняя зубчатая мышца, задняя верхняя зубчатая мышца, поперечная мышца живота, прямая мышца живота, пирамидальная мышца, мышца, поднимающая яичко, квадратная мышца поясницы, наружная косая мышца, внутренняя косая мышца. Еще более предпочтительно повреждение скелетной мышцы представляет собой повреждения и разрывы, при которых скелетные мышцы выбраны из группы, состоящей из следующих мышц: подошвенная, височная, папиллярная, большая грудная мышца, задняя большеберцовая мышца, передняя большеберцовая мышца, икроножная, клювовидно-плечевая, диафрагма, длинная ладонная мышца, прямая мышца живота,

наружный анальный сфинктер, внутренний анальный сфинктер, подлопаточная мышца, бицепс, трицепс, квадрицепс, икроножная мышца, паховая мышца, задняя мышца бедра, дельтовидная мышца, большая круглая мышца, надостная мышца вращательной манжеты, подостная мышца вращательной манжеты, малая круглая мышца вращательной манжеты, подлопаточная мышца вращательной манжеты, прямая мышца бедра, прямая мышца живота, наружная косая мышца живота, жевательная мышца, трапецевидная мышца, широчайшая мышца, грудная мышца.

[0134] Предпочтительно любые повреждения и разрывы скелетной мышцы, предпочтительно разрывы скелетной мышцы, вызванные эксцентрическим сокращением мышцы, удлинением и перенапряжением мышц, лечат с помощью способа в соответствии с настоящим изобретением.

[0135] В объем термина «субъект» или «пациент» входят млекопитающие. Примеры млекопитающих включают, но не ограничены любым представителем класса млекопитающих: людей, не являющихся человеком приматов, таких как шимпанзе, и других видов человекообразных и других обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобных млекопитающих. В одном аспекте млекопитающее представляет собой человека. Термин «животное» в данной заявке включает людей и не являющихся человеком животных. В одном варианте реализации «не являющееся человеком животное» представляет собой млекопитающего, например, грызуна, такого как крыса или мышь. В одном варианте реализации не являющееся человеком животное представляет собой мышь.

[0136] Термины «фармацевтическая композиция» и «фармацевтический состав» (или «состав») используют взаимозаменяемо, и они означают смесь или раствор, содержащий терапевтически эффективное количество активного фармацевтического ингредиента вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, предназначенный для введения субъекту, например, нуждающемуся в этом человеку.

[0137] Термин «фармацевтически приемлемый» означает свойство материала, который пригоден для получения фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной и приемлема для ветеринарии, а также фармацевтического применения у человека. «Фармацевтически приемлемый» может относиться к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства указанного соединения, и является относительно нетоксичным, т.е., указанный материал можно вводить индивиду,

не вызывая нежелательного биологического действия или не взаимодействуя вредным образом с любыми из компонентов композиции, в которой он содержится.

[0138] Термины «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», «фармацевтически приемлемый носитель» и «терапевтически инертное вспомогательное вещество» можно использовать взаимозаменяемо, и они означают любой фармацевтически приемлемый ингредиент в фармацевтической композиции, не обладающий терапевтической активностью и нетоксичный для субъекта, которому его вводят, такой как разрыхлители, связующие вещества, наполнители, растворители, буферы, регулирующие тоничность агенты, стабилизаторы, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, носители, разбавители, вспомогательные вещества, консерванты или лубриканты, применяемые при получении фармацевтических продуктов.

[0139] Термин «рекомбинантная полинуклеиновая кислота» или «рекомбинантная РНК» может относиться к полинуклеиновой кислоте или РНК, которые не встречаются в природе и которые синтезируют или над которыми совершают манипуляции *in vitro*.

Рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или РНК можно синтезировать в лаборатории и можно получить, применяя технологию рекомбинантных ДНК или РНК, применяя ферментативную модификацию ДНК или РНК, такую как расщепление путем ферментативной рестрикции, лигирование и клонирование. Рекомбинантную полинуклеиновую кислоту можно транскрибировать *in vitro* с получением информационной РНК (мРНК), и рекомбинантную мРНК можно выделить, очистить и использовать для трансфекции. Рекомбинантная полинуклеиновая кислота или РНК, применяемые в данной заявке, могут кодировать белок, полипептид, нацеливающий мотив, сигнальный пептид и/или некодирующую РНК, такую как малая интерферирующая РНК (миРНК). При подходящих условиях, рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или РНК можно внедрить в клетку и экспрессировать в клетке.

[0140] Термин «экспрессия» полинуклеиновой кислоты, гена, ДНК или РНК в данной заявке может относиться к транскрипции и/или трансляции полинуклеиновой кислоты, гена, ДНК или РНК. Термин «модулирование», «увеличение», «повышающая регуляция», «снижение» или «понижающая регуляция» экспрессии полинуклеиновой кислоты, гена, такого как интересующий ген, ДНК или РНК, такой как целевая мРНК, в данной заявке может относиться к модулированию, увеличению, повышающей регуляции, снижению, понижающей регуляции уровня белка, кодируемого полинуклеиновой кислотой, геном, таким как интересующий ген, ДНК или РНК, такой как целевая мРНК, путем влияния на транскрипцию и/или трансляцию полинуклеиновой кислоты, гена, такого как интересующий ген, ДНК или РНК, такой как целевая мРНК. Термин «ингибирование»

экспрессии полинуклеиновой кислоты, гена, такого как интересующий ген, ДНК или РНК, такой как целевая мРНК, может относиться к влиянию на транскрипцию и/или трансляцию полинуклеиновой кислоты, гена, такого как интересующий ген, ДНК или РНК, такой как целевая мРНК, так что уровень белка, кодируемого полинуклеиновой кислотой, геном, таким как интересующий ген, ДНК или РНК, такой как целевая мРНК, снижается или указанный белок исчезает.

[0141] Термин «функционально связаны» может относиться к функциональной взаимосвязи между двумя или более последовательностями нуклеиновых кислот, например, функциональной взаимосвязи регулирующей транскрипцию или сигнальной последовательности с транскрибируемой последовательностью. Например, нацеливающий мотив или нуклеиновая кислота, кодирующая нацеливающий мотив, функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они экспрессируются в виде пребелка, который участвует в нацеливании полипептида, кодируемого указанной кодирующей последовательностью, на мембрану клетки, внутриклеточный или внеклеточный компартмент. Например, сигнальный пептид или нуклеиновая кислота, кодирующая сигнальный пептид, функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они экспрессируются в виде пребелка, который участвует в секреции полипептида, кодируемого указанной кодирующей последовательностью. Например, промотор функционально связан, если он стимулирует или модулирует транскрипцию кодирующей последовательности.

[0142] Термин «последовательность Козак», «консенсусная последовательность Козак» или «консенсус Козак» может относиться к мотиву последовательности нуклеиновой кислоты, который функционирует как сайт инициации трансляции белка. Последовательности Козак всесторонне описаны в литературе, например, в Kozak, M., Gene 299(1-2):1-34, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

Дизайн конструкции.

[0143] Настоящее изобретение, описанное в данной заявке, относится к композиции, содержащей полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК для экспрессии (i) миРНК, способных связываться с одной или более целевыми РНК (например, мРНК), и (ii) одного или более интересующих генов с одного транскрипта РНК. В соответствии с настоящим изобретением предложены средства для экспрессии (i) миРНК, способных связываться с одной или более целевыми мРНК, и (ii) одного или более интересующих белков одновременно с одного транскрипта РНК. В соответствии с настоящим изобретением

предложены средства одновременной модуляции экспрессии двух или более генов. В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой мРНК в композиции, снижает экспрессию целевой мРНК, при этом одновременно интересующий ген экспрессируется или сверхэкспрессируется для повышения уровня белка, кодируемого

интересующим геном. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением содержит (i) миРНК, которые могут быть нацелены на множество мРНК, и множество интересующих генов, (ii) множество копий миРНК, которые могут быть нацелены на одну мРНК, и множество копий одного интересующего гена, или (iii) комбинацию (i) и (ii). В

некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением содержит миРНК, которые нацелены на множество мРНК, и множество копий одного интересующего гена. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением содержит множество копий миРНК, которые могут быть нацелены на одну мРНК, и множество интересующих генов.

[0144] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с мишенью, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, разделены. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с мишенью, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, разделены последовательностью нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации разделяющая последовательность нуклеиновой кислоты кодирует или содержит линкер. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с мишенью, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, расположены последовательно.

Например, по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая

или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, не вставлена внутрь по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. Например, по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, не вставлена внутрь интронной последовательности по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации миРНК не влияет на экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации миРНК не снижает экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, дополнительно содержит или кодирует линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (i) и (ii). В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК), и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. Система тРНК эволюционно консервативна среди живых организмов и использует эндогенные РНКазы Р и Z для процессинга мультицистронных конструкций (Dong и др., 2016). В некоторых вариантах реализации тРНК-линкер может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую AACAAAGCACCAGTGGTCTAGTGGTAGAATAGTACCCTGCCACGGTACAGACCCGG GTTCGATTCCCGGCTGGTGCA (SEQ ID NO: 24).

[0145] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) мРНК, кодирующую интересующий ген; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген.

[0146] В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) могут содержаться в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) могут не содержаться в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) могут содержаться в направлении от 3' к 5'. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) могут не содержаться или не присутствовать последовательно. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) могут содержаться или могут присутствовать последовательно. В некоторых аспектах указанная по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую

интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся или присутствуют последовательно. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii). В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК. В некоторых аспектах миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее. В некоторых аспектах интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) могут быть разделены. В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) могут быть расположены последовательно. В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, и мРНК, кодирующая интересующий ген, разделены. В некоторых вариантах реализации миРНК, способная связываться с целевой РНК, и мРНК, кодирующая интересующий ген, расположены последовательно. Например, в композиции миРНК, способная связываться с целевой РНК, расположена либо против хода транскрипции, либо по ходу транскрипции от мРНК, кодирующей интересующий ген. [0147] В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена повышается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК, по ходу транскрипции (или с 3'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, по сравнению с экспрессией интересующего гена с композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой РНК, против хода транскрипции (или с 5'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты,

кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена повышается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 3' к 5', по сравнению с экспрессией интересующего гена с композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 5' к 3'.

- 10 **[0148]** Как описано в данной заявке, в некоторых вариантах реализации, в композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, содержатся последовательно. В некоторых вариантах реализации в композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, присутствуют последовательно. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, малых интерферирующих РНК (миРНК), способных связываться с целевой РНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, последовательно. В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена снижается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 5' к 3', по сравнению с экспрессией интересующего гена с композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 3' к 5'. В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена снижается, когда композиция содержит последовательность

нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, способных связываться с целевой РНК, против хода транскрипции (или с 5'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, по сравнению с экспрессией интересующего гена с композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, по ходу транскрипции (или с 3'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена снижается, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, расположенную по ходу транскрипции (с 3'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6 миРНК, по сравнению с экспрессией интересующего гена, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, расположенную против хода транскрипции (с 5'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей две или более миРНК.

[0149] В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена повышается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 3' к 5', по сравнению с экспрессией интересующего гена с композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена повышается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, способных связываться с целевой РНК, по ходу транскрипции (или с 5'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, по сравнению с экспрессией интересующего гена с композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, против хода транскрипции (или с 3'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты,

кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена повышается, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, расположенную против хода транскрипции (с 5'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, по сравнению с экспрессией интересующего гена, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, расположенную по ходу транскрипции (с 3'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей две или более миРНК.

[0150] В некоторых вариантах реализации понижающая регуляция целевой РНК повышается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, малых интерферирующих РНК (миРНК), способных связываться с целевой РНК, по ходу транскрипции (или с 3'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, по сравнению с понижающей регуляцией целевой РНК из композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, против хода транскрипции (или с 5'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации понижающая регуляция целевой РНК повышается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 3' к 5', по сравнению с понижающей регуляцией целевой РНК из композиции, содержащей последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие или содержащие две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 5' к 3'. В некоторых вариантах реализации понижающая регуляция целевой РНК повышается, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, расположенных по ходу транскрипции (с 3'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, по сравнению

с понижающей регуляцией целевой РНК, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, расположенные против хода транскрипции (с 5'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.

[0151] В некоторых вариантах реализации понижающая регуляция целевой РНК уменьшается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, малых интерферирующих РНК (миРНК), способных связываться с целевой РНК, против хода транскрипции (или с 5'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, по сравнению с понижающей регуляцией целевой РНК из композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, по ходу транскрипции (или с 3'-стороны) от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации понижающая регуляция целевой РНК уменьшается, когда композиция содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 5' к 3', по сравнению с понижающей регуляцией целевой РНК из композиции, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, способных связываться с целевой РНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в направлении от 3' к 5'. В некоторых вариантах реализации понижающая регуляция целевой РНК уменьшается, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, расположенных против хода транскрипции (с 5'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, по сравнению с понижающей регуляцией целевой РНК, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую две или более миРНК, расположенные по ходу транскрипции (с 3'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.

[0152] В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена повышается, и понижающая регуляция целевой РНК повышается, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, расположенную против хода транскрипции (с 5'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей две или более, предпочтительно от 2 до 10, более предпочтительно от 2 до 6, миРНК, по сравнению с экспрессией интересующего гена, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, расположенную по ходу транскрипции (с 3'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей две или более миРНК.

[0153] В некоторых вариантах реализации относительное повышение экспрессии интересующего гена составляет от приблизительно 2 раз до приблизительно 30 раз. В некоторых вариантах реализации относительное повышение экспрессии интересующего гена составляет от приблизительно 2 раз до приблизительно 30 раз. В некоторых вариантах реализации относительное повышение экспрессии интересующего гена составляет от приблизительно 2 раз до приблизительно 5 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 10 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 15 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 17 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 18 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 19 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 20 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 21 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 22 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 25 раз, от приблизительно 2 раз до приблизительно 30 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 10 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 15 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 17 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 18 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 19 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 20 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 21 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 22 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 25 раз, от приблизительно 5 раз до приблизительно 30 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 15 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 17 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 18 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 19 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 20 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 21 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 22 раз, от приблизительно 10 раз до приблизительно 25 раз, от

составляет не более чем приблизительно 5 раз, приблизительно 10 раз, приблизительно 15 раз, приблизительно 17 раз, приблизительно 18 раз, приблизительно 19 раз, приблизительно 20 раз, приблизительно 21 раз, приблизительно 22 раза, приблизительно 25 раз или приблизительно 30 раз.

[illegible]

приблизительно 4,5 раз, от приблизительно 2,5 раз до приблизительно 5 раз, от
приблизительно 3 раз до приблизительно 3,5 раз, от приблизительно 3 раз до
приблизительно 4 раз, от приблизительно 3 раз до приблизительно 4,5 раз, от
приблизительно 3 раз до приблизительно 5 раз, от приблизительно 3,5 раз до
5 приблизительно 4 раз, от приблизительно 3,5 раз до приблизительно 4,5 раз, от
приблизительно 3,5 раз до приблизительно 5 раз, от приблизительно 4 раз до
приблизительно 4,5 раз, от приблизительно 4 раз до приблизительно 5 раз или от
приблизительно 4,5 раз до приблизительно 5 раз. В вариантах реализации относительное
повышение понижающей регуляции целевой РНК составляет приблизительно 1,5 раза,
10 приблизительно 1,75 раз, приблизительно 2 раза, приблизительно 2,25 раз, приблизительно
2,5 раза, приблизительно 3 раза, приблизительно 3,5 раза, приблизительно 4 раза,
приблизительно 4,5 раза или приблизительно 5 раз. В вариантах реализации относительное
повышение понижающей регуляции целевой РНК составляет по меньшей мере
приблизительно 1,5 раза, приблизительно 1,75 раз, приблизительно 2 раза, приблизительно
15 2,25 раз, приблизительно 2,5 раза, приблизительно 3 раза, приблизительно 3,5 раза,
приблизительно 4 раза или приблизительно 4,5 раза. В вариантах реализации
относительное повышение понижающей регуляции целевой РНК составляет не более чем
приблизительно 1,75 раз, приблизительно 2 раза, приблизительно 2,25 раз, приблизительно
2,5 раза, приблизительно 3 раза, приблизительно 3,5 раза, приблизительно 4 раза,
20 приблизительно 4,5 раза или приблизительно 5 раз.

[0155] В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена повышается в
приблизительно от 2 раз до приблизительно 30 раз, и понижающая регуляция целевой РНК
повышается в от приблизительно 1,1 раза до приблизительно 5 раз, когда
последовательный вид включает по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой
25 кислоты, кодирующую интересующий ген, расположенную против хода транскрипции (с
5'-стороны) от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты,
кодирующей или содержащей две или более миРНК, по сравнению с экспрессией
интересующего гена, когда последовательный вид включает по меньшей мере одну
последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген,
30 расположенную по ходу транскрипции (с 3'-стороны) от по меньшей мере одной
последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей две или более
миРНК.

[0156] В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая рекомбинантную
конструкцию РНК, дополнительно кодирует или содержит линкер. В некоторых вариантах
35 реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая

линкер, соединяет (i) и (ii). В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК), и мРНК, кодирующую интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. В некоторых вариантах реализации тРНК-линкер может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую AACAAAGCACCAGTGGTCTAGTGGTAGAATAGTACCCTGCCACGGTACAGACCCGG GTTCGATTCCCGGCTGGTGCA (SEQ ID NO: 24).

[0157] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует линкер. В некоторых вариантах реализации кодируемый линкер представляет собой пептидный линкер 2A. В некоторых аспектах линкер, кодируемый или содержащийся в рекомбинантной конструкции нуклеиновой кислоты, имеет длину по меньшей мере 6 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах линкер, кодируемый или содержащийся в рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, имеет длину по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, или по меньшей мере 40 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 10, до 15, до 20, до 25, до 30, до 35, до 40, до 45, до 50, до 55, до 60, до 65, до 70 или до 75 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 остатков нуклеиновой кислоты до приблизительно 50 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 остатков нуклеиновой кислоты до приблизительно 80 остатков нуклеиновой кислоты. В некоторых аспектах линкер имеет длину от приблизительно 6 остатков нуклеиновой кислоты до приблизительно 8 остатков нуклеиновой кислоты, от приблизительно 6 остатков нуклеиновой кислоты до приблизительно 10 остатков нуклеиновой кислоты, от приблизительно 6 остатков нуклеиновой кислоты до приблизительно 12 остатков нуклеиновой кислоты, от приблизительно 6 остатков нуклеиновой кислоты до

[illegible]

[illegible]

[illegible]

9 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 10 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 11 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 12 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 13 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 14 остатков нуклеиновой кислоты или приблизительно 15 остатков нуклеиновой кислоты.

5 В некоторых аспектах линкер имеет длину по меньшей мере приблизительно 6 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 7 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 8 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 9 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 10 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 11 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 12 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 13 остатков нуклеиновой кислоты или приблизительно 14 остатков нуклеиновой кислоты.

10 В некоторых аспектах линкер имеет длину не более чем приблизительно 7 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 8 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 9 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 10 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 11 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 12 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 13 остатков нуклеиновой кислоты, приблизительно 14 остатков нуклеиновой кислоты или приблизительно 15 остатков нуклеиновой кислоты.

15 **[0159]** В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты кольцевая. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты линейная. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота представляет собой ДНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота представляет собой РНК.

20 **[0160]** В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит промотор. В некоторых вариантах реализации промотор расположен против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей миРНК. Неограничивающие примеры промоторов включают Т3, Т7, SP6, Р60, Syn5 и КР34, и т.д. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит промотор Т3. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит промотор SP6. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит промотор Р60. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит промотор Syn5. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит промотор КР34. В предпочтительном варианте реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит промотор Т7. В некоторых вариантах реализации промотор Т7 содержит последовательность, содержащую

35

TAATACGACTCACTATA (SEQ ID NO: 25). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК дополнительно содержит последовательность Козак.

[0161] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может быть кодон-оптимизирована. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота, применяемая в настоящем изобретении для транскрипции рекомбинантной конструкции РНК в соответствии с настоящим изобретением, и указанная рекомбинантная конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением, кодон-оптимизирована. Обычно оптимизация кодонов относится к процессу модификации последовательности нуклеиновой кислоты для экспрессии в интересующей клетке-хозяине путем замены по меньшей мере одного кодона (например, более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50 или более кодонов) нативной последовательности на кодоны, которые чаще или наиболее часто используются в генах этой клетки-хозяина, при этом сохраняется нативная последовательность аминокислот. Таблицы использования кодонов легко доступны, например, в базе данных «Codon Usage Database», и эти таблицы можно приспособить множеством способов. Также доступны компьютерные алгоритмы оптимизации кодонов конкретной последовательности для экспрессии в конкретной клетке-хозяине, такие как Gene Forge[®] (Aptagen, Пенсильвания) и GeneOptimizer[®] (ThermoFischer, Массачусетс). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может не быть кодон-оптимизированной.

[0162] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК), и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная нуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В этом варианте реализации

каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот может кодировать или содержать миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК или с отличной целевой мРНК. В одном варианте реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот может кодировать или содержать миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК. В другом варианте реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот может кодировать или содержать миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная нуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная нуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В этом варианте реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот может кодировать один и тот же интересующий ген или отличный интересующий ген, причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же или отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК. В одном варианте реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот может кодировать один и тот же интересующий ген, причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК. В другом варианте реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот может кодировать отличный интересующий ген, причем мРНК, кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0163] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0164] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК,

способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0165] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0166] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0167] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную

связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

5 **[0168]** В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем по меньшей мере одна
10 нуклеиновая кислота, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой
15 мРНК для миРНК.

[0169] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих
20 интересующий ген, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным отличным
25 интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0170] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей
30 нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем по меньшей мере одна нуклеиновая кислота, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК,

кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0171] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0172] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0173] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0174] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и

две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0175] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0176] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0177] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или

содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0178] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0179] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

[0180] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих

интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

5 [0181] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат 10 миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

15 [0182] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей 20 нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК, причем каждая из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует отличный интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным отличным интересующим геном, отлична от целевой мРНК для миРНК.

25 [0183] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую 30 интересующий ген, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, и одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК, причем 35 указанные первая и вторая целевые мРНК отличны, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, кодирует один

и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от указанных первой и второй целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК. Например, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать

5 пять последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем три из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, а другие

10 две из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК, причем указанные первая и вторая целевые мРНК отличны, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же

15 интересующим геном, отлична от указанных первой и второй целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК.

[0184] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и

20 по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, другая одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК,

25 кодируют или содержат миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК, и другая одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с третьей целевой мРНК, причем первая, вторая и третья целевые мРНК отличны, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая

30 интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от первой, второй и третьей целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК. Например, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать пять последовательностей нуклеиновых

35 кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и

по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем две из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, одна из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК, и одна из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться с третьей целевой мРНК, причем указанные первая целевая мРНК, вторая целевая мРНК и третья целевая мРНК отличны, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, кодирует один и тот же интересующий ген, и причем мРНК, кодируемая указанным одним и тем же интересующим геном, отлична от первой, второй и третьей целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК.

[0185] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует первый интересующий ген, и одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует второй интересующий ген, причем первый интересующий ген и второй интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном и вторым интересующим геном, отличны от целевой мРНК для миРНК. Например, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и пять последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем три из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодируют первый интересующий ген, и две из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодируют второй интересующий ген, причем

первый интересующий ген и второй интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном и вторым интересующим геном, отличны от целевой мРНК для миРНК.

[0186] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или

5 конструкция РНК может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную
10 связываться с одной и той же целевой мРНК, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует первый интересующий ген, одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует второй интересующий ген, и одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот,
15 кодирующих интересующий ген кодирует третий интересующий ген, причем указанные первый интересующий ген, второй интересующий ген и третий интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном, вторым интересующим геном и третьим интересующим геном, отличны от целевой мРНК для миРНК. Например, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и пять последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, кодирует или содержит
25 миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК, причем три из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодируют первый интересующий ген, одна из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует второй интересующий ген, и одна из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует
30 третий интересующий ген, причем указанные первый интересующий ген, второй интересующий ген и третий интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном, вторым интересующим геном и третьим интересующим геном, отличны от целевой мРНК для миРНК.

[0187] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или

35 конструкция РНК может содержать три или более последовательностей нуклеиновых

кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, и одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК, причем указанные первая и вторая целевые мРНК отличны, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует первый интересующий ген, и одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует второй интересующий ген, причем первый интересующий ген и второй интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном и вторым интересующим геном, отличны от первой и второй целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК. Например, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать пять последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и пять последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем три из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, а другие две из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК, причем указанные первая и вторая целевые мРНК отличны, причем три из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодируют первый интересующий ген, и две из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодируют второй интересующий ген, причем первый интересующий ген и второй интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном и вторым интересующим геном, отличны от первой и второй целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК.

[0188] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот,

кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, другая одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК, и другая

5 одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с третьей целевой мРНК, причем первая, вторая и третья целевые мРНК отличны, причем одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих

10 интересующий ген, кодирует первый интересующий ген, одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует второй интересующий ген, и одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует третий интересующий ген, причем указанные первый интересующий ген, второй интересующий ген и третий интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном,

15 вторым интересующим геном и третьим интересующим геном, отличны от первой, второй и третьей целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК. Например, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать пять последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и

20 пять последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем две из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодируют или содержат миРНК, способную связываться с первой целевой мРНК, одна из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться со второй целевой мРНК,

25 и одна из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, кодирует или содержит миРНК, способную связываться с третьей целевой мРНК, причем указанные первая целевая мРНК, вторая целевая мРНК и третья целевая мРНК отличны, и причем три из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодируют первый интересующий ген, одна из пяти

30 последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует второй интересующий ген, и одна из пяти последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, кодирует третий интересующий ген, причем указанные первый интересующий ген, второй интересующий ген и третий интересующий ген отличны, и причем мРНК, кодируемые первым интересующим геном, вторым

интересующим геном и третьим интересующим геном, отличны от первой, второй и третьей целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная миРНК.

[0189] В некоторых вариантах реализации, в которых множество интересующих генов кодируется полинуклеотидной конструкцией, все интересующие гены кодируют один и тот же белок. В некоторых вариантах реализации все интересующие гены кодируют различные белки. В некоторых вариантах реализации более чем один интересующий ген кодирует один и тот же белок и по меньшей мере один интересующий ген кодирует отличный белок. В некоторых вариантах реализации, в которых множество миРНК кодируются полинуклеотидной конструкцией или содержатся в ней, все миРНК, которые кодируются полинуклеотидной конструкцией или содержатся в ней, способны связываться с одной и той же РНК. В некоторых вариантах реализации все миРНК способны связываться с различными целевыми РНК. В некоторых вариантах реализации более чем одна миРНК способна связываться с одной и той же целевой РНК и по меньшей мере одна миРНК способна связываться с отличной целевой РНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой некодирующую РНК. В некоторых вариантах реализации, в которых множество миРНК, которые кодируются полинуклеотидной конструкцией или содержатся в ней, способны связываться с одной и той же целевой РНК, все или некоторые из миРНК способны связываться с одним и тем же или с различными сайтами связывания целевой РНК.

Рекомбинантная конструкция РНК

[0190] В одном варианте реализации настоящего изобретения, рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой рекомбинантную конструкцию РНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК представляет собой голую РНК. В предпочтительном варианте реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит 5'-кэп (например, аналог кэп, встраивающийся в прямой ориентации, CleanCap, кэп 0, кэп 1, кэп 2 или кэп из запертой нуклеиновой кислоты (ЗНК-кэп), и т.д.), участок внутренней посадки рибосомы (IRES) и/или поли(А)-хвост на 3'-конце, в частности, чтобы улучшить трансляцию. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит дополнительные области, стимулирующие трансляцию, известные любому квалифицированному специалисту. В некоторых вариантах реализации 5'-кэп включает аналог кэп, встраивающийся в прямой ориентации, CleanCap, кэп 0, кэп 1, кэп 2 или кэп из запертой нуклеиновой кислоты (ЗНК-кэп). В некоторых вариантах

реализации 5'-кэп включает $m_2^{7,3'-O}G(5')ppp(5')G$, $m7G$, $m7G(5')G$, $m7GpppG$ или $m7GpppGm$.

[0191] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую поли(А)-хвост. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит поли(А)-хвост.

[0192] В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит 1, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215 или 220 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 192). В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит от 1 до 220 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 191). В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит от 1 до 20, от 1 до 40, от 1 до 60, от 1 до 80, от 1 до 100, от 1 до 120, от 1 до 140, от 1 до 160, от 1 до 180, от 1 до 200, от 1 до 220, от 20 до 40, от 20 до 60, от 20 до 80, от 20 до 100, от 20 до 120, от 20 до 140, от 20 до 160, от 20 до 180, от 20 до 200, от 20 до 220, от 40 до 60, от 40 до 80, от 40 до 100, от 40 до 120, от 40 до 140, от 40 до 160, от 40 до 180, от 40 до 200, от 40 до 220, от 60 до 80, от 60 до 100, от 60 до 120, от 60 до 140, от 60 до 160, от 60 до 180, от 60 до 200, от 60 до 220, от 80 до 100, от 80 до 120, от 80 до 140, от 80 до 160, от 80 до 180, от 80 до 200, от 80 до 220, от 100 до 120, от 100 до 140, от 100 до 160, от 100 до 180, от 100 до 200, от 100 до 220, от 120 до 140, от 120 до 160, от 120 до 180, от 120 до 200, от 120 до 220, от 140 до 160, от 140 до 180, от 140 до 200, от 140 до 220, от 160 до 180, от 160 до 200, от 160 до 220, от 180 до 200, от 180 до 220 или от 200 до 220 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 194). В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит 1, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 или 220 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 195). В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит по меньшей мере 1, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 или 200 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 199). В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит не более 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 или 220 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 196). В предпочтительном варианте реализации поли(А)-хвост содержит 120 пар оснований поли(А) (SEQ ID NO: 193).

[0193] В одном варианте реализации настоящего изобретения рекомбинантная конструкция РНК может содержать комбинацию модифицированных и немодифицированных нуклеотидов. В предпочтительном варианте реализации в такой модифицированной рекомбинантной конструкции РНК от 1 до 100%, предпочтительно от 10 до 100%, более предпочтительно от 50 до 100%, еще более предпочтительно от 90 до 100%, наиболее предпочтительно 100% нуклеотидов уридина могут быть модифицированы. В некоторых

вариантах реализации рекомбинантные конструкции РНК, транскрибированные с любых конструкций ДНК, описанных в данной заявке, могут содержать модифицированные уридины. В предпочтительном варианте реализации 100% нуклеотидов уридина в рекомбинантных конструкциях РНК, транскрибированных с любых конструкций ДНК, описанных в данной заявке, модифицированы. В некоторых вариантах реализации, содержащие аденозин, гуанозин и цитидин нуклеотиды не модифицированы или частично модифицированы, и они предпочтительно присутствуют в немодифицированной форме. Предпочтительно содержание модифицированных нуклеотидов уридина в рекомбинантной конструкции РНК может находиться в диапазоне от 5 до 25%.

Неограничивающие примеры модифицированных нуклеотидов уридина могут включать псевдоуридины, N¹-метилпсевдоуридины или N1-метилпсевдо-UTP, и можно использовать любые модифицированные нуклеотиды уридина, известные в данной области техники. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК может содержать комбинацию модифицированных и немодифицированных нуклеотидов, причем в такой модифицированной рекомбинантной конструкции РНК от 1 до 100%, предпочтительно от 10 до 100%, более предпочтительно от 50 до 100%, еще более предпочтительно от 90 до 100%, наиболее предпочтительно 100% нуклеотидов уридина могут включать псевдоуридины, N¹-метилпсевдоуридины, N1-метилпсевдо-UTP или любой другой модифицированный нуклеотид уридина, известный в данной области техники. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК может содержать комбинацию модифицированных и немодифицированных нуклеотидов, причем в такой модифицированной рекомбинантной конструкции РНК от 1 до 100%, предпочтительно от 10 до 100%, более предпочтительно от 50 до 100%, еще более предпочтительно от 90 до 100%, наиболее предпочтительно 100% нуклеотидов уридина могут включать N¹-метилпсевдоуридины. В некоторых вариантах реализации рекомбинантные конструкции РНК, транскрибированные с любых конструкций ДНК, описанных в данной заявке, могут включать N¹-метилпсевдоуридины. В предпочтительном варианте реализации 100% нуклеотидов уридина в рекомбинантных конструкциях РНК, транскрибированных с любых конструкций ДНК, описанных в данной заявке, модифицированы на N¹-метилпсевдоуридины.

[0194] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК может быть кодон-оптимизирована. Обычно оптимизация кодонов относится к процессу модификации последовательности нуклеиновой кислоты для экспрессии в интересующей клетке-хозяине путем замены по меньшей мере одного кодона (например, более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50 или более кодонов) нативной последовательности на кодоны, которые чаще или

наиболее часто используются в генах этой клетки-хозяина, при этом сохраняется нативная последовательность аминокислот. Таблицы использования кодонов легко доступны, например, в базе данных «Codon Usage Database», и эти таблицы можно приспособить множеством способов. Также доступны компьютерные алгоритмы оптимизации кодонов конкретной последовательности для экспрессии в конкретной клетке-хозяине, такие как Gene Forge[®] (Aptagen, Пенсильвания) и GeneOptimizer[®] (ThermoFischer, Массачусетс), которая предпочтительна. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК может не быть кодон-оптимизирована.

[0195] В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 8 (IL-8); и (ii) мРНК, кодирующую инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1).

[0196] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 1-бета (IL-1-бета); и (ii) мРНК, кодирующую инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1).

[0197] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 17 (IL-17); и (ii) мРНК, кодирующую интерлейкин 4 (IL-4).

[0198] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа или TNF- α); и (ii) мРНК, кодирующую интерлейкин 4 (IL-4).

[0199] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), и малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) интерлейкина 17 (IL-17); и (ii) мРНК, кодирующую интерлейкин 4 (IL-4).

[0200] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения представляет собой композицию, содержащую конструкцию полинуклеиновой кислоты,

содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1 - 8.

[0201] В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение представляет собой композицию, содержащую конструкцию полинуклеиновой кислоты, например, рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47.

[0202] В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение представляет собой композицию, содержащую конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1 - 8 и последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47.

[0203] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) киназы 2, подобной рецептору активина (ALK2); и (ii) мРНК, кодирующую инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1).

[0204] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) супероксиддисмутазы-1 (SOD1); и (ii) мРНК, кодирующую инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1).

[0205] В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с информационной РНК (мРНК) супероксиддисмутазы-1 (SOD1); и (ii) мРНК, кодирующую эритропоэтин (ЕРО).

[0206] В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение представляет собой композицию, содержащую конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 152 - 158.

[0207] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты, описанная в данной заявке, содержит последовательность, по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 99% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 177 - 189. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты, описанная в данной

заявке, содержит последовательность, по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 99% идентичную SEQ ID NO: 190.

[0208] В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение представляет собой композицию, содержащую конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 177 - 189.

[0209] В другом предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение представляет собой композицию, содержащую конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 190.

[0210] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ получения конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и мРНК, кодирующую интересующий ген. В некоторых вариантах реализации конструкцию РНК получают путем транскрипции *in vitro*. В этом варианте реализации предложена (i) конструкция полинуклеиновой кислоты, содержащая промотор, по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую поли(А)-хвост; (ii) РНК-полимераза; и (iii) смесь нуклеозидтрифосфатов (NTP) для транскрипции *in vitro* («бесклеточной»). Подробности относительно получения РНК с применением транскрипции *in vitro*, а также выделения и очистки транскрибированных РНК хорошо известны в данной области техники, и их можно найти, например, в Beckert & Masquida ((2011) Synthesis of RNA by In vitro Transcription. RNA. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols), vol 703. Humana Press). Неограничивающий перечень наборов для транскрипции *in vitro* включает MEGAscript™ T3 Transcription Kit, MEGAscript T7 Kit, MEGAscript™ SP6 Transcription Kit, MAXIscrip™ T3 Transcription Kit, MAXIscrip™ T7 Transcription Kit, MAXIscrip™ SP6 Transcription Kit, MAXIscrip™ T7/T3 Transcription Kit, MAXIscrip™ SP6/T7 Transcription Kit, mMACHINE™ T3 Transcription Kit, mMACHINE™ T7 Transcription Kit, mMACHINE™ SP6 Transcription Kit, MEGAscript™ T7 Transcription Kit, HiScribe™ T7 High Yield RNA Synthesis Kit, HiScribe™ T7 In Vitro Transcription Kit, AmpliScribe™ T7-Flash™ Transcription Kit, AmpliScribe™ T7 High Yield Transcription Kit, AmpliScribe™ T7-Flash™ Biotin-RNA Transcription Kit, T7 Transcription Kit, HighYield T7 RNA Synthesis Kit, DuraScribe® T7 Transcription Kit и т.д.

[0211] В некоторых вариантах реализации конструкция полинуклеиновой кислоты может быть линейной. Реакция транскрипции *in vitro* может дополнительно содержать систему

буфера для транскрипции, нуклеозидтрифосфаты (NTP) и ингибитор РНКазы. В некоторых вариантах реализации система буфера для транскрипции может содержать дитиотреитол (DTT) и ионы магния. NTP могут представлять собой встречающиеся в природе или не встречающиеся в природе (модифицированные) NTP. Неограничивающие примеры не

5 встречающихся в природе (модифицированных) NTP включают N¹-метилпсевдоуридин, псевдоуридин, N¹-этилпсевдоуридин, N¹-метоксиметилпсевдоуридин, N¹-пропилпсевдоуридин, 2-тиоуридин, 4-тиоуридин, 5-метоксиуридин, 5-метилуридин, 5-карбоксиметиловый эфир уридина, 5-формилуридин, 5-карбоксиуридин, 5-гидроксиуридин, 5-бромурин, 5-йодуридин, 5,6-дигидроуридин, 6-азауридин, 10 тиеноуридин, 3-метилуридин, 1-карбоксиметилпсевдоуридин, 4-тио-1-метилпсевдоуридин, 2-тио-1-метилпсевдоуридин, дигидроуридин, дигидропсевдоуридин, 2-метоксиуридин, 2-метокси-4-тиоуридин, 4-метоксипсевдоуридин, 4-метокси-2-тиопсевдоуридин, 5-метилцитидин, 5-метоксицитидин, 5-гидроксиметилцитидин, 5-формилцитидин, 5-карбоксицитидин, 5-гидроксицитидин, 5-йодцитидин, 5-бромцитидин, 15 2-тиоцитидин, 5-азацитидин, псевдоизоцитидин, 3-метилцитидин, N⁴-ацетилцитидин, 5-формилцитидин, N⁴-метилцитидин, 5-гидроксиметилцитидин, 1-метилпсевдоизоцитидин, 4-метоксипсевдоизоцитидин и 4-метокси-1-метилпсевдоизоцитидин, N¹-метиладенозин, N⁶-метиладенозин, N⁶-метил-2-аминоаденозин, N⁶-изопентениладенозин, N⁶,N⁶-диметиладенозин, 7-метиладенин, 2-метилтиоаденин и 2-метоксиаденин.

20 Неограничивающие примеры ДНК-зависимых РНК-полимераза включают РНК-полимеразы T3, T7, SP6, P60, Syn5 и KP34. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза выбрана из группы, состоящей из РНК-полимеразы T3, РНК-полимеразы T7, РНК-полимеразы SP6, РНК-полимеразы P60, РНК-полимеразы Syn5 и РНК-полимеразы KP34. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу T3. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу SP6. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу P60. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу Syn5. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу KP34. В предпочтительном варианте 25 реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу T7.

[0212] В дополнительных вариантах реализации транскрибированные молекулы РНК можно выделить и очистить из реакционной смеси для транскрипции *in vitro*. В этих вариантах реализации транскрибированные молекулы РНК можно выделить и очистить, применяя очистку на колонке. Подробности выделения и очистки транскрибированных 35 РНК из реакционной смеси для транскрипции *in vitro* хорошо известны в данной области

техники, и можно применять любые доступные для приобретения наборы. Неограничивающий перечень наборов для очистки РНК включает MEGAclear Kit, Monarch® RNA Cleanup Kit, EasyPure® RNA Purification Kit, NucleoSpin® RNA Clean-up и т.д.

5

Рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты для лечения вирусного заболевания или состояния.

[0213] Рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением может быть предназначена для лечения заболеваний и состояний, связанных с вирусной инфекцией. В данных вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты может одновременно снижать экспрессию одного или более белков и повышать экспрессию одного или более белков, предоставляя последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую одну или множество видов малых интерферирующих РНК (миРНК), способных связываться со специфической(-ими) мишенью(-ями), и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую один или множество белков для сверхэкспрессии. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота представляет собой ДНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота представляет собой РНК.

[0214] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную специфически связываться с целевой РНК (например, мРНК или некодирующей РНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.

[0215] В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) ориентированы в направлении от 5' к 3' (элементы (i) расположены против хода транскрипции от элементов (ii)). В некоторых вариантах реализации (i) и (ii) не ориентированы в направлении от 5' к 3' (например, элемент(ы) (ii) расположены против хода транскрипции от элементов (i)). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную специфически связываться с целевой РНК (например, мРНК или некодирующей РНК), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности

нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную специфически связываться с целевой РНК (например, мРНК или некодирующей РНК), расположена по

5 ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая

10 линкер, соединяет (i) и (ii). В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную специфически связываться с целевой РНК (например, мРНК или некодирующей РНК), и по меньшей мере одну последовательность

15 нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты кольцевая. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты линейная. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой

20 кислоты представляет собой ДНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой РНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в одной из последовательностей SEQ ID NO: 1 - 8 или 29 - 47. В некоторых вариантах реализации

25 рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в одной из последовательностей SEQ ID NO: 152 - 158. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в одной из последовательностей SEQ ID NO: 177 - 190.

30 **[0216]** В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост. В некоторых вариантах реализации поли(А)-хвост содержит 1 - 220 остатков А (SEQ ID NO: 191). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно

35 содержит 5'-кэп. В некоторых вариантах реализации 5'-кэп включает аналог кэп,

встраивающийся в прямой ориентации, CleanCap, кэп 0, кэп 1, кэп 2 или кэп из запертой нуклеиновой кислоты (ЗНК-кэп). В некоторых вариантах реализации 5'-кэп включает $m_2^{7,3'}$ - $^oG(5')ppp(5')G$, m_7G , $m_7G(5')G$, m_7GpppG или $m_7GpppGm$. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит промотор. В некоторых вариантах реализации промотор выбран из группы, состоящей из T3, T7, SP6, P60, Syn5 и KP34. В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор T7. В некоторых вариантах реализации промотор T7 расположен против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей миРНК. В некоторых вариантах реализации промотор T7 расположен против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации промотор T7 содержит последовательность ТААТАСГАСТКАСТАТА (SEQ ID NO: 25). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность Козак. В некоторых вариантах реализации последовательность Козак представляет собой GCCACC (SEQ ID NO: 26).

[0217] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 - 10 видов миРНК. В некоторых вариантах реализации виды миРНК одинаковы. В некоторых вариантах реализации виды миРНК отличны. В некоторых вариантах реализации некоторые виды миРНК одинаковы и некоторые отличны. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит антисмысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую и антисмысловую цепи миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК не влияет на экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации миРНК не ингибирует экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способных связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. В некоторых вариантах

реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с отличной

5 целевой мРНК.

[0218] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК IL-6; и (ii) мРНК, кодирующую интерферон бета (IFN-бета). В сходных аспектах

10 рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6. В сходных

15 аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29 или 30 (Соединение B1 или B2).

[0219] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК интерлейкина 6R (IL-6R); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах

20 рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R. В сходных

25 аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31 (Соединение B3).

[0220] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с

35 мРНК интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В

сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-альфа.

5 В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32 (Соединение B4).

10 **[0221]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или
15 дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы,
20 отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 (Соединение B5).

[0222] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или
25 содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК ACE2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует
30 1 миРНК, нацеленную на мРНК ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ACE2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в
35 SEQ ID NO: 34 или 35 (Соединение B6 или B7).

[0223] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК (миРНК), способную специфически связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, например, композиция, содержащая Соединение B8 (SEQ ID NO: 36), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 или обоими. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36.

[0224] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37 или 39 (Соединение B9 или B11).

[0225] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с

мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38 (Соединение B10).

[0226] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B12 (SEQ ID NO: 40), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, MERS-CoV или обоими. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B13 (SEQ ID NO: 41), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 и/или MERS-CoV. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 40, 41 и 42 (Соединения B12, B13 и B14).

[0227] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК IL-6, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК ACE2, и по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S

SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты в (ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК IL-6, одну, нацеленную на мРНК ACE2, и одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах мРНК, кодирующая IFN-бета, кодирует нативный сигнальный пептид IFN-бета или модифицированный сигнальный пептид. В сходных аспектах модифицированный сигнальный пептид IFN-бета представляет собой SP1 или SP2, описанные в данной заявке (последовательности SEQ ID NO: 52 и 54, соответственно). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 43, 44 и 45 (Соединения B15, B16 и B17).

[0228] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК, способную специфически связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2, и по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46 (Соединение B18). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 190 (Соединение B18).

[0229] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит или кодирует 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или

отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47 (Соединение В19).

[0230] В некоторых аспектах конструкция IFN-бета содержит модифицированный сигнальный пептид, описанный в данной заявке. В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47. В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 190. В некоторых аспектах, композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, пригодна для лечения вирусной инфекции, заболевания или состояния. В некоторых аспектах композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусной инфекции, заболевания или состояния.

[0231] В некоторых вариантах реализации в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция и связанные с ней способы, причем указанная композиция содержит рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с целевой РНК; и мРНК, кодирующую интересующий ген; причем указанная миРНК нацелена на РНК, выбранную из: мРНК IL-8, мРНК IL-1-бета, мРНК IL-17, мРНК TNF-альфа, РНК ORF1ab SARS CoV-2 (полипротеина PP1ab, например, в некодирующей области или когда он кодирует белок, который выбран из: неструктурного белка SARS CoV-2 (NSP), Nsp1, Nsp3 (Nsp3b, Nsp3c, PLpro и Nsp3e), комплекса Nsp7_Nsp8, Nsp9-Nsp10 и Nsp14-Nsp16, 3CLpro, Е-канала (белка Е), ORF7a, С-концевого связывающего РНК домена (CRBD), N-концевого связывающего РНК домена (NRBD), геликазы и RdRp), мРНК шиповидного белка (S) SARS CoV-2, мРНК нуклеокапсидного белка (N) SARS CoV-2, мРНК фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), мРНК интерлейкина (включая, но не ограничиваясь интерлейкином 1 (например, IL-1-альфа, IL-1-бета), интерлейкином 6 (IL-6), интерлейкином 6R (IL-6R), интерлейкином 6R альфа (IL-6R-альфа), интерлейкином 6R бета (IL-6R-бета), интерлейкином 18 (IL-18), интерлейкином 36 альфа (IL-36-альфа), интерлейкином 36 бета (IL-36-бета), интерлейкином 36 гамма (IL-36-гамма), интерлейкином 33 (IL-33)), мРНК ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), мРНК трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и РНК, кодирующей NSP12 и 13; и

интересующий ген кодирует белок, выбранный из: IGF-1, IL-4, IGF-1 (включая его производные, описанные в других местах в данной заявке), карбоксипептидаз (например, ACE, ACE2, CNDP1, CPA1, CPA2, CPA4, CPA5, CPA6, CPB1, CPB2, CPE, CPN1, CPQ, CPXM1, CPZ, SCPEP1); цитокинов (например, BMP1, BMP10, BMP15, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8A, BMP8B, C1QTNF4, CCL1, CCL11, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3, CCL3L1, CCL3L3, CCL4, CCL4L, CCL4L2, CCL5, CCL7, CCL8, CD40LG, CER1, CKLF, CLCF1, CNTF, CSF1, CSF2, CSF3, CTF1, CX3CL1, CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, EDA, EBI3, FAM3B, FAM3C, FASLG, FLT3LG, GDF1, GDF10, GDF11, GDF15, GDF2, GDF3, GDF5, GDF6, GDF7, GDF9, GPI, GREM1, GREM2, GRN, IFNA1, IFNA13, IFNA10, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA2, IFNA21, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNB1, IFNE, IFNG, IFNK, IFNL1, IFNL2, IFNL3, IFNL4, IFNW1, IL10, IL11, IL12A, IL12B, IL13, IL15, IL16, IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17F, IL18, IL19, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL20, IL21, IL22, IL23A, IL24, IL25, IL26, IL27, IL3, IL31, IL32, IL33, IL34, IL36A, IL36B, IL36G, IL36RN, IL37, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, LEFTY1, LEFTY2, LIF, LTA, MIF, MSTN, NAMPT, NODAL, OSM, PF4, PF4V1, SCGB3A1, SECTM1, SLURP1, SPP1, THNSL2, THPO, TNF, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF14, TNFSF15, TSLP, VSTM1, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, XCL1 и XCL2); внеклеточных лигандов и транспортеров (например, APCS, CHI3L1, CHI3L2, CLEC3B, DMBT1, DMKN, EDDM3A, EDDM3B, EFNA4, EMC10, ENAM, EPYC, ERVH48-1, F13B, FCN1, FCN2, GLDN, GPLD1, HEG1, ITFG1, KAZALD1, KCP, LACRT, LEG1, METRN, NOTCH2NL, NPNT, OLFM1, OLFML3, PRB2, PSAP, PSAPL1, PSG1, PSG6, PSG9, PTX3, PTX4, RBP4, RNASE10, RNASE12, RNASE13, RNASE9, RSPRY1, RTBDN, S100A12, S100A13, S100A7, S100A8, SAA2, SAA4, SCG1, SCG2, SCG3, SCGB1C1, SCGB1C2, SCGB1D1, SCGB1D2, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A2, SCGN, SCRG1, SCUBE1, SCUBE2, SCUBE3, SDCBP, SELENOP, SFTA2, SFTA3, SFTPA1, SFTPA2, SFTPC, SFTPD, SHBG, SLURP2, SMOC1, SMOC2, SMR3A, SMR3B, SNCA, SPATA20, SPATA6, SOGA1, SPARC, SPARCL1, SPATA20, SPATA6, SRPX2, SSC4D, STX1A, SUS4, SVBP, TCN1, TCN2, TCTN1, TF, TULP3, TFF2, TFF3, THSD7A, TINAG, TINAGL1, TMEFF2, TMEM25, VWC2L); белков внеклеточного матрикса (например, ABI3BP, AGRN, CCBE1, CHL1, COL15A1, COL19A1, COLEC11, DMBT1, DRAXIN, EDIL3, ELN, EMID1, EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EPDR1, FBLN1, FBLN2, FBLN5, FLRT1, FLRT2, FLRT3, FREM1, GLDN, IBSP, KERA, KIAA0100,

KIRREL3, KRT10, LAMB2, MGP, RPTN, SBSPON, SDC1, SDC4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, SIGLEC1, SIGLEC10, SIGLEC6, SLIT1, SLIT2, SLIT3, SLITRK1, SNED1, SNORC, SPACA3, SPACA7, SPON1, SPON2, STATH, SVEP1, TECTA, TECTB, TNC, TNN, TNR, TNXB); глюкозидаз (AMY1A, AMY1B, AMY1C, AMY2A, AMY2B, CEMIP, CHIA, CHIT1, FUCA2, GLB1L, GLB1L2, HPSE, HYAL1, HYAL3, KL, LYG1, LYG2, LYZL1, LYZL2, MAN2B2, SMPD1, SMPDL3B, SPACA5, SPACA5B); гликозилтрансфераз (например, ART5, B4GALT1, EXTL2, GALNT1, GALNT2, GLT1D1, MGAT4A, ST3GAL1, ST3GAL2, ST3GAL3, ST3GAL4, ST6GAL1, XYLT1); факторов роста (например, AMH, ARTN, BTC, CDNF, CFC1, CFC1B, CHRDL1, CHRDL2, CLEC11A, CNMD, EFEMP1, EGF, EGFL6, EGFL7, EGFL8, EPGN, EREG, EYS, FGF1, FGF10, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FRZB, GDNF, GFER, GKN1, HBEGF, HGF, IGF-1, IGF2, INHA, INHBA, INHBB, INHBC, INHBE, INS, KITLG, MANF, MDK, MIA, NGF, NOV, NRG1, NRG2, NRG3, NRG4, NRTN, NTF3, NTF4, OGN, PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD, PGF, PROK1, PSPN, PTN, SDF1, SDF2, SFRP1, SFRP2, SFRP3, SFRP4, SFRP5, TDGF1, TFF1, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, THBS4, TIMP1, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, WISP3); белков, связывающих факторы роста (например, CHRDL, CYR61, ESM1, FGFBP1, FGFBP2, FGFBP3, HTRA1, GHBP, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, SOSTDC1, NOG, TWSG1 и WIF1); белков, связывающих гепарин (например, ADA2, ADAMTSL5, ANGPTL3, APOB, APOE, APOH, COL5A1, COMP, CTGF, FBLN7, FN1, FSTL1, HRG, LAMC2, LIPC, LIPG, LIPH, LIPI, LPL, PCOLCE2, POSTN, RSPO1, RSPO2, RSPO3, RSPO4, SAA1, SLIT2, SOST, THBS1, VTN); гормонов (например, ADCYAP1, ADIPOQ, ADM, ADM2, ANGPTL8, APELA, APLN, AVP, C1QTNF12, C1QTNF9, CALCA, CALCB, CCK, CGA, CGB1, CGB2, CGB3, CGB5, CGB8, COPA, CORT, CRH, CSH1, CSH2, CSHL1, ENHO, EPO, ERFE, FBN1, FNDC5, FSHB, GAL, GAST, GCG, GH, GH1, GH2, GHRH, GHRL, GIP, GNRH1, GNRH2, GPHA2, GPHB5, IAPP, INS, INSL3, INSL4, INSL5, INSL6, LHB, METRN, MLN, NPPA, NPPB, NPPC, OSTN, OXT, PMCH, PPY, PRL, PRLH, PTH, PTHLH, PYY, RETN, RETNLB, RLN1, RLN2, RLN3, SCT, SPX, SST, STC1, STC2, TG, TOR2A, TRH, TSHB, TTR, UCN, UCN2, UCN3, UTS2, UTS2B и VIP); гидролаз (например, AADACL2, ABHD15, ACP7, ACP7, ADA2, ADAMTSL1, AOA, ARSF, ARSI, ARSJ, ARSK, BTB, CHI3L2, ENPP1, ENPP2, ENPP3, ENPP5, ENTPD5, ENTPD6, GBP1, GGH, GPLD1, HPSE, LIPC, LIPF, LIPG, LIPH, LIPI, LIPK, LIPM, LIPN, LPL, PGLYRP2, PLA1A, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G2E, PLA2G2F, PLA2G3, PLA2G5, PLA2G7, PNLIP, PNLIPR2, PNLIPR3, PON1, PON3, PPT1, SMPDL3A, THEM6, THSD1 и THSD4); иммуноглобулинов (например, IGSF10, IGKV1-12, IGKV1-16, IGKV1-33, IGKV1-

6, IGKV1D-12, IGKV1D-39, IGKV1D-8, IGKV2-30, IGKV2D-30, IGKV3-11, IGKV3D-20, IGKV5-2, IGLC1, IGLC2, IGLC3); изомераз (например, NAXE, PPIA, PTGDS); киназ (например, ADCK1, ADPGK, FAM20C, ICOS, PKDCC); лиаз (например, PM20D1, PAM, CA6); ингибиторов металлоферментов (например, FETUB, SPOCK3, TIMP2, TIMP3, TIMP4, WFIKKN1, WFIKKN2); металлопротеаз (например, ADAM12, ADAM28, ADAM9, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, CLCA1, CLCA2, CLCA4, IDE, MEP1B, MMEL1, MMP1, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP16, MMP17, MMP19, MMP2, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP28, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, PAPP, PAPP2, TLL1, TLL2); белков молока (например, CSN1S1, CSN2, CSN3, LALBA); нейроактивных белков (например, CARTPT, NMS, NMU, NPB, NPFF, NPS, NPVF, NPW, NPY, PCSK1N, PDYN, PENK, PNOC, POMC, PROK2, PTH2, PYY2, PYY3, QRFP, TAC1 и TAC3); протеаз (например, ADAMTS6, C1R, C1RL, C2, CASP4, CELA1, CELA2A, CELA2B, CFB, CFD, CFI, CMA1, CORIN, CTRB1, CTRB2, CTSB, CTSD, DHH, F10, F11, F12, F2, F3, F7, F8, F9, FAP, FURIN, GZMA, GZMK, GZMM, HABP2, HGFAC, HTRA3, HTRA4, IHH, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLKB1, MASP1, MASP2, MST1L, NAPSA, OVCH1, OVCH2, PCSK2, PCSK5, PCSK6, PCSK9, PGA3, PGA4, PGA5, PGC, PLAT, PLAU, PLG, PROC, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS22, PRSS23, PRSS27, PRSS29P, PRSS3, PRSS33, PRSS36, PRSS38, PRSS3P2, PRSS42, PRSS44, PRSS47, PRSS48, PRSS53, PRSS57, PRSS58, PRSS8, PRTN3, RELN, REN, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS2, TPSAB1, TPSB2, TPSD1); ингибиторов протеаз (например, A2M, A2ML1, AMBP, ANOS1, COL28A1, COL6A3, COL7A1, CPAMD8, CST1, CST2, CST3, CST4, CST5, CST6, CST7, CST8, CST9, CST9L, CST9LP1, CSTL1, EPPIN, GPC3, HMSD, ITIH1, ITIH2, ITIH3, ITIH4, ITIH5, ITIH6, KNG1, OPRN, OVOS1, OVOS2, PAPLN, PI15, PI16, PI3, PZP, R3HDML, SERPINA1, SERPINA10, SERPINA11, SERPINA12, SERPINA13P, SERPINA3, SERPINA4, SERPINA5, SERPINA7, SERPINA9, SERPINB2, SERPINB5, SERPINC1, SERPINE1, SERPINE2, SERPINE3, SERPINF2, SERPING1, SERPINI1, SERPINI2, SPINK1, SPINK13, SPINK14, SPINK2, SPINK4, SPINK5, SPINK6, SPINK7, SPINK8, SPINK9, SPINT1, SPINT3, SPINT4, SPOCK1, SPOCK2, SPP2, SSPO, TFPI, TFPI2, WFDC1, WFDC10A, WFDC13, WFDC2, WFDC3, WFDC5, WFDC6, WFDC8); протеинфосфатаз (например, ACP7, ACP, PTEN, PTPRZ1); эстераз (например, BCHE, CEL, CES4A, CES5A, NOTUM, SIAE); трансфераз (например, METTL24, FKRP, CHSY1, CHST9, B3GAT1); вазоактивных белков (например, AGGF1, AGT, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL4, ANGPTL6, EDN1, EDN2, EDN3, NTS),

интерферона I типа (например, IFN- α , включая, но не ограничиваясь интерфероном альфа-n3, интерфероном альфа-2a и интерфероном альфа-2b, IFN- β , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ν , IFN- τ и IFN- ω), интерферона II типа (например, IFN- γ), интерферона III типа (например, IFN- λ), интерлейкина, например, IL-37, IL-38, и растворимого рецептора ACE2. В некоторых аспектах, композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, пригодна для лечения вирусной инфекции, заболевания или состояния. В некоторых аспектах композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусной инфекции, заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита и псориаза.

Рекомбинантная конструкция РНК для лечения вирусного заболевания или состояния.

[0232] Как описано выше, в некоторых аспектах, рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой рекомбинантную конструкцию РНК. В некоторых аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты или рекомбинантная конструкция РНК применима в композиции для лечения или предотвращения вирусной инфекции, заболевания или состояния. В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (например, мРНК); и (ii) мРНК интересующего гена; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген.

[0233] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит 1 - 10 видов миРНК. В некоторых вариантах реализации указанные виды миРНК одинаковы, например, способны связываться с одной и той же целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации указанные виды миРНК отличны, например, способны связываться с отличными целевыми мРНК. В некоторых вариантах реализации некоторые виды миРНК одинаковы и некоторые отличны. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит антисмысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК содержит смысловую и антисмысловую цепи миРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК не влияет на экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации миРНК не ингибирует экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно

содержит или кодирует линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации линкер включает тРНК-линкер. В некоторых вариантах реализации линкер включает пептидный линкер 2А. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот содержит миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК.

5 [0234] В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой мРНК модулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации осуществляется понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК посредством миРНК, способной специфически связываться с целевой мРНК.

10 [0235] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую интересующий ген (и, тем самым, кодирующую интересующую мРНК и/или интересующий белок, соответствующие интересующему гену). В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых содержит интересующий ген и, тем самым, каждая кодирует интересующую мРНК и/или

15 интересующий белок, соответствующий указанному гену.

[0236] В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот содержит один и тот же интересующий ген. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует одну и ту же мРНК и/или интересующий белок. В некоторых вариантах реализации

20 рекомбинантная конструкция РНК содержит три или более последовательностей нуклеиновых кислот, каждая из которых содержит интересующий ген и, тем самым, каждая кодирует интересующую мРНК и/или интересующий белок, соответствующий указанному гену. В некоторых вариантах реализации каждая из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот может содержать один и тот же интересующий ген, кодировать одну

25 и ту же интересующую мРНК и/или кодировать один и тот же интересующий белок. В некоторых вариантах реализации каждая из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот может содержать отличные интересующие гены, кодировать отличные интересующие мРНК и/или кодировать отличные интересующие белки. В некоторых вариантах реализации две или более из трех или более последовательностей

30 нуклеиновых кислот могут содержать один и тот же интересующий ген, кодировать одну

35

и ту же интересующую мРНК и/или кодировать один и тот же интересующий белок, тогда как одна или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот содержит отличный интересующий ген, кодирует отличную интересующую мРНК и/или кодирует отличный интересующий белок от двух или более из трех или более последовательностей нуклеиновых кислот.

[0237] В некоторых вариантах реализации уровень экспрессии интересующего гена или белка модулируется посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. В некоторых вариантах реализации уровень экспрессии интересующего гена повышают посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК является кодон-оптимизированной. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК не является кодон-оптимизированной.

[0238] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция РНК дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив, также называемый направляющим мотивом. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая нацеливающий мотив, функционально связана с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал центросомной локализации (CLS). В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из (a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности

аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

- 5 **[0239]** В некоторых вариантах реализации сигнальный пептид выбран из группы, состоящей из (a) сигнального пептида, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) сигнального пептида, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены
- 10 по меньшей мере одной аминокислоты, при условии, что указанный белок не является оксидоредуктазой; (c) сигнального пептида, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности
- 15 аминокислот, у которой в природе нет функции сигнального пептида, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации у аминокислот 1 - 9 N-конца сигнального пептида средний балл гидрофобности выше 2.
- 20 **[0240]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена клетка, содержащая композицию любой рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, описанных в данной заявке. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена фармацевтическая композиция, содержащая композицию любой рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, описанных в
- 25 данной заявке, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой COVID-19. В некоторых
- 30 вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой SARS (тяжелый острый респираторный синдром), вызванный инфицированием SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой взрослого человека, ребенка или
- 35 младенца. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой домашнее

животное. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта из семейства кошачьих, псовых или грызунов. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой собаку или кошку.

5 [0241] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ
одновременной экспрессии миРНК и мРНК с одного транскрипта РНК в клетке,
включающий введение в клетку композиции с любой рекомбинантной полинуклеиновой
кислотой или конструкцией РНК, описанными в данной заявке. В некоторых аспектах,
представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии
10 двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной
конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну
последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую
интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной
РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты
15 интересующего гена; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой
интересующим геном, и причем экспрессия целевой мРНК и интересующего гена
модулируется одновременно.

[0242] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ
одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов
в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой
20 кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой
кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК),
способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере
одну последовательность нуклеиновой кислоты интересующего гена; причем целевая
мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном, и при этом осуществляется
25 одновременная понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК и повышающая
регуляция экспрессии интересующего гена. В некоторых вариантах реализации
осуществляется понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК посредством миРНК,
способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации
осуществляется повышающая регуляция экспрессии интересующего гена посредством
30 экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном.

[0243] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ
получения конструкции РНК, содержащей малую интерферирующую РНК (миРНК),
способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК), и мРНК интересующего
гена, причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген,
35 указанный способ включает: (a) предоставление для реакции транскрипции *in vitro*: (i)

конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей промотор, по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую интересующий ген, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую поли(А)-хвост; (ii) РНК-полимеразы; и (iii) смеси нуклеозидтрифосфатов (NTP); и (b) выделение и очистку транскрибированных молекул РНК из реакционной смеси для транскрипции *in vitro*, таким образом получая конструкцию РНК. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза выбрана из группы, состоящей из РНК-полимеразы Т3, РНК-полимеразы Т7, РНК-полимеразы SP6, РНК-полимеразы Р60, РНК-полимеразы Syn5 и РНК-полимеразы КР34. В некоторых вариантах реализации РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу Т7. В некоторых вариантах реализации смесь NTP содержит немодифицированные NTP. В некоторых вариантах реализации смесь NTP содержит модифицированные NTP. В некоторых вариантах реализации модифицированные NTP включают N¹-метилпсевдоуридин, псевдоуридин, N¹-этилпсевдоуридин, N¹-метоксиметилпсевдоуридин, N¹-пропилпсевдоуридин, 2-тиоуридин, 4-тиоуридин, 5-метоксиуридин, 5-метилуридин, 5-карбоксиметилловый эфир уридина, 5-формилуридин, 5-карбоксиуридин, 5-гидроксиуридин, 5-бромурин, 5-йодуридин, 5,6-дигидроуридин, 6-азауридин, тиеноуридин, 3-метилуридин, 1-карбоксиметилпсевдоуридин, 4-тио-1-метилпсевдоуридин, 2-тио-1-метилпсевдоуридин, дигидроуридин, дигидропсевдоуридин, 2-метоксиуридин, 2-метокси-4-тиоуридин, 4-метоксипсевдоуридин, 4-метокси-2-тиопсевдоуридин, 5-метилцитидин, 5-метоксицитидин, 5-гидроксиметилцитидин, 5-формилцитидин, 5-карбоксицитидин, 5-гидроксицитидин, 5-йодцитидин, 5-бромцитидин, 2-тиоцитидин, 5-азацитидин, псевдоизоцитидин, 3-метилцитидин, N⁴-ацетилцитидин, 5-формилцитидин, N⁴-метилцитидин, 5-гидроксиметилцитидин, 1-метилпсевдоизоцитидин, 4-метоксипсевдоизоцитидин и 4-метокси-1-метилпсевдоизоцитидин, N¹-метиладенозин, N⁶-метиладенозин, N⁶-метил-2-аминоаденозин, N⁶-изопентениладенозин, N⁶,N⁶-диметиладенозин, 7-метиладенин, 2-метилтиоаденин и 2-метоксиаденин.

[0244] В некоторых вариантах реализации этап (a) дополнительно включает предоставление экзигирующего фермента. В некоторых вариантах реализации выделение и очистка транскрибированных РНК включают очистку на колонке.

[0245] В некоторых вариантах реализации специфическое связывание миРНК с ее целевой мРНК приводит к препятствованию нормальной функции целевой мРНК, чтобы вызвать модуляцию, например, понижающую регуляцию, функции и/или активности, и при этом присутствует достаточная степень комплементарности, чтобы избежать неспецифического

связывания миРНК с нецелевыми последовательностями нуклеиновых кислот, при условиях, в которых желательно специфическое связывание, т.е., при физиологических условиях в случае анализа *in vivo* или терапевтического лечения, и при условиях, в которых проводят анализы, в случае анализа *in vitro*.

5 [0246] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК IL-6; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3
10 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую
15 последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 29 или 30 (Соединение B1 или B2).

[0247] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК интерлейкина 6R (IL-6R); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или
20 дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или
25 отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 31 (Соединение B3).

[0248] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну
30 миРНК, способную специфически связываться с мРНК интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах композиция содержит 3
35 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах указанные

по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 32 (Соединение В4).

5 [0249] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или
10 дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию
15 одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 33 (Соединение В5).

[0250] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК ACE2; и (ii) мРНК, кодирующую
20 IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ACE2. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ACE2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК
25 одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 34 или 35 (Соединение В6 или В7).

[0251] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну
30 малую интерферирующую РНК (миРНК), способную специфически связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В
35 сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый

рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК
5 одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, например, композиция, содержащая Соединение B8 (SEQ ID NO: 36), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 или обоими. В сходных аспектах
10 рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 36.

[0252] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК,
15 кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по
20 меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 37 или 39 (Соединение B9 или B11).

[0253] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция,
25 содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК,
30 нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ
35 ID NO: 38 (Соединение B10).

[0254] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B12 (SEQ ID NO: 40), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, MERS или обоими. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B13 (SEQ ID NO: 41), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 и/или MERS. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 42 (Соединения B12, B13 и B14).

[0255] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК IL-6, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК ACE2, и по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК IL-6, одну, нацеленную на мРНК ACE2, и одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах мРНК, кодирующая IFN-бета, кодирует нативный сигнальный пептид IFN-бета или модифицированный сигнальный пептид. В сходных аспектах модифицированный сигнальный пептид IFN-бета представляет собой SP1 или SP2, описанные в данной заявке (последовательности SEQ ID NO: 52 и 54, соответственно). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в любой из SEQ ID NO: 43, 44 и 45 (Соединения B15, B16 и B17).

[0256] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК, способную специфически связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2, и по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 46 (Соединение B18). В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 190.

[0257] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную специфически связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах композиция содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах композиция содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах композиция содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция РНК содержит последовательность, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 47 (Соединение B19).

[0258] В некоторых аспектах конструкция IFN-бета содержит модифицированный сигнальный пептид, описанный в данной заявке.

[0259] В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодируемую последовательностью, выбранной из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47. В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 190.

[0260] В некоторых вариантах реализации в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция и связанные с ней способы, причем указанная композиция

содержит рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую: по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с целевой РНК; и мРНК, кодирующую интересующий ген; причем:

миРНК нацелена на РНК, выбранную из: мРНК IL-8, мРНК IL-1-бета, мРНК IL-17, мРНК

- 5 TNF-альфа, РНК ORF1ab SARS CoV-2 (полипротеина PP1ab, например, в некодирующей области или когда он кодирует белок, который выбран из: неструктурного белка SARS CoV-2 (NSP), Nsp1, Nsp3 (Nsp3b, Nsp3c, PLpro и Nsp3e), комплекса Nsp7_Nsp8, Nsp9–Nsp10 и Nsp14–Nsp16, 3CLpro, Е-канала (белка Е), ORF7a, С-концевого связывающего РНК домена (CRBD), N-концевого связывающего РНК домена (NRBD), геликазы и RdRp),
- 10 мРНК шиповидного белка (S) SARS CoV-2, мРНК нуклеокапсидного белка (N) SARS CoV-2, мРНК фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), мРНК интерлейкина (включая, но не ограничиваясь интерлейкином 1 (например, IL-1-альфа, IL-1-бета), интерлейкином 6 (IL-6), интерлейкином 6R (IL-6R), интерлейкином 6R альфа (IL-6R-альфа), интерлейкином 6R бета (IL-6R-бета), интерлейкином 18 (IL-18), интерлейкином 36 альфа (IL-36-альфа),
- 15 интерлейкином 36 бета (IL-36-бета), интерлейкином 36 гамма (IL-36-гамма), интерлейкином 33 (IL-33)), мРНК ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), мРНК трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и РНК, кодирующей NSP12 и 13; и интересующий ген кодирует белок, выбранный из: IGF-1, IL-4, IGF-1 (включая его производные, описанные в других местах в данной заявке), карбоксипептидаз (например,
- 20 ACE, ACE2, CNDP1, CPA1, CPA2, CPA4, CPA5, CPA6, CPB1, CPB2, CPE, CPN1, CPQ, CPXM1, CPZ, SCPEP1); цитокинов (например, BMP1, BMP10, BMP15, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8A, BMP8B, C1QTNF4, CCL1, CCL11, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3, CCL3L1, CCL3L3, CCL4, CCL4L, CCL4L2, CCL5, CCL7,
- 25 CCL8, CD40LG, CER1, CKLF, CLCF1, CNTF, CSF1, CSF2, CSF3, CTF1, CX3CL1, CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, EDA, EBI3, FAM3B, FAM3C, FASLG, FLT3LG, GDF1, GDF10, GDF11, GDF15, GDF2, GDF3, GDF5, GDF6, GDF7, GDF9, GPI, GREM1, GREM2, GRN, IFNA1, IFNA13, IFNA10, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA2,
- 30 IFNA21, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNB1, IFNE, IFNG, IFNK, IFNL1, IFNL2, IFNL3, IFNL4, IFNW1, IL10, IL11, IL12A, IL12B, IL13, IL15, IL16, IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17F, IL18, IL19, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL20, IL21, IL22, IL23A, IL24, IL25, IL26, IL27, IL3, IL31, IL32, IL33, IL34, IL36A, IL36B, IL36G, IL36RN, IL37, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, LEFTY1, LEFTY2, LIF, LTA, MIF, MSTN, NAMPT, NODAL, OSM, PF4, PF4V1, SCGB3A1,
- 35 SECTM1, SLURP1, SPP1, THNSL2, THPO, TNF, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13,

TNFSF13B, TNFSF14, TNFSF15, TSLP, VSTM1, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, XCL1 и XCL2); внеклеточных лигандов и транспортеров (например, APC3, CHI3L1, CHI3L2, CLEC3B, DMBT1, DMKN, EDDM3A, EDDM3B, EFNA4, EMC10, ENAM, EPYC, ERVH48-1, F13B, FCN1, FCN2, GLDN, GPLD1, HEG1, ITFG1, KAZALD1, KCP, LACRT, LEG1, METRN, NOTCH2NL, NPNT, OLFM1, OLFML3, PRB2, PSAP, PSAPL1, PSG1, PSG6, PSG9, PTX3, PTX4, RBP4, RNASE10, RNASE12, RNASE13, RNASE9, RSPRY1, RTBDN, S100A12, S100A13, S100A7, S100A8, SAA2, SAA4, SCG1, SCG2, SCG3, SCGB1C1, SCGB1C2, SCGB1D1, SCGB1D2, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A2, SCGN, SCRG1, SCUBE1, SCUBE2, SCUBE3, SDCBP, SELENOP, SFTA2, SFTA3, SFTPA1, SFTPA2, SFTPC, SFTPD, SHBG, SLURP2, SMOC1, SMOC2, SMR3A, SMR3B, SNCA, SPATA20, SPATA6, SOGA1, SPARC, SPARCL1, SPATA20, SPATA6, SRPX2, SSC4D, STX1A, SUS4, SVBP, TCN1, TCN2, TCTN1, TF, TULP3, TFF2, TFF3, THSD7A, TINAG, TINAGL1, TMEFF2, TMEM25, VWC2L); белков внеклеточного матрикса (например, ABI3BP, AGRN, CCBE1, CHL1, COL15A1, COL19A1, COLEC11, DMBT1, DRAXIN, EDIL3, ELN, EMID1, EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EPDR1, FBLN1, FBLN2, FBLN5, FLRT1, FLRT2, FLRT3, FREM1, GLDN, IBSP, KERA, KIAA0100, KIRREL3, KRT10, LAMB2, MGP, RPTN, SBSPON, SDC1, SDC4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, SIGLEC1, SIGLEC10, SIGLEC6, SLIT1, SLIT2, SLIT3, SLITRK1, SNED1, SNORC, SPACA3, SPACA7, SPON1, SPON2, STATH, SVEP1, TECTA, TECTB, TNC, TNN, TNR, TNXB); гликозидаз (AMY1A, AMY1B, AMY1C, AMY2A, AMY2B, CEMIP, CHIA, CHIT1, FUCA2, GLB1L, GLB1L2, HPSE, HYAL1, HYAL3, KL, LYG1, LYG2, LYZL1, LYZL2, MAN2B2, SMPD1, SMPDL3B, SPACA5, SPACA5B); гликозилтрансфераз (например, ART5, B4GALT1, EXTL2, GALNT1, GALNT2, GLT1D1, MGAT4A, ST3GAL1, ST3GAL2, ST3GAL3, ST3GAL4, ST6GAL1, XYLT1); факторов роста (например, AMH, ARTN, BTC, CDF, CFC1, CFC1B, CHRDL1, CHRDL2, CLEC11A, CNMD, EFEMP1, EGF, EGFL6, EGFL7, EGFL8, EPGN, EREG, EYS, FGF1, FGF10, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FRZB, GDNF, GFER, GKN1, HBEGF, HGF, IGF-1, IGF2, INHA, INHBA, INHBB, INHBC, INHBE, INS, KITLG, MANF, MDK, MIA, NGF, NOV, NRG1, NRG2, NRG3, NRG4, NRTN, NTF3, NTF4, OGN, PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD, PGF, PROK1, PSPN, PTN, SDF1, SDF2, SFRP1, SFRP2, SFRP3, SFRP4, SFRP5, TDGF1, TFF1, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, THBS4, TIMP1, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, WISP3); белков, связывающих факторы роста (например, CHRDL, CYR61, ESM1, FGFBP1, FGFBP2, FGFBP3, HTRA1, GHBP, IGFALS, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7,

LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, SOSTDC1, NOG, TWSG1 и WIF1); белков, связывающих гепарин (например, ADA2, ADAMTSL5, ANGPTL3, APOB, APOE, APOH, COL5A1, COMP, CTGF, FBLN7, FN1, FSTL1, HRG, LAMC2, LIPC, LIPG, LIPH, LIPI, LPL, PCOLCE2, POSTN, RSPO1, RSPO2, RSPO3, RSPO4, SAA1, SLIT2, SOST, THBS1, VTN); гормонов (например, ADCYAP1, ADIPOQ, ADM, ADM2, ANGPTL8, APELA, APLN, AVP, C1QTNF12, C1QTNF9, CALCA, CALCB, CCK, CGA, CGB1, CGB2, CGB3, CGB5, CGB8, COPA, CORT, CRH, CSH1, CSH2, CSHL1, ENHO, EPO, ERFE, FBN1, FNDC5, FSHB, GAL, GAST, GCG, GH, GH1, GH2, GHRH, GHRL, GIP, GNRH1, GNRH2, GPHA2, GPHB5, IAPP, INS, INSL3, INSL4, INSL5, INSL6, LHB, METRNL, MLN, NPPA, NPPB, NPPC, OSTN, OXT, PMCH, PPY, PRL, PRLH, PTH, PTHLH, PYY, RETN, RETNLB, RLN1, RLN2, RLN3, SCT, SPX, SST, STC1, STC2, TG, TOR2A, TRH, TSHB, TTR, UCN, UCN2, UCN3, UTS2, UTS2B и VIP); гидролаз (например, AADACL2, ABHD15, ACP7, ACP7, ADA2, ADAMTSL1, AOA1, ARSF, ARSI, ARSJ, ARSK, BTB, CHI3L2, ENPP1, ENPP2, ENPP3, ENPP5, ENTPD5, ENTPD6, GBP1, GGH, GPLD1, HPSE, LIPC, LIPF, LIPG, LIPH, LIPI, LIPK, LIPM, LIPN, LPL, PGLYRP2, PLA1A, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G2E, PLA2G2F, PLA2G3, PLA2G5, PLA2G7, PNLIP, PNLIPRP2, PNLIPRP3, PON1, PON3, PPT1, SMPDL3A, THEM6, THSD1 и THSD4); иммуноглобулинов (например, IGSF10, IGKV1-12, IGKV1-16, IGKV1-33, IGKV1-6, IGKV1D-12, IGKV1D-39, IGKV1D-8, IGKV2-30, IGKV2D-30, IGKV3-11, IGKV3D-20, IGKV5-2, IGLC1, IGLC2, IGLC3); изомераз (например, NAXE, PPIA, PTGDS); киназ (например, ADCK1, ADPGK, FAM20C, ICOS, PKDCC); лиаз (например, PM20D1, PAM, CA6); ингибиторов металлоферментов (например, FETUB, SPOCK3, TIMP2, TIMP3, TIMP4, WFIKKN1, WFIKKN2); металлопротеаз (например, ADAM12, ADAM28, ADAM9, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, CLCA1, CLCA2, CLCA4, IDE, MEPE1B, MMEL1, MMP1, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP16, MMP17, MMP19, MMP2, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP28, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, PAPP1, PAPP2, TLL1, TLL2); белков молока (например, CSN1S1, CSN2, CSN3, LALBA); нейроактивных белков (например, CARTPT, NMS, NMU, NPB, NPFF, NPS, NPVF, NPW, NPY, PCSK1N, PDYN, PENK, PNOC, POMC, PROK2, PTH2, PYY2, PYY3, QRFP, TAC1 и TAC3); протеаз (например, ADAMTS6, C1R, C1RL, C2, CASP4, CELA1, CELA2A, CELA2B, CFB, CFD, CFI, CMA1, CORIN, CTRB1, CTRB2, CTSB, CTSD, DHH, F10, F11, F12, F2, F3, F7, F8, F9, FAP, FURIN, GZMA, GZMK, GZMM, HABP2, HGFAC, HTRA3, HTRA4, IHH, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLKB1, MASP1, MASP2, MST1L, NAPSA,

OVCH1, OVCH2, PCSK2, PCSK5, PCSK6, PCSK9, PGA3, PGA4, PGA5, PGC, PLAT, PLAU, PLG, PROC, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS22, PRSS23, PRSS27, PRSS29P, PRSS3, PRSS33, PRSS36, PRSS38, PRSS3P2, PRSS42, PRSS44, PRSS47, PRSS48, PRSS53, PRSS57, PRSS58, PRSS8, PRTN3, RELN, REN, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS2, TPSAB1, TPSB2, TPSD1); ингибиторов протеаз (например, A2M, A2ML1, AMBP, ANOS1, COL28A1, COL6A3, COL7A1, CPAMD8, CST1, CST2, CST3, CST4, CST5, CST6, CST7, CST8, CST9, CST9L, CST9LP1, CSTL1, EPPIN, GPC3, HMSD, ITIH1, ITIH2, ITIH3, ITIH4, ITIH5, ITIH6, KNG1, OPRPN, OVOS1, OVOS2, PAPLN, PI15, PI16, PI3, PZP, R3HDML, SERPINA1, SERPINA10, SERPINA11, SERPINA12, SERPINA13P, SERPINA3, SERPINA4, SERPINA5, SERPINA7, SERPINA9, SERPINB2, SERPINB5, SERPINC1, SERPINE1, SERPINE2, SERPINE3, SERPINF2, SERPING1, SERPINI1, SERPINI2, SPINK1, SPINK13, SPINK14, SPINK2, SPINK4, SPINK5, SPINK6, SPINK7, SPINK8, SPINK9, SPINT1, SPINT3, SPINT4, SPOCK1, SPOCK2, SPP2, SSPO, TFPI, TFPI2, WFDC1, WFDC10A, WFDC13, WFDC2, WFDC3, WFDC5, WFDC6, WFDC8); протеинфосфатаз (например, ACP7, ACP7, PTEN, PTPRZ1); эстераз (например, BCHE, CEL, CES4A, CES5A, NOTUM, SIAE); трансфераз (например, METTL24, FKRP, CHSY1, CHST9, B3GAT1); вазоактивных белков (например, AGGF1, AGT, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL4, ANGPTL6, EDN1, EDN2, EDN3, NTS), интерферона I типа (например, IFN- α , включая, но не ограничиваясь интерфероном альфа-n3, интерфероном альфа-2a и интерфероном альфа-2b, IFN- β , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ν , IFN- τ и IFN- ω), интерферона II типа (например, IFN- γ), интерферона III типа (например, IFN- λ), интерлейкина, например, IL-37, IL-38, и растворимого рецептора ACE2. В некоторых аспектах композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, пригодна для лечения вирусной инфекции, заболевания или состояния. В некоторых аспектах композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусной инфекции, заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита и псориаза.

[0261] В некоторых аспектах композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, пригодна для лечения кожного заболевания или состояния. В некоторых аспектах композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения кожного заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации кожное заболевание или состояние включает воспалительное заболевание кожи. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание кожи включает псориаз. В некоторых аспектах композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, пригодна для лечения заболевания или состояния мышц. В некоторых аспектах композиция

присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения заболевания или состояния мышц. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние мышц включает заболевание скелетных мышц. В некоторых вариантах реализации заболевание скелетных мышц включает прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию (ПОФ). В некоторых аспектах композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, пригодна для лечения нейродегенеративного заболевания или состояния. В некоторых аспектах композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения нейродегенеративного заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или состояние включает расстройство двигательного нейрона. В некоторых вариантах реализации расстройство двигательного нейрона включает боковой амиотрофический склероз (БАС). В некоторых аспектах композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, пригодна для лечения заболевания или состояния сустава. В некоторых аспектах композиция присутствует или ее вводят в количестве, достаточном для лечения или предотвращения заболевания или состояния сустава. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние сустава включает разрушение сустава. В некоторых вариантах реализации разрушение сустава включает болезнь межпозвоночных дисков (БМПД) или остеоартрит (ОА).

РНК-интерференция и малая интерферирующая РНК (миРНК).

[0262] РНК-интерференция (РНКи) или РНК-замалчивание представляет собой процесс, в котором молекулы РНК ингибируют экспрессию гена или трансляцию путем нейтрализации целевых молекул мРНК. Процесс РНКи описан в Mello & Conte (2004) Nature 431, 338-342, Meister & Tuschl (2004) Nature 431, 343-349, Hannon & Rossi (2004) Nature 431, 371-378, и Fire (2007) Angew. Chem. Int. Ed. 46, 6966-6984. Вкратце, в естественном процессе реакция начинается с расщепления длинной двухцепочечной РНК (дцРНК) на малые фрагменты дцРНК или миРНК со структурой шпильки или петли посредством дцРНК-специфической эндонуклеазы Dicer. Эти малые фрагменты дцРНК или миРНК затем встраиваются в индуцированный РНК замалчивающий комплекс (RISC) и направляют RISC к целевой последовательности мРНК. Во время интерференции дуплекс миРНК раскручивается, и антисмысловая цепь остается в комплексе с RISC, чтобы привести RISC к целевой последовательности мРНК, чтобы вызвать деградацию и последующее подавление трансляции белка. В отличие от доступных для приобретения синтетических миРНК (например, Патисиран и т.д.), миРНК в соответствии с настоящим изобретением использует эндогенные Dicer и путь RISC в цитоплазме клетки для ее

отщепления от конструкции транскрипта мРНК в соответствии с настоящим изобретением и следует природному процессу, подробно описанному выше. Кроме того, так как остальной транскрипт мРНК в соответствии с настоящим изобретением остается нетронутым после расщепления миРНК посредством Dicer, достигается желательная экспрессия белка с интересующего гена в транскрипте мРНК в соответствии с настоящим изобретением.

[0263] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, содержащую по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую смысловую цепь миРНК. В некотором варианте реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую антисмысловую цепь миРНК. В предпочтительном варианте реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую смысловую цепь миРНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую антисмысловую цепь миРНК. Подробности о миРНК, включенной в настоящее изобретение, описаны в Cheng, и др. (2018) J. Mater. Chem. B., 6, 4638-4644, который включен в данную заявку посредством ссылки.

[0264] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит по меньшей мере 1 копию миРНК, т.е., последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую смысловую цепь миРНК, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую антисмысловую цепь миРНК. 1 копия миРНК, описанной в данной заявке, может относиться к 1 копии смысловой цепи миРНК и 1 копии антисмысловой цепи миРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит более чем 1 копию миРНК, т.е., более чем 1 копию последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей смысловую цепь миРНК, и более чем 1 копию последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей антисмысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит от 1 до 10 копий миРНК, т.е., от 1 до 10 копий последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей смысловую цепь миРНК, и от 1 до 10 копий

последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей антисмысловую цепь миРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 8 до 9, от 8 до 10, или от 9 до 10 копий миРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 копий миРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 копий миРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК содержит не более 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 копий миРНК.

[0265] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, может соединять каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих миРНК. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой нерасщепляемый линкер. В предпочтительном варианте реализации линкер может представлять собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой саморасщепляемый линкер. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой тРНК-линкер. Система тРНК эволюционно консервативна среди живых организмов и использует эндогенные РНКазы Р и Z для процессинга мультицистронных конструкций (Dong и др., 2016). В некоторых вариантах реализации тРНК-линкер может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую

AACAAAGCACCAGTGGTCTAGTGGTAGAATAGTACCCTGCCACGGTACAGACCCGG
GTTTCGATTCCCGGCTGGTGCA (SEQ ID NO: 24).

[0266] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, содержащую по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК. Перечень неограничивающих примеров целевых мРНК, с которыми способна связываться указанная

миРНК, включает мРНК, кодирующую интерлейкин 8 (IL-8), интерлейкин 1-бета (IL-1-бета), интерлейкин 17 (IL-17) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа или TNF- α). Перечень дополнительных примеров целевых РНК, с которыми способна связываться указанная миРНК, включает мРНК, кодирующую киназу 2, подобную рецептору активина (ALK2), и супероксиддисмутазу-1 (SOD1).

[0267] В некоторых аспектах миРНК способна связываться с целевой РНК, которая представляет собой РНК коронавируса. В некоторых вариантах реализации РНК коронавируса представляет собой целевую мРНК, которая кодирует белок коронавируса. В некоторых вариантах реализации РНК коронавируса представляет собой целевую некодирующую РНК. В некоторых вариантах реализации коронавируса представляет собой альфакоронавирус, бетакоронавирус, гаммакоронавирус или дельтакоронавирус. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК коронавируса кодирует белок, выбранный из: ORF1ab SARS CoV-2 (полипротеина PP1ab); шиповидного белка (S) SARS CoV-2 и нуклеокапсидного белка (N) SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации миРНК способна связываться с мРНК ORF1ab на некотором участке или когда он кодирует белок, который выбран из: неструктурного белка SARS CoV-2 (NSP), Nsp1, Nsp3 (Nsp3b, Nsp3c, PLpro и Nsp3e), комплекса Nsp7_Nsp8, Nsp9-Nsp10 и Nsp14-Nsp16, 3CLpro, E-канала (белка E), ORF7a, С-концевого связывающего РНК домена (CRBD), N-концевого связывающего РНК домена (NRBD), геликазы и RdRp. В некоторых вариантах реализации целевая кодирующая РНК представляет собой NSP12 и 13 SARS CoV-2. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует белок коронавируса, который консервативен среди коронавирусов, например, среди SARS-CoV, SARS-CoV-2 и/или MERS-CoV, и соответствующая миРНК пригодна в композициях и способах, которые можно применять для лечения двух или более различных заболеваний или состояний, например, двух или более заболеваний или состояний, вызванных или связанных с более чем одним коронавирусом. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует Nsp15 SARS-CoV-2, который на 89% идентичен аналогичному белку SARS-CoV, и конструкцию полинуклеиновой кислоты можно применять для лечения инфекции SARS-CoV и SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации миРНК способна связываться с целевой мРНК или целевой некодирующей РНК, общей для более чем одного коронавируса. В некоторых вариантах реализации кодирующая целевая мРНК представляет собой Nsp12-Nsp13, относящиеся к SARS CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации целевая РНК коронавируса и любой соответствующий кодируемый белок представляют собой любые, известные специалистам в данной области техники или описанные в литературе, например, в Wu, и др., 27 Feb 2020, Acta

Pharmaceutica Sinica, допечатная версия на doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008, включена в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует белок хозяина. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует цитокин. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует цитокин, выбранный из группы, состоящей из: фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкина (включая, но не ограничиваясь интерлейкином 1 (например, IL-1-альфа, IL-1-бета), интерлейкином 6 (IL-6), интерлейкином 6R (IL-6R), интерлейкином 6R альфа (IL-6R-альфа), интерлейкином 6R бета (IL-6R-бета), интерлейкином 18 (IL-18), интерлейкином 36 альфа (IL-36-альфа), интерлейкином 36 бета (IL-36-бета)), интерлейкином 36 гамма (IL-36-гамма) и интерлейкином 33 (IL-33)). Роль TNF-альфа при Covid-19 обсуждалась в литературе, например, в Feldmann, и др., 9 апреля 2020 г, The Lancet S0140-6736(20)30858-8, включен в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует воспалительный цитокин. В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует вирусный белок проникновения в хозяина. В некоторых вариантах реализации вирусный белок проникновения в хозяина представляет собой ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2). В некоторых вариантах реализации целевая мРНК кодирует фермент хозяина. В некоторых вариантах реализации указанный фермент представляет собой трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2).

[0268] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты содержит две или более последовательности нуклеиновых кислот, кодирующих миРНК, способную связываться с целевой РНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой некодирующую РНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты содержит три последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты содержит четыре последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты содержит от 2 до 10 последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих миРНК, способную связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты содержит от 2 до 6 последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих миРНК, способную

связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует миРНК, способную связываться с одной и той же целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует миРНК, способную связываться с отличной целевой мРНК.

[0269] В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой мРНК модулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации миРНК способна связываться с целевой мРНК в ее 5'-нетранслируемой области. В некоторых вариантах реализации миРНК способна связываться с целевой мРНК в ее 3'-нетранслируемой области. В некоторых вариантах реализации миРНК способна связываться с целевой мРНК в транслируемой области. В некоторых вариантах реализации осуществляется понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации экспрессия целевой мРНК ингибируется миРНК, способной связываться с целевой мРНК.

Ингибирование или понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК, описанной в данной заявке, может относиться, но не ограничена интерференцией с целевой мРНК, чтобы препятствовать трансляции белка с целевой мРНК, кодируемой или содержащейся в рекомбинантной полинуклеиновой кислоте или конструкции РНК, соответственно; таким образом, ингибирование или понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК может относиться, но не ограничена снижением уровня белка, экспрессированного с целевой мРНК, относительно уровня белка, экспрессированного с целевой мРНК в отсутствие рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с целевой мРНК. Уровень экспрессии белка можно измерить, применяя любые способы, хорошо известные в данной области техники, и они включают, но не ограничены перечисленными: вестерн-блоттинг, проточную цитометрию, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммуноанализ (РИА) и различные методики протеомики. Типичный способ измерения или обнаружения полипептида представляет собой иммуноанализ, такой как ELISA. Этот тип определения количества белка может быть основан на антителе, способном захватывать специфический антиген, и втором антителе, способном детектировать захваченный антиген. Типичные способы анализа детектирования и/или измерения полипептидов описаны в Harlow, E. и Lane, D. Antibodies: A Laboratory Manual, (1988), Cold Spring Harbor Laboratory Press.

[0270] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена композиция, содержащая рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, содержащую по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты,

кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном. В некоторых вариантах реализации миРНК не влияет на экспрессию интересующего гена. В некоторых вариантах реализации миРНК не способна связываться с нуклеиновой кислотой, кодирующей интересующий ген. В предпочтительном варианте реализации миРНК не ингибирует экспрессию интересующего гена. В другом предпочтительном варианте реализации миРНК не снижает экспрессию интересующего гена. Ингибирование или снижение экспрессии интересующего гена, описанное в данной заявке, может относиться, но не ограничено препятствованием транскрипции ДНК и/или трансляции белка с рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК; таким образом, ингибирование или снижение экспрессии интересующего гена может относиться, но не ограничено снижением уровня белка относительно уровня белка, экспрессируемого в отсутствие рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с целевой мРНК. Уровень экспрессии белка можно измерить, применяя любые способы, хорошо известные в данной области техники, и они включают, но не ограничены перечисленными: вестерн-блоттинг, проточную цитометрию, ELISA, РИА и различные методики протеомики. Типичным способом для измерения или детектирования полипептида является иммуноанализ, такой как ELISA. Этот тип определения количества белка может быть основан на антителе, способном захватывать специфический антиген, и втором антителе, способном детектировать захваченный антиген. Типичные способы анализа детектирования и/или измерения полипептидов описаны в Harlow, E. и Lane, D. *Antibodies: A Laboratory Manual*, (1988), Cold Spring Harbor Laboratory Press.

[0271] В некоторых аспектах миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 109. В некоторых аспектах миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 109, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 110 - 139. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК IL-8, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 83. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК IL-8, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 83, и соответствующую антисмысловую цепь,

реализации целевая РНК представляет собой мРНК IL-6R-бета, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК IL-6R-бета, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 98, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК ACE2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 99 - 101. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК ACE2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 99 - 101, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 129 - 131, соответственно. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК ORF1ab SARS CoV-2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 102 - 105. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК ORF1ab SARS CoV-2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 102 - 105, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 132 - 135, соответственно. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК шиповидного белка SARS CoV-2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 106 - 108. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК шиповидного белка SARS CoV-2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 106 - 108, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 136 - 138, соответственно. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК нуклеокапсидного белка SARS CoV-2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК нуклеокапсидного белка SARS CoV-2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 109, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 139. В некоторых аспектах миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 140 - 145. В некоторых аспектах миРНК содержит

смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 140 - 145, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 146 - 151. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК ALK2, и миРНК

5 содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 140 - 142. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК ALK2, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 140 - 142, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из

10 последовательностей SEQ ID NO: 146 - 148, соответственно. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК SOD1, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 143 - 145. В некоторых вариантах реализации целевая РНК представляет собой мРНК SOD1, и миРНК содержит смысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной

15 из последовательностей SEQ ID NO: 143 - 145, и соответствующую антисмысловую цепь, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 149 - 151, соответственно.

Интересующий ген.

20 **[0272]** В некоторых вариантах реализации рекомбинантная нуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная нуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать три последовательности

25 нуклеиновых кислот, кодирующие интересующий ген. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная нуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать четыре последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие интересующий ген. В некоторых вариантах реализации рекомбинантная нуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением

30 может содержать 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В одном варианте реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот может кодировать один и тот же интересующий ген. В другом варианте реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует отличный интересующий ген. В

35 некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей

нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую секреторный белок. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую внутриклеточный белок. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, находящийся внутри органеллы. В некоторых вариантах реализации каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую мембранный белок.

[0273] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может дополнительно содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, может соединять каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой нерасщепляемый линкер. В предпочтительном варианте реализации линкер может представлять собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой саморасщепляемый линкер. Неограничивающие примеры линкера включают пептидный линкер 2А (или саморасщепляющиеся пептиды 2А), такой как Т2А, Р2А, Е2А или F2А, или тРНК-линкер и т.д. В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой пептидный линкер Т2А. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой пептидный линкер Р2А. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой пептидный линкер Е2А. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой линкер F2А. В некоторых вариантах реализации линкер может представлять собой тРНК-линкер. Система тРНК эволюционно консервативна среди живых организмов и использует эндогенные РНКазы Р и Z для процессинга мультицистронных конструкций (Dong и др., 2016). В некоторых вариантах реализации тРНК-линкер может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую

AACAAAGCACCAGTGGTCTAGTGGTAGAATAGTACCCTGCCACGGTACAGACCCGG GTTCGATTCCCGGCTGGTGCA (SEQ ID NO: 24).

[0274] В некоторых вариантах реализации экспрессия интересующего гена модулируется посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. В некоторых вариантах реализации осуществляется повышающая регуляция экспрессии интересующего

гена посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном. Повышение экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном, в данной заявке может относиться, но не ограничено повышением уровня белка, кодируемого интересующим геном. Уровень экспрессии белка можно измерить, применяя любые
5 способы, хорошо известные в данной области техники, и они включают, но не ограничены перечисленными: вестерн-блоттинг, проточную цитометрию, ELISA, РИА и различные методики протеомики. Типичный способ измерения или детектирования полипептида представляет собой иммуноанализ, такой как ELISA. Этот тип определения количества белка может быть основан на антителе, способном захватывать специфический антиген, и
10 втором антителе, способном детектировать захваченный антиген. Типичные способы анализа детектирования и/или измерения полипептидов описаны в Harlow, E. и Lane, D. Antibodies: A Laboratory Manual, (1988), Cold Spring Harbor Laboratory Press.

[0275] В некоторых вариантах реализации интересующий ген кодирует белок. В некоторых вариантах реализации указанный белок представляет собой терапевтический белок. В
15 предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения белок происходит из человека, т.е., представляет собой белок человека. Неограничивающие примеры белков, кодируемых интересующим геном, включают: карбоксипептидазы; цитокины; внеклеточные лиганды и транспортеры; белки внеклеточного матрикса; глюкозидазы; гликозилтрансферазы; факторы роста; белки, связывающие факторы роста; белки, связывающие гепарин; гормоны; гидролазы; иммуноглобулины; изомеразы; киназы; лиазы;
20 ингибиторы металлоферментов; металлопротеазы; белки молока; нейроактивные белки; протеазы; ингибиторы протеаз; протеинфосфатазы; эстеразы; трансферазы и вазоактивные белки, все происходящие из человека. В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения белок в соответствии с настоящим изобретением представляет
25 собой белок человека, выбранный из группы, состоящей из карбоксипептидаз человека; цитокинов человека; внеклеточных лигандов и транспортеров человека; белков внеклеточного матрикса человека; глюкозидаз человека; гликозилтрансфераз человека; факторов роста человека; белков человека, связывающих факторы роста; белков человека, связывающих гепарин; гормонов человека; гидролаз человека; иммуноглобулинов
30 человека; изомераз человека; киназ человека; лиаз человека; ингибиторов металлоферментов человека; металлопротеаз человека; белков молока человека; нейроактивных белков человека; протеаз человека; ингибиторов протеаз человека; протеинфосфатаз человека; эстераз человека; трансфераз человека или вазоактивных белков человека.

[0276] В одном варианте реализации белок выбран из группы, состоящей из карбоксипептидаз, причем карбоксипептидазы выбраны из группы, состоящей из ACE, ACE2, CNDP1, CPA1, CPA2, CPA4, CPA5, CPA6, CPB1, CPB2, CPE, CPN1, CPQ, CPXM1, CPZ и SCPEP1; цитокинов, причем цитокины выбраны из группы, состоящей из BMP1, BMP10, BMP15, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8A, BMP8B, C1QTNF4, CCL1, CCL11, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3, CCL3L1, CCL3L3, CCL4, CCL4L, CCL4L2, CCL5, CCL7, CCL8, CD40LG, CER1, CKLF, CLCF1, CNTF, CSF1, CSF2, CSF3, CTF1, CX3CL1, CXCL1, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL17, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, CXCL9, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, EDA, EBI3, FAM3B, FAM3C, FASLG, FLT3LG, GDF1, GDF10, GDF11, GDF15, GDF2, GDF3, GDF5, GDF6, GDF7, GDF9, GPI, GREM1, GREM2, GRN, IFNA1, IFNA13, IFNA10, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA2, IFNA21, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNB1, IFNE, IFNG, IFNK, IFNL1, IFNL2, IFNL3, IFNL4, IFNW1, IL10, IL11, IL12A, IL12B, IL13, IL15, IL16, IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17F, IL18, IL19, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL20, IL21, IL22, IL23A, IL24, IL25, IL26, IL27, IL3, IL31, IL32, IL33, IL34, IL36A, IL36B, IL36G, IL36RN, IL37, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, LEFTY1, LEFTY2, LIF, LTA, MIF, MSTN, NAMPT, NODAL, OSM, PF4, PF4V1, SCGB3A1, SECTM1, SLURP1, SPP1, THNSL2, THPO, TNF, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF14, TNFSF15, TSLP, VSTM1, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, XCL1, и XCL2; внеклеточных лигандов и транспортеров, причем внеклеточные лиганды и транспортеры выбраны из группы, состоящей из APC5, CHI3L1, CHI3L2, CLEC3B, DMBT1, DMKN, EDDM3A, EDDM3B, EFNA4, EMC10, ENAM, EPYC, ERVH48-1, F13B, FCN1, FCN2, GLDN, GPLD1, HEG1, ITFG1, KAZALD1, KCP, LACRT, LEG1, METRN, NOTCH2NL, NPNT, OLFM1, OLFML3, PRB2, PSAP, PSAPL1, PSG1, PSG6, PSG9, PTX3, PTX4, RBP4, RNASE10, RNASE12, RNASE13, RNASE9, RSPRY1, RTBDN, S100A12, S100A13, S100A7, S100A8, SAA2, SAA4, SCG1, SCG2, SCG3, SCGB1C1, SCGB1C2, SCGB1D1, SCGB1D2, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A2, SCGN, SCRG1, SCUBE1, SCUBE2, SCUBE3, SDCBP, SELENOP, SFTA2, SFTA3, SFTPA1, SFTPA2, SFTPC, SFTPD, SHBG, SLURP2, SMOC1, SMOC2, SMR3A, SMR3B, SNCA, SPATA20, SPATA6, SOGA1, SPARC, SPARCL1, SPATA20, SPATA6, SRPX2, SSC4D, STX1A, SUS4, SVBP, TCN1, TCN2, TCTN1, TF, TULP3, TFF2, TFF3, THSD7A, TINAG, TINAGL1, TMEFF2, TMEM25 и VWC2L; белков внеклеточного матрикса, причем белки внеклеточного матрикса выбраны из группы, состоящей из ABI3BP, AGRN, CCBE1, CHL1, COL15A1, COL19A1, COLEC11,

DMBT1, DRAXIN, EDIL3, ELN, EMID1, EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EPDR1, FBLN1, FBLN2, FBLN5, FLRT1, FLRT2, FLRT3, FREM1, GLDN, IBSP, KERA, KIAA0100, KIRREL3, KRT10, LAMB2, MGP, RPTN, SBSPON, SDC1, SDC4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, SIGLEC1, SIGLEC10, SIGLEC6, SLIT1, SLIT2, SLIT3, SLITRK1, SNED1, SNORC, SPACA3, SPACA7, SPON1, SPON2, STATH, SVEP1, TECTA, TECTB, TNC, TNN, TNR и TNXB; гликозидаз, причем гликозидазы
5 выбраны из группы, состоящей из AMY1A, AMY1B, AMY1C, AMY2A, AMY2B, CEMIP, CHIA, CHIT1, FUCA2, GLB1L, GLB1L2, HPSE, HYAL1, HYAL3, KL, LYG1, LYG2, LYZL1, LYZL2, MAN2B2, SMPD1, SMPDL3B, SPACA5 и SPACA5B; гликозилтрансфераз, причем
10 гликозилтрансферазы выбраны из группы, состоящей из ART5, B4GALT1, EXTL2, GALNT1, GALNT2, GLT1D1, MGAT4A, ST3GAL1, ST3GAL2, ST3GAL3, ST3GAL4, ST6GAL1, и XYLT1; факторов роста, причем факторы роста выбраны из группы, состоящей из AMH, ARTN, BTC, CDNF, CFC1, CFC1B, CHRDL1, CHRDL2, CLEC11A, CNMD, EFEMP1, EGF, EGFL6, EGFL7, EGFL8, EPGN, EREG, EYS, FGF1, FGF10, FGF16,
15 FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FRZB, GDNF, GFER, GKN1, HBEGF, HGF, IGF-1, IGF2, INHA, INHBA, INHBB, INHBC, INHBE, INS, KITLG, MANF, MDK, MIA, NGF, NOV, NRG1, NRG2, NRG3, NRG4, NRTN, NTF3, NTF4, OGN, PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD, PGF, PROK1, PSPN, PTN, SDF1, SDF2, SFRP1, SFRP2, SFRP3, SFRP4, SFRP5, TDGF1, TFF1, TGFA, TGFB1,
20 TGFB2, TGFB3, THBS4, TIMP1, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и WISP3; белков, связывающих факторы роста, причем белки, связывающие факторы роста, выбраны из группы, состоящей из CHRDL1, CYR61, ESM1, FGFBP1, FGFBP2, FGFBP3, HTRA1, GHBP, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, SOSTDC1, NOG, TWSG1 и WIF1; белков, связывающих гепарин, причем
25 белки, связывающие гепарин, выбраны из группы, состоящей из ADA2, ADAMTSL5, ANGPTL3, APOB, APOE, APOH, COL5A1, COMP, CTGF, FBLN7, FN1, FSTL1, HRG, LAMC2, LIPC, LIPG, LIPH, LIPI, LPL, PCOLCE2, POSTN, RSPO1, RSPO2, RSPO3, RSPO4, SAA1, SLIT2, SOST, THBS1 и VTN; гормонов, причем гормоны выбраны из группы, состоящей из ADCYAP1, ADIPOQ, ADM, ADM2, ANGPTL8, APELA, APLN, AVP, C1QTNF12, C1QTNF9, CALCA, CALCB, CCK, CGA, CGB1, CGB2, CGB3, CGB5, CGB8, COPA, CORT, CRH, CSH1, CSH2, CSHL1, ENHO, EPO, ERFE, FBN1, FNDC5, FSHB, GAL, GAST, GCG, GH, GH1, GH2, GHRH, GHRL, GIP, GNRH1, GNRH2, GPHA2, GPHB5, IAPP, INS, INSL3, INSL4, INSL5, INSL6, LHB, METRNL, MLN, NPPA, NPPB, NPPC, OSTN, OXT, PMCH, PPY, PRL, PRLH, PTH, PTHLH, PYY, RETN, RETNLB, RLN1, RLN2, RLN3, SCT,
30 SPX, SST, STC1, STC2, TG, TOR2A, TRH, TSHB, TTR, UCN, UCN2, UCN3, UTS2, UTS2B

и VIP; гидролаз, причем гидролазы выбраны из группы, состоящей из AADACL2, ABHD15, ACP7, ACP7, ADA2, ADAMTSL1, AOAH, ARSF, ARSI, ARSJ, ARSK, BTB, CHI3L2, ENPP1, ENPP2, ENPP3, ENPP5, ENTPD5, ENTPD6, GBP1, GGH, GPLD1, HPSE, LIPC, LIPF, LIPG, LIPH, LIPI, LIPK, LIPM, LIPN, LPL, PGLYRP2, PLA1A, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G2E, PLA2G2F, PLA2G3, PLA2G5, PLA2G7, PNLIP, PNLIPRP2, PNLIPRP3, PON1, PON3, PPT1, SMPDL3A, THEM6, THSD1 и THSD4; иммуноглобулинов, причем иммуноглобулины выбраны из группы, состоящей из IGSF10, IGKV1-12, IGKV1-16, IGKV1-33, IGKV1-6, IGKV1D-12, IGKV1D-39, IGKV1D-8, IGKV2-30, IGKV2D-30, IGKV3-11, IGKV3D-20, IGKV5-2, IGLC1, IGLC2 и IGLC3; изомераз, причем изомеразы выбраны из группы, состоящей из NAXE, PPIA и PTGDS; киназ, причем киназы выбраны из группы, состоящей из ADCK1, ADPGK, FAM20C, ICOS и PKDCC; лиаз, причем лиазы выбраны из группы, состоящей из PM20D1, PAM и CA6; ингибиторов металлоферментов, причем ингибиторы металлоферментов выбраны из группы, состоящей из FETUB, SPOCK3, TIMP2, TIMP3, TIMP4, WFIKKN1 и WFIKKN2; металлопротеаз, причем металлопротеазы выбраны из группы, состоящей из ADAM12, ADAM28, ADAM9, ADAMDEC1, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS14, ADAMTS15, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTS20, ADAMTS3, ADAMTS4, ADAMTS5, ADAMTS6, ADAMTS7, ADAMTS8, ADAMTS9, CLCA1, CLCA2, CLCA4, IDE, MEP1B, MMEL1, MMP1, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP16, MMP17, MMP19, MMP2, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP28, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, PAPP, PAPP2, TLL1 и TLL2; белков молока, причем белки молока выбраны из группы, состоящей из CSN1S1, CSN2, CSN3 и LALBA; нейроактивных белков, причем нейроактивные белки выбраны из группы, состоящей из CARTPT, NMS, NMU, NPB, NPFF, NPS, NPVF, NPW, NPY, PCSK1N, PDYN, PENK, PNOC, POMC, PROK2, PTH2, PYY2, PYY3, QRFP, TAC1 и TAC3; протеаз, причем протеазы выбраны из группы, состоящей из ADAMTS6, C1R, C1RL, C2, CASP4, CELA1, CELA2A, CELA2B, CFB, CFD, CFI, CMA1, CORIN, CTRB1, CTRB2, CTSB, CTSD, DHH, F10, F11, F12, F2, F3, F7, F8, F9, FAP, FURIN, GZMA, GZMK, GZMM, HABP2, HGFAC, HTRA3, HTRA4, IHH, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLKB1, MASP1, MASP2, MST1L, NAPS, OVCH1, OVCH2, PCSK2, PCSK5, PCSK6, PCSK9, PGA3, PGA4, PGA5, PGC, PLAT, PLAU, PLG, PROC, PRSS1, PRSS12, PRSS2, PRSS22, PRSS23, PRSS27, PRSS29P, PRSS3, PRSS33, PRSS36, PRSS38, PRSS3P2, PRSS42, PRSS44, PRSS47, PRSS48, PRSS53, PRSS57, PRSS58, PRSS8, PRTN3, RELN, REN, TMPRSS11D, TMPRSS11E, TMPRSS2, TPSAB1, TPSB2 и TPSD1; ингибиторов протеаз, причем ингибиторы протеаз выбраны из группы, состоящей из A2M, A2ML1, AMBP,

ANOS1, COL28A1, COL6A3, COL7A1, CPAMD8, CST1, CST2, CST3, CST4, CST5, CST6, CST7, CST8, CST9, CST9L, CST9LP1, CSTL1, EPPIN, GPC3, HMSD, ITIH1, ITIH2, ITIH3, ITIH4, ITIH5, ITIH6, KNG1, OPRPN, OVOS1, OVOS2, PAPLN, PI15, PI16, PI3, PZP, R3HDML, SERPINA1, SERPINA10, SERPINA11, SERPINA12, SERPINA13P, SERPINA3, SERPINA4, SERPINA5, SERPINA7, SERPINA9, SERPINB2, SERPINB5, SERPINC1, SERPINE1, SERPINE2, SERPINE3, SERPINF2, SERPING1, SERPINI1, SERPINI2, SPINK1, SPINK13, SPINK14, SPINK2, SPINK4, SPINK5, SPINK6, SPINK7, SPINK8, SPINK9, SPINT1, SPINT3, SPINT4, SPOCK1, SPOCK2, SPP2, SSPO, TFPI, TFPI2, WFDC1, WFDC10A, WFDC13, WFDC2, WFDC3, WFDC5, WFDC6 и WFDC8; протеинфосфатаз, причем протеинфосфатазы выбраны из группы, состоящей из ACP7, ACPP, PTEN и PTPRZ1; эстераз, причем эстеразы выбраны из группы, состоящей из BCHE, CEL, CES4A, CES5A, NOTUM и SIAE; трансфераз, причем трансферазы выбраны из группы, состоящей из METTL24, FKRP, CHSY1, CHST9 и B3GAT1; и вазоактивных белков, причем вазоактивные белки выбраны из группы, состоящей из AGGF1, AGT, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL4, ANGPTL6, EDN1, EDN2, EDN3 и NTS. В некоторых вариантах реализации белок выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета), интерферона альфа (IFN-альфа), растворимого рецептора ACE2, интерлейкина 37 (IL-37) и интерлейкина 38 (IL-38). В некоторых вариантах реализации белок выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета) и растворимого рецептора ACE2. В некоторых вариантах реализации белок выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4), интерферона бета (IFN-бета), растворимого рецептора ACE2 и эритропоэтина (EPO). В некоторых вариантах реализации белок выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и интерлейкина 4 (IL-4). В некоторых вариантах реализации белок представляет собой IGF-1. В некоторых вариантах реализации белок представляет собой IL-4. В некоторых вариантах реализации белок представляет собой интерферон бета (IFN-бета). В некоторых вариантах реализации белок представляет собой растворимый рецептор ACE2. В некоторых вариантах реализации белок представляет собой эритропоэтин (EPO).

[0277] В одном варианте реализации настоящего изобретения рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты или мРНК, кодирующую интересующий ген, может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) человека. В другом варианте реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота

или конструкция РНК может представлять собой голую ДНК или РНК, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1. В этом варианте реализации настоящего изобретения рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую зрелый IGF-1 человека. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пропептид IGF-1, предпочтительно пропептид IGF-1 человека, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую зрелый белок IGF-1, или предпочтительно зрелый белок IGF-1 человека, и не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1, предпочтительно не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1 человека, т.е., IGF-1 с карбоксиконцевым удлинением. В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пропептид IGF-1, предпочтительно пропептид IGF-1 человека, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую зрелый белок IGF-1, или предпочтительно зрелый белок IGF-1 человека. Предпочтительно рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1, или более предпочтительно не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1 человека. В дополнительном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения, рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пропептид IGF-1, предпочтительно пропептид IGF-1 человека, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую зрелый белок IGF-1, или предпочтительно зрелый белок IGF-1 человека и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую сигнальный пептид нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Предпочтительно рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1, и более предпочтительно не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1 человека.

[0278] В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пропептид (также называемый продоменом) IGF-1, предпочтительно IGF-1 человека, содержащую 27 аминокислот, и последовательность нуклеотидов, кодирующую

зрелый IGF-1, предпочтительно зрелый IGF-1 человека, содержащую 70 аминокислот, и предпочтительно не содержит последовательность нуклеотидов, кодирующую E-пептид IGF-1, и предпочтительно не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1 человека. В некоторых вариантах реализации

5 рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пропептид (также называемый продоменом) IGF-1, предпочтительно IGF-1 человека, содержащую 27 аминокислот, последовательность нуклеотидов, кодирующую зрелый IGF-1, предпочтительно зрелый IGF-1 человека, содержащую 70 аминокислот, и последовательность нуклеиновой кислоты,

10 кодирующую сигнальный пептид нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Предпочтительно рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК не содержит последовательность нуклеотидов, кодирующую E-пептид IGF-1, более предпочтительно не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид IGF-1 человека.

15 **[0279]** В некоторых вариантах реализации рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пропептид (также называемый продоменом) IGF-1 человека, содержащую 27 аминокислот, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую зрелый IGF-1 человека, содержащую 70 аминокислот,

20 и предпочтительно не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую E-пептид (также называемый E-доменом) IGF-1 человека, причем последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая пропептид (также называемый продоменом) IGF-1 человека, содержащая 27 аминокислот, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелый IGF-1 человека, содержащая 70 аминокислот, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая E-пептиды, упоминаются в базе данных Uniprot как UniProtKB - P05019 и в базе данных Genbank как NM_000618.4, NM_001111285.2 и NM_001111283.2, соответственно.

25 **[0280]** В некоторых вариантах реализации интересующий ген (который может кодировать, например, интересующую мРНК и/или интересующий белок, соответствующие

30 интересующему гену) кодирует интересующий белок, причем интересующий белок представляет собой противовоспалительный цитокин. В некоторых вариантах реализации противовоспалительный цитокин представляет собой интерферон или интерлейкин. В некоторых вариантах реализации интерферон представляет собой интерферон I типа (например, IFN- α , IFN- β , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ν , IFN- τ и IFN- ω), интерферон II типа

35 (IFN- γ) или интерферон III типа (IFN- λ). В некоторых вариантах реализации интерферон

альфа выбран из интерферона альфа-n3, интерферона альфа-2a и интерферона альфа-2b. Активности интерферонов против вирусных инфекций были описаны, например, в WO 2004/096852 (Chen, и др.), описывающей действие IFN-ω против SARS, и WO 2005/097165 (Klucher, и др.), описывающей противовирусное действие вариантов IFN-λ, обе из которых
5 включены в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации цитокин представляет собой интерлейкин. В некоторых вариантах реализации интерлейкин является представителем семейства интерлейкина 1F. В некоторых вариантах реализации интерлейкин представляет собой интерлейкин 37 (IL-37, ранее известный как представитель 7 семейства интерлейкина-1 или IL-1F7 и описанный, например, в Yan, и
10 др., 2018, Mediators of Inflammation, том 2019, статья № 2650590, и Conti, и др., март -апрель 2020 г, Journal of biological regulators and homeostatic agents 34(2), doi: 10.23812/CONTI-E [электронная публикация до выхода в печать], оба включены в данную заявку посредством ссылки). В некоторых вариантах реализации интерлейкин представляет собой интерлейкин 38 (ранее известный как IL-1HY2 и описанный, например, в Xu и др., июнь 2018 г., Frontiers
15 in Immunology, том 9, статья 1462, включенном в данную заявку посредством ссылки). В некоторых вариантах реализации интересующий ген кодирует белок-приманку. В некоторых вариантах реализации белок-приманка представляет собой растворимую форму рецептора клетки-хозяина вируса. В некоторых вариантах реализации белок-приманка представляет собой растворимый рецептор ACE2. В некоторых вариантах реализации интересующий ген кодирует белок, выбранный из: интерферона I типа, интерферона II
20 типа, интерферона III типа, интерлейкина и белка-приманки. В некоторых вариантах реализации интересующий ген кодирует белок, выбранный из: IFN-α, например, интерферона альфа-n3, интерферона альфа-2a или интерферона альфа-2b, IFN-β, IFN-δ, IFN-ε, IFN-κ, IFN-ν, IFN-τ, IFN-ω, IFN-γ, IFN-λ, IL-37, IL-38, и растворимого рецептора
25 ACE2.

Нацеливающий мотив

[0281] В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в данной заявке, содержат рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК,
30 содержащую нацеливающий мотив. Термин «нацеливающий мотив» или «направляющий мотив» в данной заявке может относиться к любому короткому пептиду, присутствующему во вновь синтезированных полипептидах или белках, которые предназначены для любых частей мембран клетки, внеклеточных компартментов или внутриклеточных компартментов. Внутриклеточные компартменты включают, но не ограничены
35 внутриклеточными органеллами, такими как ядро, ядрышко, эндосома, протеасома,

рибосома, хроматин, оболочка ядра, ядерная пора, экзосома, меланосома, аппарат Гольджи, пероксисома, эндоплазматический ретикулум (ER), лизосома, центросома, микротрубочка, митохондрия, хлоропласт, микрофиламент, промежуточный филамент или плазматическая мембрана. Другие термины включают, но не ограничены сигнальной последовательностью, нацеливающим сигналом, сигналом локализации, последовательностью локализации, транзитным пептидом, лидерной последовательностью или лидерным пептидом. В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив функционально связан с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген. Неограничивающие примеры нацеливающего мотива включают сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, сигнал центросомной локализации (CLS) или любой другой сигнал, который направляет белок в определенную часть мембраны клетки, внеклеточные компартменты или внутриклеточные компартменты.

[0282] В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из (a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном; (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

[0283] В некоторых вариантах реализации нацеливающий мотив представляет собой сигнальный пептид. В некоторых вариантах реализации сигнальный пептид выбран из группы, состоящей из: (a) сигнального пептида, гетерологичного белку, кодируемому

интересующим геном; (b) сигнального пептида, гетерологичного белка, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты, при условии, что указанный белок не является оксидоредуктазой; (c) сигнального пептида, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный сигнальный пептид, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции сигнального пептида, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации у аминокислот 1 - 9 N-конца сигнального пептида средний балл гидрофобности выше 2.

[0284] Термин «нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном», или «сигнальный пептид, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном», в данной заявке относится к встречающемуся в природе нацеливающему мотиву или сигнальному пептиду, который отличен от встречающегося в природе нацеливающего мотива или сигнального пептида указанного белка, т.е., нацеливающий мотив или сигнальный пептид не происходит из того же гена, что и указанный белок. Обычно нацеливающий мотив или сигнальный пептид, гетерологичный данному белку, представляет собой нацеливающий мотив или сигнальный пептид из другого белка, который не является родственным указанному белку, т.е., который имеет последовательность аминокислот, которая отличается от нацеливающего мотива или сигнального пептида указанного белка, например, который имеет последовательность аминокислот, которая отличается нацеливающего мотива или сигнального пептида данного белка более чем на 50%, предпочтительно более чем на 60%, более предпочтительно более чем на 70%, еще более предпочтительно более чем на 80%, наиболее предпочтительно более чем на 90% или, в частности, более чем на 95%. Предпочтительно последовательность нацеливающего мотива или сигнального пептида, гетерологичного данному белку, идентична последовательности аминокислот встречающегося в природе (гомологичного) нацеливающего мотива или сигнального пептида данного белка менее чем на 95%, предпочтительно менее чем на 90%, более предпочтительно менее чем на 80%, еще более предпочтительно менее чем на 70%, наиболее предпочтительно менее чем на 60% или, в частности, менее чем на 50%. Хотя гетерологичные последовательности могут происходить из одного организма, они

естественным образом (в природе) не встречаются в одной молекуле нуклеиновой кислоты, такой как одна мРНК. Нацеливающий мотив или сигнальный пептид, гетерологичный белку, и белок, которому гетерологичен нацеливающий мотив или сигнальный пептид, могут быть одного или различного происхождения, и обычно имеют одно происхождение, предпочтительно происходят из эукариот, более предпочтительно из одного эукариотического организма, еще более предпочтительно происходят из млекопитающего, в частности, происходят из одного млекопитающего организма или, конкретнее, происходят из человека. Например, предложена рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую сигнальный пептид BDNF человека и ген IGF-1 человека, т.е., сигнальный пептид, гетерологичный белку, причем указанный сигнальный пептид и белок имеют одно происхождение, а именно, происходят из человека.

[0285] Термин «нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном», или «сигнальный пептид, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном», в данной заявке относится к встречающемуся в природе нацеливающему мотиву или сигнальному пептиду белка. Нацеливающий мотив или сигнальный пептид, гомологичный белку, представляет собой нацеливающий мотив или сигнальный пептид, кодируемый геном белка, который встречается в природе. Нацеливающий мотив или сигнальный пептид, гомологичный белку, обычно имеет эукариотическое происхождение, например, встречающийся в природе нацеливающий мотив или сигнальный пептид эукариотического белка, предпочтительно происходящий из млекопитающего, например, встречающийся в природе нацеливающий мотив или сигнальный пептид белка млекопитающего или, более предпочтительно, происходящий из человека, например, встречающийся в природе нацеливающий мотив или сигнальный пептид белка человека.

[0286] Термин «встречающаяся в природе последовательность аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива», или «встречающаяся в природе последовательность аминокислот, у которой в природе нет функции сигнального пептида», в данной заявке относится к последовательности аминокислот, которая встречается в природе и которая не идентична последовательности аминокислот любого нацеливающего мотива или сигнального пептида, встречающегося в природе. Встречающаяся в природе последовательность аминокислот, которая в природе не имеет функции нацеливающего мотива или сигнального пептида, упоминаемая в настоящем изобретении, имеет длину предпочтительно 10 - 50, более предпочтительно 11 - 45, еще более предпочтительно 12 - 45, наиболее предпочтительно 13 - 45, в частности, 14 - 45, конкретнее 15 - 45 или еще конкретнее 16 - 40 аминокислот. Предпочтительно встречающаяся в природе

последовательность аминокислот, которая в природе не имеет функции нацеливающего мотива или сигнального пептида, в соответствии с настоящим изобретением имеет эукариотическое происхождение и не идентична какому-либо нацеливающему мотиву или сигнальному пептиду эукариотического происхождения, более предпочтительно, она
5 происходит из млекопитающего и не идентична какому-либо нацеливающему мотиву или сигнальному пептиду, происходящему из млекопитающего, или более предпочтительно она происходит из человека и не идентична какому-либо нацеливающему мотиву или сигнальному пептиду, происходящему из человека, встречающемуся в природе. Встречающаяся в природе последовательность аминокислот, у которой в природе нет
10 функции нацеливающего мотива или сигнального пептида, обычно представляет собой последовательность аминокислот кодирующей последовательности белка. Встречающаяся в природе последовательность аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива или сигнального пептида в соответствии с настоящим изобретением, обычно имеет эукариотическое происхождение, предпочтительно
15 происходит из млекопитающего или более предпочтительно происходит из человека. Термины «встречающийся в природе», «природный» и «в природе» в данной заявке имеют одинаковое значение.

[0287] Термин «аминокислоты 1 - 9 N-конца сигнального пептида» в данной заявке относится к первым девяти аминокислотам N-конца последовательности аминокислот
20 сигнального пептида. Аналогично термин «аминокислоты 1 - 7 N-конца сигнального пептида» в данной заявке относится к первым семи аминокислотам N-конца последовательности аминокислот сигнального пептида и термин «аминокислоты 1 - 5 N-конца сигнального пептида» в данной заявке относится к первым пяти аминокислотам N-конца последовательности аминокислот сигнального пептида.

[0288] Формулировка «последовательность аминокислот, модифицированная путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты», в данной заявке
25 относится к последовательности аминокислот, которая содержит замену, вставку и/или делецию по меньшей мере одной аминокислоты в указанной последовательности аминокислот. Формулировка «нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому
30 интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты» или «сигнальный пептид, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты» в данной заявке относится к последовательности аминокислот
35 встречающегося в природе нацеливающего мотива или сигнального пептида, гетерологичного белку, которая содержит замену, вставку и/или делецию по меньшей мере

одной аминокислоты во встречающейся в природе последовательности аминокислот. Формулировка «нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты» или «сигнальный пептид, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты» в данной заявке относится к встречающемуся в природе нацеливающему мотиву или сигнальному пептиду, гомологичному белку, который содержит замену, вставку и/или делецию по меньшей мере одной аминокислоты во встречающейся в природе последовательности аминокислот. Формулировка «встречающаяся в природе последовательность аминокислот модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты» относится к встречающейся в природе последовательности аминокислот, которая содержит замену, вставку и/или делецию по меньшей мере одной аминокислоты во встречающейся в природе последовательности аминокислот. «Замена аминокислоты» или «замена» в данной заявке может относиться к замене аминокислоты в конкретном положении в исходной белковой последовательности на другую аминокислоту. Например, замена R34K относится к полипептиду, в котором аргинин в положении 34 заменяют на лизин. В предшествующем примере 34K указывает на замену аминокислоты в положении 34 на лизин. Для целей в данной заявке, несколько замен обычно разделяют наклонной чертой. Например, R34K/L78V относится к двойному варианту, содержащему замены R34K и L78V. «Вставка аминокислоты» или «вставка» в данной заявке может относиться к добавлению аминокислоты в конкретное положение в исходной белковой последовательности. Например, вставка -34 обозначает вставку в положении 34. «Делеция аминокислоты» или «делеция» в данной заявке может относиться к удалению аминокислоты в конкретном положении в исходной белковой последовательности. Например, R34- обозначает делецию аргинина в положении 34.

[0289] Предпочтительно удаленная аминокислота представляет собой аминокислоту с баллом гидрофобности ниже -0,8, предпочтительно ниже 1,9. Предпочтительно заменяющая аминокислота представляет собой аминокислоту с баллом гидрофобности, который выше, чем балл гидрофобности замененной аминокислоты, более предпочтительно заменяющая аминокислота представляет собой аминокислоту с баллом гидрофобности 2,8 и выше, или более предпочтительно с баллом гидрофобности 3,8 и выше. Предпочтительно вставленная аминокислота представляет собой аминокислоту с баллом гидрофобности 2,8 и выше, или более предпочтительно с баллом гидрофобности 3,8 и выше.

[0290] Обычно от 1 до 15, предпочтительно от 1 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 1 до 10 аминокислот, еще более предпочтительно от 1 до 9 аминокислот, в частности, от 1 до 8 аминокислот, конкретнее, от 1 до 7 аминокислот, еще конкретнее от 1 до 6 аминокислот, особенно предпочтительно от 1 до 5 аминокислот, особенно предпочтительно от 1 до 4 аминокислот или еще более предпочтительно от 1 до 2 аминокислот в указанной последовательности аминокислот вставлены, удалены и/или заменены. Обычно от 1 до 15, предпочтительно от 1 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 1 до 10 аминокислот, еще более предпочтительно от 1 до 9 аминокислот, в частности, от 1 до 8 аминокислот, конкретнее от 1 до 7 аминокислот, еще конкретнее от 1 до 6 аминокислот, особенно предпочтительно от 1 до 5 аминокислот, особенно предпочтительно от 1 до 4 аминокислот или еще более предпочтительно от 1 до 2 аминокислот в данной последовательности аминокислот вставлены, удалены и/или заменены, обычно в пределах аминокислот 1 - 11, предпочтительно в пределах аминокислот 1 - 10, более предпочтительно в пределах аминокислот 1 - 9, еще более предпочтительно в пределах аминокислот 1 - 8, в частности, в пределах аминокислот 1 - 7, конкретнее, в пределах аминокислот 1 - 6, еще конкретнее, в пределах аминокислот 1 - 5, в частности, предпочтительно в пределах аминокислот 1 - 4, особенно предпочтительно в пределах аминокислот 1 - 3, или еще более предпочтительно в пределах аминокислот 1 - 2 N-конца последовательности аминокислот нацеливающего мотива или сигнального пептида. Предпочтительно последовательность аминокислот возможно модифицирована путем делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

[0291] Предпочтительно, средний балл гидрофобности первых девяти аминокислот N-конца последовательности аминокислот модифицированного сигнального пептида повышается на 1,0 единицу или выше по сравнению с сигнальным пептидом без модификации.

[0292] Термин «инсулиноподобный фактор роста 1», «инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1 или IGF-1)», «IGF1» или «IGF-1» в данной заявке обычно относится к природной последовательности белка IGF-1 без сигнального пептида, и может включать пропептид и/или E-пептид, и предпочтительно относится к природной последовательности белка IGF-1 без сигнального пептида и без E-пептида. Термин «инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) человека» в данной заявке относится к природной последовательности IGF-1 человека (про-IGF-1, которая в базе данных Uniprot обозначена UniProtKB P05019 и в базе данных Genbank обозначена NM_000618.4, NM_001111285.2 и NM_001111283.2, или его фрагмент). Природная последовательность ДНК, кодирующая инсулиноподобный фактор роста 1 человека, может быть кодон-оптимизирована. Природная последовательность IGF-

1 человека состоит из сигнального пептида человека, содержащего 21 аминокислоту (нуклеотиды 1 - 63), пропептида человека (также называемого продоменом), содержащего 27 аминокислот (нуклеотиды 64 - 144), зрелого IGF-1 человека, содержащего 70 аминокислот (нуклеотиды 145 - 354), и С-концевого домена IGF-1 человека, который
5 представляет собой так называемый Е-пептид (или Е-домен). С-концевой домен IGF-1 человека (так называемый Е-пептид или Е-домен) включает домен Ea, Eb или Ec, которые получены путем событий альтернативного сплайсинга. Домен Ea состоит из 35 аминокислот (105 нуклеотидов), домен Eb состоит из 77 аминокислот (231 нуклеотида), и домен Ec состоит из 40 аминокислот (120 нуклеотидов) (см., например, Wallis M (2009) New insulin-
10 like growth factor (IGF)-precursor sequences from mammalian genomes: the molecular evolution of IGFs and associated peptides in primates. Growth Horm IGF Res 19(1):12-23. doi: 10.1016/j.ghir.2008.05.001). Термин «инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) человека» в данной заявке обычно относится к природной последовательности белка IGF-1 человека без сигнального пептида и может включать пропептид и/или Е-пептид, и предпочтительно
15 относится к природной последовательности белка IGF-1 человека без сигнального пептида и без Е-пептида. Термин «инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) человека» в данной заявке обычно включает зрелый IGF-1 человека. Термин «зрелый белок» относится к белку, синтезированному в эндоплазматическом ретикулуме и секретированному посредством аппарата Гольджи в клетке, экспрессирующей и
20 секретирующий указанный белок. Термин «зрелый IGF-1» относится к белку, синтезированному в эндоплазматическом ретикулуме и секретированному посредством аппарата Гольджи в клетке, экспрессирующей и секретирующий IGF-1. Термин «зрелый IGF-1 человека» относится к белку, синтезированному в эндоплазматическом ретикулуме и секретированному посредством аппарата Гольджи в клетке человека, экспрессирующей и
25 секретирующей IGF-1 человека, и обычно содержит аминокислоты, кодируемые последовательностью нуклеотидов, представленной в SEQ ID NO: 19.

[0293] SEQ ID NO: 19

GGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGC
GACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGC
30 TCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGTTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGC
TGGAAATGTATTGTGCCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCC

[0294] Термин «сигнальный пептид инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), модифицированный», «модифицированный сигнальный пептид IGF-1» или «сигнальный пептид IGF-1-модифицированный» в данной заявке относится к модифицированному
35 сигнальному пептиду IGF-1, причем природный сигнальный пептид IGF-1, который в базе

данных Uniprot обозначен P05019 и в базе данных Genbank обозначен NM_000618.4, NM_001111284.1 и NM_001111285.2, модифицирован с помощью замен G2L/S5L/T9L/Q10L и делеций K3- и C15- и предпочтительно имеет последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 20, и/или предпочтительно кодируется последовательностью ДНК, представленной в SEQ ID NO: 21.

[0295] SEQ ID NO: 20

Met-Leu-Ile-Leu-Leu-Leu-Pro-Leu-Leu-Leu-Phe-Lys-Cys-Phe-Cys-Asp-Phe-Leu-Lys

[0296] SEQ ID NO: 21

ATGCTGATTCTGCTGCTGCCCCTGCTGCTGTTCAAGTGCTTCTGCGACTTCCTGAAA

- 10 **[0297]** Термин «про-домен инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), модифицированный», «модифицированный про-домен IGF-1» или «про-IGF-1-модифицированный» в данной заявке относится к про-пептиду IGF-1, который представляет собой встречающуюся в природе последовательность аминокислот, у которой в природе нет функции сигнального пептида, которая в базе данных Uniprot обозначена P05019 и в базе данных Genbank обозначена NM_000618.4, NM_001111284.1 и NM_001111285.2, которая модифицирована путем делеции десяти аминокислотных остатков (VKMHTMSSSH (SEQ ID NO: 198)), фланкирующих 22 - 31 на N-конце про-пептида, и предпочтительно имеет последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 22, и/или предпочтительно кодируется последовательностью ДНК, представленной в SEQ ID NO: 23.

[0298] SEQ ID NO: 22

Met-Leu-Phe-Tyr-Leu-Ala-Leu-Cys-Leu-Leu-Thr-Phe-Thr-Ser-Ser-Ala-Thr-Ala

[0299] SEQ ID NO: 23

ATGCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCC

- 25 **[0300]** Формулировка «мРНК содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пропептид IGF-1, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую зрелый IGF-1, и не содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую Е-пептид IGF-1» в данной заявке, как правило, относится к мРНК, которая содержит последовательность нуклеотидов, кодирующую пропептид (также называемый продоменом) IGF-1 человека, содержащий 27 аминокислот, и последовательность нуклеотидов, кодирующую зрелый IGF-1 человека, содержащий 70 аминокислот, и которая не содержит последовательность нуклеотидов, кодирующую Е-пептид (также называемый Е-доменом) IGF-1 человека, т.е., не содержит последовательность нуклеотидов, кодирующую домен Ea, Eb или Ec. Последовательность нуклеотидов, кодирующая пропептид (также называемый продоменом) IGF-1 человека, содержащий 27 аминокислот,

и последовательность нуклеотидов, кодирующая зрелый IGF-1 человека, содержащий 70 аминокислот, может быть кодон-оптимизирована.

[0301] Термины «индекс гидрофобности» или «балл гидрофобности» в данной заявке используют синонимично термину «балл гидропатии», и они относятся к степени гидрофобности аминокислоты, рассчитанной по шкале Кайта-Дулиттла (Kyte J., Doolittle R.F.; J. Mol. Biol. 157:105-132(1982)). Баллы гидрофобности аминокислот по шкале Кайта-Дулиттла описаны далее:

Аминокислота	Однобуквенный код	Балл гидрофобности
Изолейцин	I	4,5
Валин	V	4,2
Лейцин	L	3,8
Фенилаланин	F	2,8
Цистеин	C	2,5
Метионин	M	1,9
Аланин	A	1,8
Глицин	G	-0,4
Треонин	T	-0,7
Серин	S	-0,8
Триптофан	W	-0,9
Тирозин	Y	-1,3
Пролин	P	-1,6
Гистидин	H	-3,2
Глутаминовая кислота	E	-3,5
Глутамин	Q	-3,5
Аспарагиновая кислота	D	-3,5
Аспарагин	N	-3,5
Лизин	K	-3,9
Аргинин	R	-4,5

[0302] «Средний балл гидрофобности» последовательности аминокислот, например, средний балл гидрофобности аминокислот 1 - 9 N-конца последовательности аминокислот сигнального пептида, рассчитывают путем сложения баллов гидрофобности по шкале Кайта-Дулиттла каждой аминокислоты последовательности аминокислот, например, баллов гидрофобности каждой из девяти аминокислот 1 - 9 N-конца, и деления на количество аминокислот, например, деления на девять.

[0303] Полярность рассчитывают в соответствии с коэффициентом полярности Циммермана (Zimmerman J.M., Eliezer N., Simha R.; J. Theor. Biol. 21:170-201(1968)). «Среднюю полярность» последовательности аминокислот, например, среднюю полярность аминокислот 1 - 9 N-конца последовательности аминокислот сигнального

пептида рассчитывают путем сложения значения полярности, рассчитанного в соответствии с коэффициентом полярности Циммермана, каждой из аминокислот в последовательности аминокислот, например, среднюю полярность каждой из девяти аминокислот 1 - 9 N-конца, и деления на количество аминокислот, например, деления на девять. Полярность аминокислот в соответствии с коэффициентом полярности Циммермана описана далее:

Аминокислота	Однобуквенный код	Полярность
Изолейцин	I	0,13
Валин	V	0,13
Лейцин	L	0,13
Фенилаланин	F	0,35
Цистеин	C	1,48
Метионин	M	1,43
Аланин	A	0
Глицин	G	0
Треонин	T	1,66
Серин	S	1,67
Триптофан	W	2,1
Тирозин	Y	1,61
Пролин	P	1,58
Гистидин	H	51,6
Глутаминовая кислота	E	49,9
Глутамин	Q	3,53
Аспарагиновая кислота	D	49,7
Аспарагин	N	3,38
Лизин	K	49,5
Аргинин	R	52

Заболевание и лечение.

[0304] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена клетка, содержащая композицию любой рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, описанных в данной заявке. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена фармацевтическая композиция, содержащая композицию любой рекомбинантной полинуклеиновой кислоты или конструкции РНК, описанных в данной заявке, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые способствуют переработке активных соединений с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтике. Подходящий состав зависит от выбранного пути

введения, и обзор фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, девятнадцатое изд. (Истон, Пенсильвания: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, 1975; Liberman, H.A. и Lachman, L., Eds.,
5 Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Нью-Йорк, Нью-Йорк, 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, седьмое изд. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция способствует введению соединения в организм.

[0305] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена
10 фармацевтическая композиция, клетка, рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты или рекомбинантная конструкция РНК, описанные в данной заявке, для применения в качестве лекарственного средства. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической
15 композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, описанных в данной заявке. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложена фармацевтическая композиция, клетка, рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты или рекомбинантная конструкция РНК, описанные в данной заявке, для применения в способе лечения заболевания или
20 состояния у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложено применение фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, описанных в данной заявке, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых
25 вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из SARS (тяжелого острого респираторного синдрома), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), венозной тромбоэмболии, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, острой почечной недостаточности, острой печеночной недостаточности, осложнений со стороны нервной системы, синдрома выброса цитокинов, детского мультисистемного
30 воспалительного синдрома, септического шока, синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, острой дыхательной недостаточности, и любой их комбинации, болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита, псориаза, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ) и бокового амиотрофического склероза (БАС). В некоторых вариантах реализации заболевание или
35 состояние выбрано из группы, состоящей из SARS (тяжелого острого респираторного

синдрома, ТОРС), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), венозной тромбозмболии, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, острой почечной недостаточности, острой печеночной недостаточности, осложнений со стороны нервной системы, синдрома выброса цитокинов, детского мультисистемного воспалительного синдрома, септического шока, синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, острой дыхательной недостаточности и любой их комбинации, болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита и псориаза. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из SARS (тяжелого острого респираторного синдрома), болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита, псориаза, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ) и бокового амиотрофического склероза (БАС). В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из SARS (тяжелого острого респираторного синдрома), болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита и псориаза.

В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита, псориаза, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ) и бокового амиотрофического склероза (БАС). В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из болезни межпозвоночных дисков (БМПД), остеоартрита и псориаза. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние включает кожное заболевание или состояние. В некоторых вариантах реализации кожное заболевание или состояние включает воспалительное заболевание кожи. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание кожи включает псориаз. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние включает заболевание или состояние мышц. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние мышц включает заболевание скелетных мышц. В некоторых вариантах реализации заболевание скелетных мышц включает прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию (ПОФ). В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние включает нейродегенеративное заболевание или состояние. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или состояние включает расстройство двигательного нейрона. В некоторых вариантах реализации расстройство двигательного нейрона включает боковой амиотрофический склероз (БАС). В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние включает заболевание или состояние сустава. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние сустава включает разрушение сустава. В

некоторых вариантах реализации разрушение сустава включает болезнь межпозвоночных дисков (БМПД) или остеоартрит (ОА).

[0306] Болезнь межпозвоночных дисков (БМПД) представляет собой состояние, которое, согласно оценке, ежегодно поражает приблизительно 5% популяции в развитых странах и

5 характеризуется разрушением одного или более дисков, которые отделяют каждый позвонок позвоночника. Межпозвоночные диски обеспечивают амортизацию между позвонками и поглощают давление, приложенное к позвоночнику. Хотя диски в нижней области позвоночника наиболее часто поражены при БМПД, разрушение диска может происходить в любой части позвоночника, и, следовательно, это состояние вызывает боль

10 в спине, шее, ногах и руках. Также, в зависимости от расположения пораженного диска или дисков, БМПД может вызывать периодическую или хроническую боль, которая может усугубляться при сидении, сгибании, скручивании или поднятии тяжестей. БМПД происходит в результате комбинации генетических факторов и факторов окружающей среды, большинство из которых остаются неизвестными. Было выявлено несколько генов,

15 варианты которых могут влиять на риск развития БМПД, и они включают гены, связанные с коллагеном, иммунной функцией и белками, которые играют роли в развитии и поддержании межпозвоночных дисков и позвонков. Негенетические факторы включают старение, курение, ожирение, хроническое воспаление и вождение в течение длительного периода времени. Два из этих генов представляют собой инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и его рецептор (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 - IGF-1R), которые

20 могут регулировать синтез внеклеточного матрикса и играют решающую роль в поддержании нормальной функции межпозвоночного диска.

[0307] Остеоартрит представляет собой широко распространенное заболевание суставов, для которого характерно прогрессирующее разрушение суставного хряща, вызывающее

25 боль, скованность и ограничение подвижности по мере ухудшения состояния. Участки кости, более не амортизированные хрящом, трутся друг об друга и начинают разрушаться, вызывая дальнейшее повреждение, такое как воспаление, так как иммунная система пытается восстановить и обновить такие ткани. Кроме того, также могут встречаться остеофиты (или аномальные наросты кости и другой ткани), и они могут быть видны как

30 увеличенные суставы. Считают, что баланс между катаболизмом и анаболизмом утрачен у пациентов с остеоартритом, что приводит к повреждению и полному разрушению хряща. Гены, экспрессия которых влияет на риск остеоартрита, обычно участвуют в образовании и поддержании кости и хряща.

[0308] Как при БМПД, так и при остеоартрите снижение воспаления (например, уменьшение IL-1-бета, IL-8 и т.д.) при повышении анаболического сигнала (например, IGF-

1 и т.д.) может оказывать терапевтическое действие. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения болезни межпозвоночных дисков (БМПД) у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и мРНК, кодирующую интересующий ген. В предпочтительном варианте реализации миРНК способна связываться с мРНК IL-1-бета. В другом предпочтительном варианте реализации миРНК способна связываться с мРНК IL-8. В предпочтительном варианте реализации мРНК, кодирующая интересующий ген, кодирует IGF-1.

[0309] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния сустава у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния сустава у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния сустава у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние сустава представляет собой разрушение сустава. В некоторых вариантах реализации разрушение сустава представляет собой болезнь межпозвоночных дисков (БМПД) или остеоартрит (ОА).

[0310] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения болезни межпозвоночных дисков (БМПД) у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения болезни межпозвоночных дисков (БМПД) у субъекта, указанный способ включает

введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК IL-8, и мРНК, кодирующую IGF-1.

[0311] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения

5 болезни межпозвоночных дисков (БМПД) у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах,
10 представленных в данной заявке, предложен способ лечения болезни межпозвоночных дисков (БМПД) у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК IL-8, и последовательность
15 нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1.

[0312] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения болезни межпозвоночных дисков (БМПД) у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения болезни межпозвоночных дисков (БМПД) у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК IL-8, и мРНК, кодирующую IGF-1.

25 **[0313]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения остеоартрита у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и мРНК, кодирующую интересующий ген. В
30 предпочтительном варианте реализации миРНК способна связываться с мРНК IL-1-бета. В другом предпочтительном варианте реализации миРНК способна связываться с мРНК IL-8. В предпочтительном варианте реализации мРНК, кодирующая интересующий ген, кодирует IGF-1.

[0314] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения
35 остеоартрита у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту

фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения остеоартрита у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК IL-8, и мРНК, кодирующую IGF-1.

[0315] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения остеоартрита у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения остеоартрита у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК IL-8, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1.

[0316] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения остеоартрита у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения остеоартрита у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК IL-8, и мРНК, кодирующую IGF-1.

[0317] Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется пятнами красной раздраженной кожи, которые часто покрыты хлопьевидными белыми чешуйками. У пациентов с псориазом также может развиваться псориатический артрит – состояние, включающее воспаление сустава. Хотя точная причина этого заболевания на сегодняшний день не ясна, считают, что указанное заболевание является аутоиммунным заболеванием, вызванным проблемой иммунной системы с Т-клетками (например, Т-клетками, атакующими здоровые клетки кожи) и другими лейкоцитами, такими как нейтрофилы.

[0318] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения кожного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния сустава у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения кожного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК IL-1-бета, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых вариантах реализации кожное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кожи. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание кожи представляет собой псориаз.

[0319] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения псориаза у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и мРНК, кодирующую интересующий ген. В предпочтительном варианте реализации миРНК способна связываться с мРНК IL-17. В другом варианте реализации миРНК способна связываться с мРНК TNF-альфа. В предпочтительном варианте реализации мРНК, кодирующая интересующий ген, кодирует IL-4.

[0320] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения псориаза у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК IL-17, и мРНК, кодирующую IL-4. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения псориаза у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты,

содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК IL-17, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IL-4. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения псориаза у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК IL-17, и мРНК, кодирующую IL-4.

[0321] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения псориаза у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК TNF-альфа, и мРНК, кодирующую IL-4. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения псориаза у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК TNF-альфа, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IL-4. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения псориаза у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК TNF-альфа, и мРНК, кодирующую IL-4.

[0322] Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) представляет собой заболевание скелетных мышц, при котором ткани мышц и соединительные ткани, такие как сухожилия и связки, постепенно окостеневают, образуя внескелетные или гетеротопические кости, что ограничивает движения. Образование внескелетной кости вызывает прогрессирующую утрату подвижности по мере поражения суставов. Любая травма мышц у индивида с ПОФ, такая как падение или инвазивная медицинская процедура, может запустить эпизоды отека и воспаления мышц, а затем более быстрое окостенение мышц и соединительных тканей в поврежденной области.

[0323] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния мышц у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК ALK2, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния мышц у субъекта, указанный способ включает введение

указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК ALK2, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния мышц у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК ALK2, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние мышц представляет собой заболевание скелетных мышц. В некоторых вариантах реализации заболевание скелетных мышц представляет собой прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию (ПОФ).

[0324] Боковой амиотрофический склероз (БАС), или Болезнь Лу Герига, представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое поражает нервные клетки в головном мозге и спинном мозге, вызывающее утрату мышц. Оно представляет собой болезнь двигательного нейрона, характеризуемую дегенерацией как верхнего, так и нижнего двигательных нейронов, которая приводит к слабости мышц и последующему параличу. Причина БАС до сих пор не известна, тем не менее, были открыты некоторые биомаркеры и гены, ассоциированные с БАС, включая супероксиддисмутазу 1 (SOD1). Существует 2 типа БАС, различаемых генетически: семейный и спорадический (идиопатический).

[0325] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК SOD1, и мРНК, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться с мРНК SOD1, и нуклеиновую кислоту, кодирующую IGF-1. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК SOD1, и мРНК, кодирующую

IGF-1. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или состояние представляет собой расстройство двигательного нейрона. В некоторых вариантах реализации расстройство двигательного нейрона представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС).

5 **[0326]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, содержащей миРНК, способную связываться с мРНК SOD1, и мРНК, кодирующую ЕРО. В
10 некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую миРНК, способную связываться
15 с мРНК SOD1, и нуклеиновую кислоту, кодирующую ЕРО. В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую миРНК, способную связываться с мРНК SOD1, и мРНК, кодирующую
20 ЕРО. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание или состояние представляет собой расстройство двигательного нейрона. В некоторых вариантах реализации расстройство двигательного нейрона представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС).

[0327] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения
25 заболевания или состояния, относящегося к инфекции коронавирусом, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, описанных в данной заявке. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой SARS (тяжелый острый
30 респираторный синдром), вызванный инфицированием коронавирусом, ассоциированным с SARS. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение пригодно для лечения заболевания или состояния, вызванного или связанного с инфекцией коронавирусом, включая, но не ограничиваясь осложнением коронавирусной инфекции. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой респираторный
35 синдром, например, SARS (тяжелый острый респираторный синдром), вызванный

инфицированием коронавирусом, ассоциированным с SARS. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано, например, из острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), венозной тромбоэмболии, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, острой почечной недостаточности, острой печеночной недостаточности, осложнений со стороны нервной системы, синдрома выброса цитокинов, детского мультисистемного воспалительного синдрома, септического шока, синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, острой дыхательной недостаточности и любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние, связанное с коронавирусной инфекцией, которое лечат, применяя композиции или способы в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой любое заболевание или состояние, известное специалистам в данной области и описанное в литературе. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение пригодно для лечения такого заболевания или состояния путем параллельного контроля и/или понижающей регуляции определенного физиологического механизма с помощью мРНК и активации и/или повышения другого физиологического механизма, например, воспаления, путем сверхэкспрессии терапевтического белка. В некоторых вариантах реализации коронавирус представляет собой SARS-CoV (также известный как SARS-CoV-1; вирус, ответственный за эпидемию SARS в 2002 - 2003 г.), SARS-CoV-2 (вирус, который вызывает новое коронавирусное заболевание-2019, или COVID-19) или MERS-CoV (вирус ближневосточного респираторного синдрома). В некоторых вариантах реализации один или более из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS лечат с применением настоящего изобретения. Эти и родственные вирусы описаны, например, в Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, март 2020 г., Nature Microbiology 5:536-44), включенном в данную заявку посредством ссылки.

25 **[0328]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ лечения заболевания или состояния, относящегося к инфекции коронавирусом, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, клетки, рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты или рекомбинантной конструкции РНК, описанной в данной заявке.

30 **[0329]** В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну мРНК, способную связываться с мРНК IL-6; и (ii) мРНК IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по

35 меньшей мере 1, 2 или 3 мРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой

кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29 или 30 (Соединение B1 или B2).

[0330] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R (IL-6R); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31 (Соединение B3).

[0331] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32 (Соединение B4).

[0332] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или

дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 (Соединение B5).

[0333] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ACE2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34 или 35 (Соединение B6 или B7).

[0334] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая

композицию, содержащую Соединение B8 (SEQ ID NO: 36), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 или обоими. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36.

[0335] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37 или 39 (Соединение B9 или B11).

[0336] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38 (Соединение B10).

[0337] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно

кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B12 (SEQ ID NO: 40), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, MERS или обоими. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B13 (SEQ ID NO: 41), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 и/или MERS. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 40, 41 и 42 (Соединения B12, B13 и B14).

[0338] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК IL-6, одну, нацеленную на мРНК ACE2, и одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах мРНК, кодирующая IFN-бета, кодирует нативный сигнальный пептид IFN-бета или модифицированный сигнальный пептид. В сходных аспектах модифицированный сигнальный пептид IFN-бета представляет собой SP1 или SP2, описанные в данной заявке (последовательности SEQ ID NO: 52 и 54, соответственно). В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 43, 44 и 45 (Соединения B15, B16 и B17).

[0339] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS

CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46 (Соединение B18). В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 190 (Соединение B18).

[0340] В некоторых аспектах композиция, которую вводят субъекту, содержит конструкцию полинуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47 (Соединение B19).

[0341] В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47. В некоторых аспектах, в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 190.

[0342] Композиции в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту, применяя любые подходящие способы, известные в данной области техники. Подходящие составы для применения в соответствии с настоящим изобретением и способы доставки в целом хорошо известны в данной области техники. Например, композиции, описанные в данной заявке, можно вводить субъекту различными способами, включая парентеральное, внутривенное, внутрикожное, внутримышечное введение, введение внутрь толстого

кишечника, ректальное или интраперитонеальное введение. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в данной заявке, вводят субъекту путем интраперитонеальной инъекции, внутримышечной инъекции, подкожной инъекции или внутривенной инъекции. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в
5 данной заявке, можно вводить парентерально, внутривенно, внутримышечно или перорально.

[0343] Любая из композиций в соответствии с настоящим изобретением может быть предложена вместе с инструкцией по эксплуатации. Инструкция по эксплуатации может включать руководство для квалифицированного специалиста или лечащего врача, как
10 лечить (или предотвращать) заболевание или расстройство, описанное в данной заявке (например, БМПД, остеоартрит, псориаз или повреждение скелетной мышцы), в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах реализации инструкция по эксплуатации может включать руководство, касающееся описанных в данной заявке способа доставки/введения и режима доставки/введения, соответственно (например, пути
15 доставки/введения, схемы приема лекарственного средства, времени доставки/введения, частоты доставки/введения и т.д.). В некоторых вариантах реализации инструкция по эксплуатации может включать инструкцию, как композицию в соответствии с настоящим изобретением вводить или инъектировать и/или приготовить для введения или инъекции. В принципе, все, что было описано в других местах в данной заявке относительно способа
20 доставки/введения и режима доставки/введения, соответственно, может быть включено как соответствующие инструкции в инструкции по эксплуатации.

[0344] Композицию в соответствии с настоящим изобретением можно применять в генотерапии. В некоторых вариантах реализации композицию, содержащую рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, описанные в данной
25 заявке, можно доставить в клетку в векторах для генотерапии. Векторы для генотерапии и способы доставки генов хорошо известны в данной области техники. Неограничивающие примеры данных способов включают системы доставки на основе вирусных векторов, включая ДНК- и РНК-вирусы, геномы которых оказываются либо эписомными, либо встроенными после доставки в клетку, системы доставки, не основанные на вирусных
30 векторах, включая ДНК-плазмиды, голую нуклеиновую кислоту и нуклеиновую кислоту в комплексе со средством доставки, систему транспозонов (для доставки и встраивания в геномы хозяев; Moriarity и др. (2013) Nucleic Acids Res 41(8), e92, Aronovich, и др., (2011) Hum. Mol. Genet. 20(R1), R14-R20), опосредованный ретровирусами перенос ДНК (например, вирусом лейкоза Молони мышей, вирусом некроза селезенки, ретровирусами,
35 такими как вирус саркомы Рауса, вирус саркомы Харви, вирус лейкоза птиц, вирус лейкоза

- гиббона, вирус иммунодефицита человека, аденовирусом, вирусом миелопролиферативной саркомы и вирусом опухоли молочной железы; см., например, Кау и др. (1993) *Science* 262, 117-119, Anderson (1992) *Science* 256, 808-813), и опосредованный ДНК-вирусом перенос ДНК, включая аденовирус, вирус герпеса, парвовирус и аденоассоциированный вирус (например, Ali и др. (1994) *Gene Therapy* 1, 367-384).
- 5 Вирусные векторы также включают, но не ограничены векторами на основе аденоассоциированного вируса, аденовируса, лентивируса, ретровируса и вируса простого герпеса. Векторы, способные встраиваться в геном хозяина, включают, но не ограничены ретровирусом или лентивирусом.
- 10 **[0345]** В некоторых вариантах реализации композицию, содержащую рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, описанные в данной заявке, можно доставить в клетку путем непосредственного переноса ДНК (Wolff и др. (1990) *Science* 247, 1465-1468). Рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК можно доставить в клетки после небольшого механического нарушения мембраны клетки,
- 15 временно делающего указанные клетки проницаемыми. Такое небольшое механическое нарушение мембраны можно осуществить путем аккуратного продавливания клеток через небольшое отверстие (Sharei и др. *PLOS ONE* (2015) 10(4), e0118803). В другом варианте реализации композицию, содержащую рекомбинантную полинуклеиновую кислоту или конструкцию РНК, описанные в данной заявке, можно доставить в клетку путем
- 20 опосредованного липосомами переноса ДНК (например, Gao & Huang (1991) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 179, 280-285, Crystal (1995) *Nature Med.* 1, 15-17, Caplen и др. (1995) *Nature Med.* 3, 39-46). В объем термина «липосома» могут входить различные одно- и многослойные липидные носители, образованные путем получения замкнутых липидных бислоев или агрегатов. Рекомбинантная полинуклеиновая кислота или конструкция РНК
- 25 могут быть инкапсулированы в водном внутреннем пространстве липосомы, рассеяны внутри липидного бислоя липосомы, присоединены к липосоме посредством линкерной молекулы, которая связана как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, заключены в липосому или могут образовывать комплекс с липосомой.
- 30 **Модуляция экспрессии генов.**
- [0346]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной экспрессии миРНК и мРНК с одного транскрипта РНК в клетке, включающий введение в клетку композиции любых конструкций рекомбинантной полинуклеиновой кислоты, описанных в данной заявке.

[0347] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном, и причем экспрессия целевой мРНК и интересующего гена модулируется одновременно.

[0348] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК IL-1-бета; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем экспрессия мРНК IL-1-бета и IGF-1 модулируется одновременно.

[0349] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК IL-8; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем экспрессия мРНК IL-8 и IGF-1 модулируется одновременно.

[0350] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК IL-17; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IL-4; причем экспрессия мРНК IL-17 и IL-4 модулируется одновременно.

[0351] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или

содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК TNF-альфа; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IL-4; причем экспрессия мРНК TNF-альфа и IL-4 модулируется одновременно.

5 [0352] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

10 (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК TNF-альфа, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК IL-17; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IL-4; причем экспрессия мРНК TNF-альфа, мРНК IL-17 и IL-4 модулируется одновременно.

15 [0353] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

20 (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК ALK2; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем экспрессия мРНК ALK2 и IGF-1 модулируется одновременно.

[0354] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

25 (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК SOD1; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем экспрессия мРНК SOD1 и IGF-1 модулируется одновременно.

[0355] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ

30 одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК SOD1; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты,

35 кодирующую EPO; причем экспрессия мРНК SOD1 и EPO модулируется одновременно.

[0356] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6; и (ii) мРНК IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29 или 30 (Соединение B1 или B2).

[0357] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R (IL-6R); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31 (Соединение B3).

[0358] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1

миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32 (Соединение B4).

[0359] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 (Соединение B5).

[0360] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ACE2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34 или 35 (Соединение B6 или B7).

[0361] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B8 (SEQ ID NO: 36), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 или обоими. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36.

[0362] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37 или 39 (Соединение B9 или B11).

[0363] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий

введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38 (Соединение B10).

[0364] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B12 (SEQ ID NO: 40), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, MERS или обоими. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B13 (SEQ ID NO: 41), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 и/или MERS. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 40, 41 и 42 (Соединения B12, B13 и B14).

[0365] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий

введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК IL-6, одну, нацеленную на мРНК ACE2, и одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах мРНК, кодирующая IFN-бета, кодирует нативный сигнальный пептид IFN-бета или модифицированный сигнальный пептид. В сходных аспектах модифицированный сигнальный пептид IFN-бета представляет собой SP1 или SP2, описанные в данной заявке (последовательности SEQ ID NO: 52 и 54, соответственно). В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 43, 44 и 45 (Соединения B15, B16 и B17).

[0366] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46 (Соединение B18). В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 190 (Соединение B18).

[0367] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS

- CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47 (Соединение B19).
- 5 [0368] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой информационной РНК (мРНК); и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; причем целевая мРНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном, и при этом осуществляется одновременная понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК и повышающая регуляция экспрессии интересующего гена. В некоторых вариантах реализации осуществляется понижающая регуляция экспрессии целевой мРНК посредством миРНК, способной связываться с целевой мРНК. В некоторых вариантах реализации осуществляется повышающая регуляция экспрессии интересующего гена посредством экспрессии или повышенной экспрессии мРНК или белка, кодируемых интересующим геном.
- 15 20 25 30 35 [0369] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК IL-1-бета; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем понижающая регуляция экспрессии мРНК IL-1-бета и повышающая регуляция экспрессии IGF-1 осуществляются одновременно. В некоторых вариантах реализации понижающую регуляцию экспрессии мРНК IL-1-бета осуществляют посредством миРНК, способной связываться с мРНК IL-1-бета. В некоторых вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии IGF-1

осуществляют путем экспрессии или повышенной экспрессии мРНК IGF-1 или белка IGF-1.

[0370] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК IL-8; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем понижающая регуляция экспрессии мРНК IL-8 и повышающая регуляция экспрессии IGF-1 осуществляются одновременно. В некоторых вариантах реализации понижающую регуляцию экспрессии мРНК IL-8 осуществляют посредством миРНК, способной связываться с мРНК IL-8. В некоторых вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии IGF-1 осуществляют путем экспрессии или повышенной экспрессии мРНК IGF-1 или белка IGF-1.

[0371] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК IL-17; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IL-4; причем понижающая регуляция экспрессии мРНК IL-17 и повышающая регуляция экспрессии IL-4 осуществляются одновременно. В некоторых вариантах реализации понижающую регуляцию экспрессии мРНК IL-17 осуществляют посредством миРНК, способной связываться с мРНК IL-17. В некоторых вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии IL-4 осуществляют путем экспрессии или повышенной экспрессии мРНК IL-4 или белка IL-4.

[0372] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК TNF-альфа; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IL-4; причем понижающая регуляция экспрессии мРНК TNF-альфа и повышающая регуляция экспрессии IL-4 осуществляются одновременно. В некоторых вариантах реализации понижающую

регуляцию экспрессии мРНК TNF-альфа осуществляют посредством миРНК, способной связываться с мРНК TNF-альфа. В некоторых вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии IL-4 осуществляют путем экспрессии или повышенной экспрессии мРНК IL-4 или белка IL-4.

5 **[0373]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ
одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов
в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой
кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой
10 кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК),
способную связываться с мРНК TNF-альфа, и по меньшей мере одну последовательность
нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК
(миРНК), способную связываться с мРНК IL-17; и (ii) по меньшей мере одну
последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IL-4; причем понижающая
15 регуляция экспрессии мРНК TNF-альфа и/или экспрессии мРНК IL-17 и повышающая
регуляция экспрессии IL-4 осуществляются одновременно. В некоторых вариантах
реализации понижающую регуляцию экспрессии мРНК TNF-альфа и понижающую
регуляцию экспрессии мРНК IL-17 осуществляют посредством миРНК, способной
связываться с мРНК TNF-альфа, и миРНК, способной связываться с мРНК IL-17. В
некоторых вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии IL-4 осуществляют
20 путем экспрессии или повышенной экспрессии мРНК IL-4 или белка IL-4.

[0374] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ
одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов
в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой
кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой
25 кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК),
способную связываться с мРНК ALK2; и (ii) по меньшей мере одну последовательность
нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем понижающая регуляция экспрессии
мРНК ALK2 и повышающая регуляция экспрессии IGF-1 осуществляются одновременно.
В некоторых вариантах реализации понижающую регуляцию экспрессии мРНК ALK2
30 осуществляют посредством миРНК, способной связываться с мРНК ALK2. В некоторых
вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии IGF-1 осуществляют путем
экспрессии или повышенной экспрессии мРНК IGF-1 или белка IGF-1.

[0375] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ
одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов
35 в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой

кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК SOD1; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую IGF-1; причем понижающая регуляция экспрессии мРНК SOD1 и повышающая регуляция экспрессии IGF-1 осуществляются одновременно.

В некоторых вариантах реализации понижающую регуляцию экспрессии мРНК SOD1 осуществляют посредством миРНК, способной связываться с мРНК SOD1. В некоторых вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии IGF-1 осуществляют путем экспрессии или повышенной экспрессии мРНК IGF-1 или белка IGF-1.

[0376] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК SOD1; и (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую EPO; причем понижающая регуляция экспрессии мРНК SOD1 и повышающая регуляция экспрессии EPO осуществляются одновременно. В некоторых вариантах реализации понижающую регуляцию экспрессии мРНК SOD1 осуществляют посредством миРНК, способной связываться с мРНК SOD1. В некоторых вариантах реализации повышающую регуляцию экспрессии EPO осуществляют путем экспрессии или повышенной экспрессии мРНК EPO или белка EPO.

[0377] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6; и (ii) мРНК IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29 или 30 (Соединение B1 или B2).

[0378] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R (IL-6R); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31 (Соединение B3).

[0379] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-альфа (IL-6R-альфа); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-альфа. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32 (Соединение B4).

[0380] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК интерлейкина 6R-бета (IL-6R-бета); и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или

содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК IL-6R-бета. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 (Соединение B5).

[0381] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ACE2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34 или 35 (Соединение B6 или B7).

[0382] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию

одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение В8 (SEQ ID NO: 36), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 или обоими. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36.

[0383] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: ((i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37 или 39 (Соединение В9 или В11).

[0384] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38 (Соединение В10).

[0385] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК ORF1ab SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B12 (SEQ ID NO: 40), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, MERS или обоими. В некоторых аспектах такая композиция, включая композицию, содержащую Соединение B13 (SEQ ID NO: 41), предназначена для применения в способах, описанных в данной заявке, например, для модуляции или регуляции экспрессии генов, имеющей отношение к инфицированию SARS CoV, SARS CoV-2 и/или MERS. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 40, 41 и 42 (Соединения B12, B13 и B14).

[0386] В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК IL-6, по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК ACE2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую IFN-бета. В сходных аспектах мРНК из ii) кодирует или дополнительно кодирует растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК: одну, нацеленную на мРНК IL-6, одну, нацеленную на мРНК ACE2, и одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах мРНК, кодирующая IFN-бета, кодирует нативный сигнальный пептид IFN-бета или модифицированный сигнальный пептид. В сходных аспектах модифицированный сигнальный пептид IFN-бета

представляет собой SP1 или SP2, описанные в данной заявке (последовательности SEQ ID NO: 52 и 54, соответственно). В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 43, 44 и 45 (Соединения B15, B16 и B17).

- 5 **[0387]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну малую интерферирующую РНК, способную связываться с мРНК ORF1ab SARS CoV-2, по
10 меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2, и по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК N SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3
15 миРНК: одну, нацеленную на мРНК ORF1ab, одну, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2, и одну, нацеленную на мРНК N SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46 (Соединение B18). В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 190 (Соединение B18).
- 20 **[0388]** В некоторых аспектах, представленных в данной заявке, предложен способ одновременной повышающей и понижающей регуляции экспрессии двух или более генов в клетке, включающий введение в клетку рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, кодирующей или содержащей: (i) по меньшей мере одну миРНК, способную связываться с мРНК S SARS CoV-2; и (ii) мРНК, кодирующую растворимый рецептор
25 ACE2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 миРНК. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 1 миРНК, нацеленную на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах конструкция полинуклеиновой кислоты кодирует или содержит 3 миРНК, каждая из которых нацелена на мРНК S SARS CoV-2. В сходных аспектах указанные по меньшей
30 мере 3 миРНК одинаковы, отличны или представляют собой комбинацию одинаковых или отличных миРНК. В сходных аспектах рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47 (Соединение B19).

35 Типичные варианты реализации

[0389] Вариант реализации 1. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и

(ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;

причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.

[0390] Вариант реализации 2. Композиция согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК или с отличной целевой РНК.

[0391] Вариант реализации 3. Композиция согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК.

[0392] Вариант реализации 4. Композиция согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа).

[0393] Вариант реализации 5. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 4, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует один и тот же интересующий ген или отличный интересующий ген.

[0394] Вариант реализации 6. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 5, отличающаяся тем, что интересующий ген содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из секреторного белка, внутриклеточного белка, белка, находящегося внутри органеллы, и мембранного белка.

[0395] Вариант реализации 7. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 3, отличающаяся тем, что интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и интерлейкина 4 (IL-4).

[0396] Вариант реализации 8. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 7, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую

нацеливающий мотив, функционально связанный с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, причем указанный нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал centrosomal локализации (CLS).

[0397] Вариант реализации 9. Композиция согласно варианту реализации 8, отличающаяся тем, что нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из:

(a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном;
(b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты;

(c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и

(d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

[0398] Вариант реализации 10. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 9, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую 5'-кэп, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую промотор, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую последовательность Козак.

[0399] Вариант реализации 11. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 9, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты

дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер.

[0400] Вариант реализации 12. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 11, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (а) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, (б) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и/или (с) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген.

[0401] Вариант реализации 13. Композиция согласно варианту реализации 11 или 12, отличающаяся тем, что линкер включает тРНК-линкер, пептидный линкер 2А или гибкий линкер.

[0402] Вариант реализации 14. Композиция согласно любому из вариантов реализации 11 - 13, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину по меньшей мере 6 остатков нуклеиновой кислоты.

[0403] Вариант реализации 15. Композиция согласно любому из вариантов реализации 11 - 13, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 50 остатков нуклеиновой кислоты.

[0404] Вариант реализации 16. Композиция согласно любому из вариантов реализации 11 - 13, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 50 остатков нуклеиновой кислоты.

[0405] Вариант реализации 17. Композиция согласно любому из вариантов реализации 11 - 13, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 15 остатков нуклеиновой кислоты.

[0406] Вариант реализации 18. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1 - 8.

[0407] Вариант реализации 19. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, содержащую:

- (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и
- (ii) мРНК, кодирующую интересующий ген;

причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген.

[0408] Вариант реализации 20. Композиция согласно варианту реализации 19, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК.

[0409] Вариант реализации 21. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 20 для применения для одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке.

[0410] Вариант реализации 22. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 21, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся последовательно.

[0411] Вариант реализации 23. Композиция согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii).

[0412] Вариант реализации 24. Композиция согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii).

[0413] Вариант реализации 25. Композиция согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii).

[0414] Вариант реализации 26. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 25, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК.

[0415] Вариант реализации 27. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 26, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК.

[0416] Вариант реализации 28. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 27, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее.

[0417] Вариант реализации 29. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 28, отличающаяся тем, что интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК.

[0418] Вариант реализации 30. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, для лечения или предотвращения вирусного заболевания или состояния у субъекта, указанная конструкция содержит:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и

(ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;

причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.

[0419] Вариант реализации 31. Композиция согласно варианту реализации 30, в которой рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК или с отличной целевой РНК.

[0420] Вариант реализации 32. Композиция согласно варианту реализации 30, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем по меньшей мере две последовательности нуклеиновых кислот кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты кодирует или содержит миРНК, способную связываться с отличной целевой РНК.

[0421] Вариант реализации 33. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 32, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК.

[0422] Вариант реализации 34. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 32, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой не кодирующую РНК.

[0423] Вариант реализации 35. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 32, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок,

выбранный из группы, состоящей из: интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2); ORF1ab SARS CoV-2; S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2.

[0424] Вариант реализации 36. Композиция согласно варианту реализации 35, отличающаяся тем, что интерлейкин выбран из группы, состоящей из: IL-1-альфа, IL-1-бета, IL-6, IL-6R, IL-6R-альфа, интерлейкина IL-6R-бета, IL-18, IL-36-альфа, IL-36-бета, IL-36-гамма и IL-33.

[0425] Вариант реализации 37. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 32, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: IL-6, IL-6R, IL-6R-альфа, IL-6R-бета, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2); ORF1ab SARS CoV-2; S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2.

[0426] Вариант реализации 38. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 37, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует один и тот же интересующий ген или отличный интересующий ген.

[0427] Вариант реализации 39. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 38, отличающаяся тем, что интересующий ген из (ii) выбран из группы генов, кодирующих: IFN-альфа-n3, IFN-альфа-2a, IFN-альфа-2b, IFN-бета-1a, IFN-бета-1b, растворимый рецептор ACE2, IL-37 и IL-38.

[0428] Вариант реализации 40. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 38, отличающаяся тем, что интересующий ген из (ii) выбран из группы генов, кодирующих: IFN-бета и растворимый рецептор ACE2.

[0429] Вариант реализации 41. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 40, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив, функционально связанный с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, причем указанный нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому, сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в

протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал centrosомной локализации (CLS).

[0430] Вариант реализации 42. Композиция согласно варианту реализации 41, отличающаяся тем, что нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из:

- 5 (a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном;
- (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты;
- 10 (c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и
- (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет
- 15 функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

[0431] Вариант реализации 43. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 42, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты

20 дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую 5'-кэп, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую промотор, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую последовательность Козак.

- 25 **[0432]** Вариант реализации 44. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 43, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер.

- [0433]** Вариант реализации 45. Композиция согласно варианту реализации 44,
- 30 отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (a) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, (b) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых
- 35 кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК,

и/или (с) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген.

[0434] Вариант реализации 46. Композиция согласно варианту реализации 44 или 45, отличающаяся тем, что линкер включает тРНК-линкер, пептидный линкер 2А или гибкий линкер.

[0435] Вариант реализации 47. Композиция согласно любому из вариантов реализации 44 - 46, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину по меньшей мере 6 остатков нуклеиновой кислоты.

[0436] Вариант реализации 48. Композиция согласно любому из вариантов реализации 44 - 46, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину до 50 остатков нуклеиновой кислоты.

[0437] Вариант реализации 49. Композиция согласно любому из вариантов реализации 44 - 46, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 50 остатков нуклеиновой кислоты.

[0438] Вариант реализации 50. Композиция согласно любому из вариантов реализации 44 - 46, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 15 остатков нуклеиновой кислоты.

[0439] Вариант реализации 51. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47.

[0440] Вариант реализации 55. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию РНК, для лечения или предотвращения вирусного заболевания или состояния у субъекта, указанная конструкция содержит:

- (i) малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и
 - (ii) мРНК, кодирующую интересующий ген;
- причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодирующей интересующий ген.

[0441] Вариант реализации 53. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 52 для применения для одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке.

[0442] Вариант реализации 54. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 53, отличающаяся тем, что композиция присутствует в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусного заболевания или состояния у субъекта.

[0443] Вариант реализации 55. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 54, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген (ii), содержатся последовательно.

[0444] Вариант реализации 56. Композиция согласно варианту реализации 55, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii).

[0445] Вариант реализации 57. Композиция согласно варианту реализации 55, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii).

[0446] Вариант реализации 58. Композиция согласно варианту реализации 55, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК (i), расположена против хода транскрипции или по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген (ii).

[0447] Вариант реализации 59. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 58, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой мРНК.

[0448] Вариант реализации 60. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 59, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК.

[0449] Вариант реализации 61. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 60, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее.

[0450] Вариант реализации 62. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 61, отличающаяся тем, что интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК.

[0451] Вариант реализации 63. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 62, отличающаяся тем, что миРНК содержит последовательность смысловой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 93 - 109.

[0452] Вариант реализации 64. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 29, отличающаяся тем, что миРНК содержит последовательность смысловой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 92.

5 **[0453]** Вариант реализации 65. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 29, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 177 - 189.

10 **[0454]** Вариант реализации 66. Композиция согласно любому из вариантов реализации 1 - 29, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 177 - 189.

15 **[0455]** Вариант реализации 67. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 63, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную последовательности SEQ ID NO: 190.

[0456] Вариант реализации 68. Композиция согласно любому из вариантов реализации 30 - 63, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит последовательность SEQ ID NO: 190.

ПРИМЕРЫ

[0457] Указанные примеры предложены исключительно с целью иллюстрирования, но не для ограничения объема формулы изобретения, представленной в данной заявке.

[0458] **Пример 1. Дизайн, последовательность и синтез конструкции.**

5 [0459] **Дизайн конструкции.**

[0460] В соответствии с настоящим изобретением предложено, что как молекулы миРНК, так и любые интересующие белки можно одновременно экспрессировать с одного транскрипта, полученного путем транскрипции *in vitro*. Конструкции РНК, описанные в данной заявке, были разработаны таким образом, чтобы они содержали дизайны миРНК, описанные в Cheng, и др. (2018) J. Mater. Chem. B., 6, 4638-4644, с одним или более интересующими генами по ходу транскрипции или против хода транскрипции от указанной последовательности миРНК (**Фиг. 1**). Конструкция в соответствии с настоящим изобретением может содержать более чем одну последовательность миРНК, последовательно нацеленные на один и тот же или различные гены. Аналогичным образом, конструкция в соответствии с настоящим изобретением может содержать последовательности нуклеиновых кислот двух или более интересующих генов с последовательностью линкера или кодирующей линкер последовательностью между ними (например, пептидным линкером 2А или тРНК-линкером).

[0461] Конструкции дополнительно содержат последовательность промотора Т7 (5' ТААТАСГАСТСАСТАТА 3'; SEQ ID NO: 25) против хода транскрипции от последовательности миРНК для связывания РНК-полимеразы и успешной транскрипции *in vitro* как миРНК, так и интересующего гена. Можно использовать альтернативные промоторы, и альтернативные промоторы включают промоторы SP6, Т3, Р60, Syn5 и КР34, которые одинаково функциональны для транскрипции *in vitro*.

25 [0462] **Синтез конструкции.**

[0463] Разработанные конструкции (**Таблица 1**, номера Соединений А1 - А8) были синтезированы путем генной инженерии в GeneArt, Германия (Thermo Fisher Scientific). Конструкции были синтезированы в виде вектора рМА-RQ, который содержит промотор РНК-полимеразы Т7, причем оптимизацию кодонов осуществляли, применяя алгоритм GeneOptimizer. В **Таблицу 1** сведены соединения, используемые в примерах настоящего изобретения, с соответствующей мишенью миРНК для снижения экспрессии белка и белковой мишенью для повышенной экспрессии белка. Все уридины в Соединениях А1-А8, используемых в примерах, описанных в данной заявке, были модифицированы с получением N¹-метилпсевдоуридина. Для каждого соединения положение последовательности миРНК указано относительно интересующего гена. Например, «5'

положение миРНК» указывает на то, что последовательности миРНК расположены против хода транскрипции или с 5'-стороны от интересующего гена в указанном соединении. Последовательности конструкций A1 - A8 представлены в **Таблице 2** и аннотированы, как указано в таблице ниже.

5 **Таблица 1.** Краткое описание Соединений A1 - A8.

№ Соединения	Мишень миРНК	Положение миРНК	Кол-во миРНК	Белковая мишень (интересующий ген)	Показание
A1	IL-8	5'	1	IGF-1	ОА, БМПД
A2	IL-8	5'	1	IGF-1	ОА, БМПД
A3	IL-8	5'	3	IGF-1	ОА, БМПД
A4	IL-8	5'	1	---	ОА, БМПД
A5	IL-8	5'	3	---	ОА, БМПД
A6	IL-1-бета	5'	1	IGF-1	ОА, БМПД
A7	IL-1-бета	5'	3	IGF-1	ОА, БМПД
A8	TNF-альфа/IL-17*	5'	6	IL-4	Псориаз

ОА: остеоартрит; БМПД: болезнь межпозвоночных дисков; *: исследовали только действие миРНК на TNF-α

Таблица 2. Последовательности Соединений A1 - A8.

SEQ ID NO:	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
1 A1 смысловая цепь миРНК 80, антисмыслов ая 110	Соединение A1	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAACAAGGAAGTGCTAAAGAACTT GTTCTTTAGCACTCCTTGTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCA TGACCATCCTGTTTCTGACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGAA GGCCGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCC CTGTGCCTGCTGACSTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACAC TTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAG AGGCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGG GCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGACC TGCGGGCGCTGGAAATGTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGC CTAATTTATCTTAGAGGCATATCCCT
2 A2 смысловая цепь миРНК 81, антисмыслов ая 111	Соединение A2	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAACAAGGAGTGCTAAAGAACTT GTTCTTTAGCACTCCTTGTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATG ACCATCCTGTTTCTGACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGAAGG CCGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCT GTGCCTGCTGACSTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTT TGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAG GCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGC TCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGACCTG CGGGCGCTGGAAATGTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCT AATTTATCTTAGAGGCATATCCCT
3 от 5' к 3': A3-1 смысловая цепь миРНК 81, антисмыслов ая 111; A3-2 смысловая цепь миРНК	Соединение A3	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAACAAGGAGTGCTAAAGAACTT GTTCTTTAGCACTCCTTGTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCA CAAGAGAGTGATTGAGAGTGGACTTGCCACTCTCAATCACTCTCTTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGAGCTCTGTCTGGACCAC TTGGGTCCAGACAGAGCTCTCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACC ATGACCATCCTGTTTCTGACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGA AGGCCGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGC CCTGTGCCTGCTGACSTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACA CTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACA GAGGCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAG GGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGAC

SEQ ID NO:	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
82, антисмыслов ая 112; A3-3 смысловая цепь миРНК 83, антисмыслов ая 113		CTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCG CCTAATTTATCTTAGAGGCATATCCCT
4 A4 смысловая цепь миРНК 80, антисмыслов ая 110	Соединение A4	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAACAAGGAAGTGCTAAAGAACTT TG TTCTTTAGCACTTCCTTG TTTATCTTAGAGGCATATCCCT
5 A5-1 смысловая цепь миРНК 81, антисмыслов ая 111; A5-2 смысловая цепь миРНК 82, антисмыслов ая 112; A5-3 смысловая цепь миРНК 83, антисмыслов ая 113	Соединение A5	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAACAAGGAGTGCTAAAGAACTT G TTCTTTAGCACTTCCTTG TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCA CAAGAGAGTGATTGAGAGTGGAAGTTG CCACTCTCAATCACTCTCT TTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGAGCTCTGTCTGGACCAC TTG GGTCCAGACAGAGCTCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCT
6 A6 смысловая цепь миРНК 84, антисмыслов ая 114	Соединение A6	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGAAAGATGATAAGCCCCACTCT ACTTG AGAGTGGGCTTATCATCTTTCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCTG CCACCATGACCATCCTGTTTCTGACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCTG CATGAAGGCCGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTAT CTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTG AGACACTTTGTGGCGCTGAAGTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGG CGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCT AGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGCT GCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCCCTCTGAAGCCTGCCAA GAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCATATCCCT
7 A7-1 смысловая цепь миРНК 84, антисмыслов ая 114; A7-2 смысловая цепь миРНК 85, антисмыслов ая 115;	Соединение A7	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGAAAGATGATAAGCCCCACTCT ACTTG AGAGTGGGCTTATCATCTTTCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCTA CGTACCAACAAGGTGATGTCTGGTCCATATGAAGTTG TCATATGGACCA GACATCACCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGATGAT AAGCCCCACTCTA AGTTG TAGAGTGGGCTTATCATCT TTTATCTTAGAGGC ATATCCCTGCCACCATGACCATCCTGTTTCTGACAATGGTCATCAGCTA CTTCGGCTGCATGAAGGCCGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCAC CTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCG CCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAAGTGGTGGACGCCCTGCAGTT TGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCCACAGGCTACGGC AGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGCT TCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCCCTCTGAA GCCTGCCAAGAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCATATCCCT

SEQ ID NO:	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
A7-3 смысловая цепь миРНК 86, антисмыслов ая 116		
8 A8-1 смысловая цепь миРНК 87, антисмыслов ая 117; A8-2 смысловая цепь миРНК 88, антисмыслов ая 118; A8-3 смысловая цепь миРНК 89, антисмыслов ая 119; A8-4 смысловая цепь миРНК 90, антисмыслов ая 120; A8-5 смысловая цепь миРНК 91, антисмыслов ая 121; A8-6 смысловая цепь миРНК 92, антисмыслов ая 122	Соединение A8	АТАGТGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGGCGTGGAGCTGAGAGATAAA CTTG TTATCTCTCAGCTCCACGCC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACG TACCAACAAGGGCCTGTACCTCATCTACTACTT AGTAGATGAGGTACA GGCC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGTATGAGCC CATCTATCTACTTGAGATAGATGGGCTCATAC TTTATCTTAGAGGCAT ATCCCTACGTACCAACAAGCAATGAGGACCCTGAGAGATACTTG ATCTC TCAGGGTCCTCATTGCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACA AGCTGATGGGAACGTGGACTAACTTG TAGTCCACGTTCCCATCAGC TTT ATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGTCCCTCAGATTACTACA AACTTGTTGTAGTAATCTGAGGACC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTGC CACCATGGGACTGACATCTCAACTGCTGCCTCCACTGTTCTTTCTGCTG GCCTGCGCCGGCAATTTTGTGCACGGCCACAAGTGCGACATCACCCCTGC AAGAGATCATCAAGACCCTGAACAGCCTGACCGAGCAGAAAACCCCTGTG CACCGAGCTGACCGTGACCGATATCTTTGCCGCCAGCAAGAACACAACC GAGAAAGAGACATTCTGCAGAGCCGCCACCGTGCTGAGACAGTTCTACA GCCACCACGAGAAGGACACCAGATGCCTGGGAGCTACAGCCCAGCAGTT CCACAGACACAAGCAGCTGATCCGGTTCCTGAAGCGGCTGGACAGAAAT CTGTGGGGACTCGCCGGCCTGAATAGCTGCCCTGTGAAAGAGGCCAACC AGTCTACCCTGGAAAACCTTCCTGGAACGGCTGAAAACCATCATGCGCGA GAAGTACAGCAAGTGCAGCAGCTGATTTATCTTAGAGGCATATCCCT

Жирный шрифт = смысловая цепь миРНК

Жирный шрифт и курсивный шрифт = антисмысловая цепь миРНК

Подчеркнутый = сигнальный пептид

Курсивный шрифт = последовательность Козак

5

Таблица 3. Последовательности плазмид для Соединений A1 - A8

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
9	Соединение A1 в pMA-RQ	СТАААТТGTAAGCGTTAATATTTTGTAAААТTCGCGTTAAATTTTGT ТАААТCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT АТАААТCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TCGGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCAT АТАGТGAGTCGTATTAACGTACC

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		<u>AACAACAAGGAAGTGCTAAAGAAACTTGTTCTTTAGCACTTCCTTGTTT</u> <u>ATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGACCATCCTGTTTCTGACAATG</u> <u>GTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGAAGGCCGTGAAGATGCACACCATGA</u> <u>GCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAG</u> <u>CTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGAC</u> <u>GCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCCA</u> <u>CAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGA</u> <u>CGAGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGT</u> <u>GCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCATATC</u> <u>CCT</u>CTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGA AACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGT ATTGGGCGCTCTCCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTG TCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCA GGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCC CCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAAC CCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCG TGCGCTCTCCTGTTCCGACCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTT TCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTAT CTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAAC CCCCCGTTCAGCCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGA GTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGT AACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCCTGA AGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTG CGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGA TCCGGCAACAACACCGCTGGTAGCGGTGTTTTTTTTTTGCAAGC AGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTT TTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACACGTTAAGGGATT TTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATT AAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTC TGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGT CTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTA CGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCG AGAACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCC GGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCTCCATCC AGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCCGCAGTTAA TAGTTTTCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGC TCGTTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGC GAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGG TCCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATG GTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGAT GCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTG TATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGCGTCAATACGGGATAATACC GCGCCACATAGCAGAACCTTAAAGTGCTCATATTGGAACAGTTCTT CGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTGTAGATCCAGTTTCGAT GTAACCCACTCGTGCAACCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACC AGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGG GAATAAGGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCA ATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATA TTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGAAAAGTGCCAC
10	Соединение A2 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAATTTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATTACAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATATAGTGAGTCGTATTAACGTACC AACAACAAGGAGTGCTAAAGAACTTGTTCTTTAGCACTCCTTGTTTAT CTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGACCATCCTGTTTCTGACAATGGT CATCAGCTACTTCGGCTGCATGAAGGCCGTGAAGATGCACACCATGAGC AGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCT

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		<u>CTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGC</u> <u>CCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCCCACA</u> <u>GGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCCGGAATCGTGGACG</u> <u>AGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGC</u> <u>CCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCATATCCC</u> <u>TCTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTGCCCCGCTTTCAGTCGGGAAA</u> CCTGTCGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTAT TGGGCGCTCTCCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTC GGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGG AACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCC CTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCC GACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTG CGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTC TCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCT CAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCC CCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGT CCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAA CAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCCTGAAG TGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCG CTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATC CGGCAAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAG CAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTT GGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAA AAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAAGCTTGGTCTG ACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTAACGCTATGTCTCT ATTTTCGTTTATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACG ATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAG AACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGG AAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAG TCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATA GTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTC GTCGTTTGGTATGGCTTCATTACAGCTCCGGTTCCTAACGATCAAGGCGA GTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTC CTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGT TATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGC TTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTA TGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGC GCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCG GGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGT AACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAG CGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGA ATAAGGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTCAAT ATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATT TGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC CGAAAAGTGCCAC
11	Соединение A3 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTTGTTAAAAATTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTGCGCATTACAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTTCGG TGCGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCGATATAGTGAGTCGTATTAACGTACC <u>AACAACAAGGAGTGCTAAAGAACTTGTTCTTTAGCACTCCTTGTTTAT</u> <u>CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGAGTGATTGAGAGTGGAC</u> <u>TTGCCACTCTCAATCACTCTCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTAC</u> <u>CAACAAGAGAGCTCTGTCTGGACCACTTGGGTCCAGACAGAGCTCTCTT</u> <u>TATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGACCATCCTGTTTCTGACAA</u> <u>GGTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGAAGGCCGTGAAGATGCACACCATG</u> <u>AGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCTGACCTTTACCA</u> <u>GCTCTGCTACCGCCGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGA</u>

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		CGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCC ACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGG ACGAGTGCTGCTTCAAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTG TGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCATAT CCCTCTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTGCCCCGCTTTCAGTCGGG AAACCTGTCTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCG TATTGGGCGCTCTCCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCG TTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCC AGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCC CCCCTGACGAGCATCACAATAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAA CCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTC GTGCGCTCTCCTGTTCCGACCTGCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTT TTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTA TCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAA CCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTG AGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGG TAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTG AAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCT GCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTG ATCCGGCAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTGCAAG CAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCT TTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTAAAGGGAT TTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAAT TAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGT CTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTG TCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCTGACTCCCCGCTCGTGTAGATAACT ACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGC GAGAACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGC CGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATC CAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCCGCCAGTTA ATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACG CTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGTTTCCCAACGATCAAGG CGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCG GTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCAT GGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTGCATGCCATCCGTAAGA TGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGT GTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCCGGCGTCAATACGGGATAATAC CGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCT TCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGA TGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTAC CAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAG GGAATAAGGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTTC AATATTATTGAAGCATTATTCAGGGTATTGTCTCATGAGCGGATACAT ATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAGGGGTTCCGCGCACATTT CCCCGAAAAGTGCCAC
12	Соединение A4 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTTGTTAAAAATTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGC AAAATCCCTT ATAAATCAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATCAACGAGCTCATAAGTGAGTCGTA TTAACGTACCAACAACAAGGAAGTGCTAAAGAACTTGTTCTTTAGCAC TTCTTTGTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGGTACCCTCTGGGCCTCATG GGCCTTCCGCTCACTGCCCCGCTTTCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAG CTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCG CTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGGTAAAGCCTGG GGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGG CCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCA CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA AGATACCAGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTT

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		CGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAG CGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGGTGTAG GTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCCG ACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAG ACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGA GCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACT ACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCC AGTTACCTTCGGAAGAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACC ACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCA GAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGA CGCTCAGTGAACGAAAACTCACGTAAAGGGATTTTGGTCATGAGATTA TCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTA AATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATG CTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCC ATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCT TACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGAACCACGCTCACC GGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGC AGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTT GCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTTCGCAACGT TGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTTGGTATG GCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCC CCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGT CAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTG CATAATTCTCTTACTGTCTATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTG GTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGATGCGGCGACCGAG TTGCTCTTGCCCGCGTCAATACGGGATAATACCGCCAGCCAGCAGAGA ACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAACAGTTCTTCGGGGCGAAAACTCT CAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGC ACCCAATGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGA GCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACAC GGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTCAATATTATTGAAGCAT TTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAG AAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC
13	Соединение A5 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGGCGTCAAGGCCGCGATGAAGGGCGCGCA ATAGTGAGTC GTATTAACGTACCAACAACAAGGAGTGCTAAAGAACTTGTTCTTTAGC ACTCCTTGTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGAGTG ATTGAGAGTGGACTTGGCACTCTCAATCACTCTCTTTATCTTAGAGGCA TATCCCTACGTACCAACAAGAGAGCTCTGTCTGGACCACTGGGTCCAG ACAGAGCTCTCTTTATCTTAGAGGCATATCCCT TTTTAATTAAACAACCT GGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCT GTCGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCTTGCGTATTGG GCGCTCTCCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTGTTGGG TAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAAC CGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTG ACGAGCATCAGAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGAC AGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGC TCTCCTGTTCCGACCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCC CTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAG TTCGGTGTAGGTCTGTTCCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCC GTTACAGCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCA ACCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAG GATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGG TGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTC TGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAGAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGG CAAACAACCCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAG

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		ATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTA CGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTAAAGGGATTTTGGT CATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACSTAGATCSTTTTAAATTAAAAA TGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTTGGTCTGACA GTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATT TCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATA CGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGAAC CACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCCAGCCAGCCGGAAG GGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCT ATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTT TGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTC GTTTGGTATGGCTTCATTTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTT ACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTC CGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTAT GGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTT TCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGC GGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCC ACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAACGTTCTTCGGGG CGAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTTCGATGTAAC CCTCTCGTGACCCCACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGT TTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGGAATA AGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATT ATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGA ATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGA AAAGTGCCAC
14	Соединение А6 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGC AAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCAT <u>ATAGTGAGTCGTATTAACGTACC</u> <u>AACAAGAAAGATGATAAGCCCACTCTACTTGAGAGTGGGCTTATCATCT</u> <u>TTCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGACCATCCTGTTTCTG</u> <u>ACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGAAGGCCGTGAAGATGCACA</u> <u>CCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGTGACCTT</u> <u>TACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACTG</u> <u>GTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACA</u> <u>AGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAAT</u> <u>CGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAATG</u> <u>TATTGTGCCCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAGTTTATCTTAGAGG</u> <u>CATATCCCT</u> CTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTGCCCGCTTTCCAG TCGGGAACCTGTGCTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCC TTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTC GGTCGTTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAA AGGCCAGGAACCGTA AAAAGGCCGCTTGTGCGCTTTTTCCATAGGCT CCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGG CGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCT CCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCTGCGCTTACCGGATACCTGTC CGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGT AGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGC ACGAACCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATCG TCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCC ACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGT TCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGG TATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGC TCTTGATCCGGCAAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGT GCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTT GATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAA GGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT TAAATTA AAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAAC

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		TTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCG ATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGA TAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGAT ACCGCGAGAACCACGCTCACC GGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAG CCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCT CCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCC AGTTAATAGTTTGC GCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTG TCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTCCCAACGAT CAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTC CTTCGGTCCTCCGATCGTTGT CAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCA CTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCG TAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGA ATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGAT AATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCATTGGA AAC GTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAG TTCGATGTAACCCACTCGTGCAACCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACT TTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAA AAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCT TTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGA TACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCA CATTTCCCCGAAAAGTGCCAC
15	Соединение A7 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGT TAAAATTCGCGTTAAATTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATT CAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGCTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCAAGCTGTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCAT <u>ATAGTGAGTCGTATTAACGTACC</u> <u>AACAAGAAAGATGATAAGCCCACTCTACTTGAGAGTGGGCTTATCATCT</u> <u>TTCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGTGATGTCTGG</u> <u>TCCATATGAACTTGTCATATGGACCAGACATCACCTTTATCTTAGAGGC</u> <u>ATATCCCTACGTACCAACAAGATGATAAGCCCACTCTAACTTGTAGAGT</u> <u>GGGCTTATCATCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGACCATC</u> <u>CTGTTTCTGACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGAAGGCCGTGA</u> <u>AGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCT</u> <u>GCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGC</u> <u>GCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCT</u> <u>ACTTCAACAAGCCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCA</u> <u>GACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGG</u> <u>CTGGAAATGTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAGTTTA</u> <u>TCTTAGAGGCATATCCCT</u> CTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTGCCC GCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATA GCTGTTTCCCTTGC GTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTTCGCTCACTGACTC GCTGCGCTCGGTCGTTCCGGTAAAGCCTGGGGTGCTAATGAGCAAAAAG GCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTT CCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCAGAAAAATCGACGCTCAAGT CAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCC CTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGG ATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGC TCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGG GCTGTGTGCACGAACCCCCCGTT CAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGG TAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTG GCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTG CTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAAC AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGA GTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTT TTTTTGTGTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGA AGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAAAC TCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCT AGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATA TGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCT

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		ATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCG TCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGC TGCAATGATACCGCGAGAACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCA ATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTT TATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAG TAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGC ATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTAGCTCCGGTT CCCAACGATCAAGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGC GGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGCA GTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCA TGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTC ATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCA ATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACCTTTAAAGTGCTCATCA TTGGAACCGTTCTTCGGGGCGAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTT GAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCA TCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAA ATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCAT ACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTC ATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGG TTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC
16	Соединение A8 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTGCCCATTCCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCAT <u>ATAGTGAGTCGTATTAACGTACC</u> <u>AACAAGGCGTGGAGCTGAGAGATAAACTTGTATCTCTCAGCTCCACGC</u> <u>CTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGGCCTGTACCTCA</u> <u>TCTACTACTTGAGTAGATGAGGTACAGGCCCTTTATCTTAGAGGCATAT</u> <u>CCCTACGTACCAACAAGGTATGAGCCCATCTATCTACTTGAGATAGATG</u> <u>GGCTCATACCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCAAT</u> <u>GAGGACCTGAGAGATACTTGATCTCTCAGGGTCCTCATTGCTTTATCT</u> <u>TAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCTGATGGGAACGTGGACTAAC</u> <u>TTGTAGTCCACGTTCCCATCAGCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGT</u> <u>ACCAACAAGGTCCTCAGATTACTACAAACTTGTTGTAGTAATCTGAGGA</u> <u>CCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGGGACTGACATCTCAAC</u> <u>TGCTGCCTCCACTGTTCTTTCTGCTGGCCTGCGCCGGCAATTTTGTGCA</u> <u>CGGCCACAAGTGCGACATCACCTGCAAGAGATCATCAAGACCCTGAAC</u> <u>AGCCTGACCGAGCAGAAAACCTGTGCACCGAGCTGACCGTGACCGATA</u> <u>TCTTTGCCGCCAGCAAGAACAACCGAGAAAGAGACATTCTGCAGAGC</u> <u>CGCCACCGTGCTGAGACAGTTCTACAGCCACCACGAGAAGGACACAGA</u> <u>TGCCCTGGGAGCTACAGCCAGCAGTTCCACAGACAGAAGCAGCTGATCC</u> <u>GGTTCCTGAAGCGGCTGGACAGAAATCTGTGGGGACTCGCCGGCCTGAA</u> <u>TAGCTGCCCTGTGAAAGAGGGCAACCAGTCTACCCTGGAAAACTTCCTG</u> <u>GAACGGCTGAAAACCATCATGCGCGAGAAGTACAGCAAGTGACAGCAGCT</u> <u>GATTTATCTTAGAGGCATATCCCT</u> CTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCA CTGCCCCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGCGGCCAGCTGCATTAACATG GTCATAGCTGTTTCTTTCGCTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCAC TGAATCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAG CAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGC GTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGC TCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCCTGCCGCT TACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCT CATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGATAGGTGCTTCGCTCCA AGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCCGACCGCTGCGCCTT ATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCG CCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAG GCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG AAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGA

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		AAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCG GTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATC TCAAGAAGATCSTTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAC GAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCT TCACCTAGATCSTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAG TATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAG GCACSTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCTGTTTCATCCATAGTTGCCTGAC TCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCC CAGTGCTGCAATGATACCGCGAGAACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTA TCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTG CAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAG AGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCT ACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCT CCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAA AAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTG GCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTA CTGTCTATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAAC CAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCCG GCGTCAATACGGGATAATAACCGCGCCACATAGCAGAAGTTTAAAAGTGC TCATCATTTGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACC GCTGTTGAGATCCAGTTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCT TCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAA GGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAAT ACTCATACTCTTCSTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTAT TGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAA TAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC

Жирный шрифт и подчеркнутый = последовательность соединения

[0464] Пример 2. Транскрипция *in vitro* конструкций РНК и анализ результатов.

[0465] Векторы рМА-RQ, кодирующие Соединения A1 - A8, и гомологичную пару праймеров (Таблица 4) использовали для получения мРНК путем основанной на ПЦР транскрипции *in vitro*. Матрицу для транскрипции получали с помощью ПЦР, применяя прямой и обратный праймеры, представленные в Таблице 4. Поли(А)-хвост кодировался матрицей; полученный в результате этого продукт ПЦР кодировал поли(А)-хвост длиной 120 п.о. (SEQ ID NO: 193). Осуществили несколько оптимизаций в связи с повторяющейся последовательностью фланкирующих миРНК участков (см. Таблицы 2 и 3), чтобы добиться специфической амплификации. Данные оптимизации включали: 1) малое количество плазмидной ДНК вектора; 2) применение специальной ДНК-полимеразы (полимераза Q5 hot start, New England Biolabs); 3) уменьшенное время денатурации (с 30 секунд до 10 секунд) и удлинения (с 45 секунд/т.п.н. до 10 секунд/т.п.н.) в каждом цикле ПЦР; 4) увеличенное время отжига (с 10 секунд до 30 секунд) в каждом цикле ПЦР; и 5) увеличенное время заключительного удлинения (до 15 минут) в каждом цикле ПЦР. Кроме того, чтобы избежать неспецифического связывания праймеров, реакционную смесь для ПЦР готовили на льду, включая размораживание реагентов, и количество циклов ПЦР уменьшали до 25.

[0466] Для транскрипции *in vitro* применяли РНК-полимеразу Т7 (набор MEGAscript, Thermo Fisher Scientific) при 37°C в течение 2 часов и, синтезированные молекулы РНК химически модифицировали 100% N1-метилпсевдо-UTP и котранскрипционно экпировали аналогом кэп, встраивающимся в прямой ориентации (ARCA; [m₂^{7,3'-O}G(5')ppp(5')G]), по 5'-концу (Jena Bioscience). После транскрипции *in vitro*, мРНК очищали на колонке, применяя набор MEGAclean (Thermo Fisher Scientific), и определяли ее количество, применяя спектрофотометр Nanophotometer-N60 (Implen).

Таблица 4. Праймеры для получения матрицы

SEQ ID NO	Направление праймера	Последовательность (от 5' к 3')
17	Прямой	GCTGCAAGGCGATTAAGTTG
18	Обратный	U (2' OMe) U (2' OMe) U (2' OMe) TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT TT TT TTTCAGCTATGACCATGTTAATGCAG

[0467] Применяя транскрипцию *in vitro*, получали Соединения А1 - А5 в диапазоне 50 - 200 мкг и исследовали на понижающую регуляцию IL-8 и экспрессию IGF-1 в моделях сверхэкспрессии в клетках НЕК-293 (Пример 3) и ТНР-1 (Пример 4), в которых сверхэкспрессировали IL-8, применяя соответствующую мРНК. Кроме того, получали Соединения А6 и А7 в диапазоне 50 - 200 мкг и исследовали на понижающую регуляцию эндогенного IL-1-бета и экспрессию IGF-1 в клетках ТНР-1, которые стимулировали с помощью ЛПС и дцДНК для эндогенной секреции IL-1-бета (Пример 4). Соединение А8 получали в диапазоне 50 - 200 мкг и исследовали на понижающую регуляцию эндогенного TNF-α и экспрессию IL-4 в клетках ТНР-1, в которых эндогенную экспрессию TNF-α стимулировали с помощью обработки ЛПС и R848 (Пример 4). Аналогичным образом, Соединение А8 исследовали на понижающую регуляцию TNF-α и экспрессию IL-4 в моделях сверхэкспрессии в клетках НЕК-293, в которых сверхэкспрессировали TNF-α, применяя кодирующую TNF-α мРНК (Пример 3).

[0468] Результаты анализировали, применяя GraphPad Prism 8 (Сан-Диего, США). Для оценки уровней белка (IGF-1, IL-4, IL-8, IL-1-бета или TNF-α) с помощью ELISA в стандарте или образце, среднее значение поглощения пустой пробы вычитали из среднего значения поглощения стандартов или образцов. Получали стандартную кривую и строили график методом нелинейной регрессии по четырем параметрам, в соответствии с протоколом производителя. Для того чтобы определить концентрацию белков (IGF-1, IL-4, IL-8, IL-1-бета или TNF-α) в каждом образце, концентрацию белка интерполировали по стандартной кривой. Конечную концентрацию белка в образце рассчитывали путем

умножения на фактор разведения. Статистический анализ проводили, применяя критерий Стьюдента.

[0469] Пример 3. Трансфекция НЕК-293 *in vitro*, и модель сверхэкспрессии IL-8 в клетках НЕК-293.

5 [0470] Трансфекция НЕК-293 *in vitro*.

[0471] Клетки эмбриональной почки человека 293 (НЕК-293; ATCC CRL-1573) поддерживали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM, Biochrom), дополненной 10% (об./об.) фетальной бычьей сывороткой (ФБС) и смесью пенициллин-стрептомицин-амфотерицин В (882087, Biozym Scientific). Клетки высевали при плотности 10 20000 клеток/лунку в 96-луночный культуральный планшет и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов перед трансфекцией. Клетки растили в ростовой среде DMEM, содержащей 10% ФБС без антибиотиков, до достижения конфлюентности <60% перед трансфекцией. После этого клетки НЕК-293 трансфицировали определенными конструкциями мРНК в различных концентрациях (100 15 - 900 нг), применяя липофектамин 2000 (Invitrogen), следуя инструкциям производителя, при соотношении мРНК к липофектамину, составляющем 1:1 (масса/объем). 100 мкл DMEM удаляли и заменяли на 50 мкл Opti-MEM и 50 мкл комплекса мРНК и липофектамина 2000 в Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific). Через 5 часов среду заменяли на свежую среду и планшеты инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, 20 содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов.

[0472] Модель сверхэкспрессии IL-8 в клетках НЕК-293.

[0473] Для того чтобы оценить одновременное действие РНК-интерференции (РНКи) IL-8 и экспрессии IGF-1 с конструкций РНК (Соединений А1 - А5) в клетках НЕК-293, создали модель сверхэкспрессии IL-8, применяя трансфекцию мРНК IL-8 (300 нг/лунку). Для того 25 чтобы оценить способность конструкций мРНК, содержащих нацеленную на IL-8 миРНК (Соединения А1 - А5), интерферировать с экспрессией IL-8 и одновременно экспрессировать IGF-1, конструкции мРНК (Соединения А1 - А5; 300 - 900 нг/лунку) котрансфицировали мРНК IL-8 (300 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов, с 30 последующим количественным анализом IL-8 (целевой ген для понижающей регуляции) и IGF-1 (интересующий ген для сверхэкспрессии) с помощью ELISA в культуральном супернатанте.

[0474] Модель сверхэкспрессии TNF-α в клетках НЕК-293.

[0475] Для того чтобы оценить одновременное действие РНК-интерференции (РНКи) TNF-α и экспрессии IL-4 с Соединения А8 в клетках НЕК-293, создали модель сверхэкспрессии 35

TNF- α , применяя трансфекцию мРНК TNF- α (600 нг/лунку). Для того чтобы оценить способность Соединения A8, содержащего нацеленную на TNF- α миРНК, осуществлять понижающую регуляцию TNF- α и одновременно экспрессировать IL-4, клетки котрансфицировали Соединением A8 (600 нг/лунку) и мРНК TNF- α (600 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим количественным анализом TNF- α (целевой ген для понижающей регуляции) и IL-4 (интересующий ген для сверхэкспрессии) с помощью ELISA в одном и том же культуральном супернатанте.

[0476] Результаты.

- 10 [0477] Соединение A1, содержащее нацеленную на IL-8 миРНК и последовательность, кодирующую белок IGF-1, исследовали на понижающую регуляцию IL-8 и одновременную экспрессию IGF-1 в клетках HEK-293 (100 - 900 нг/лунку). Результаты продемонстрировали, что Соединение A1 экспрессирует белок IGF-1 на том же уровне или на более высоком уровне, чем экспрессируемый с контрольной мРНК IGF-1, как показано на **Фиг. 2А** (незалитые круги - экспрессия IGF-1 с контрольной мРНК IGF-1; залитые круги - экспрессия IGF-1 с Соединения A1). В том же эксперименте оценивали РНК-интерференцию с помощью Соединения A1 (300 нг/лунку), направленную против экспрессии IL-8, с конструкции для сверхэкспрессии IL-8 (300 нг/лунку) с последующим ELISA IL-8. На **Фиг. 2В** показано, что Соединение A1 (правый столбик) снижало уровень IL-8 по сравнению с необработанным контролем (левый столбик) ($P < 0,01$). Эти анализы показали, что Соединение A1 осуществляло понижающую регуляцию IL-8 по меньшей мере приблизительно в 3 раза (65%), не снижая экспрессию IGF-1.
- 15 20

- [0478] Для того чтобы оценить зависимость от дозы способность Соединения A1 интерферировать с экспрессией IL-8 в модели сверхэкспрессии IL-8 в HEK-293, клетки HEK-293 котрансфицировали возрастающей дозой Соединения A1 (300 – 900 нг Соединения A1/лунку) и постоянной дозой мРНК IL-8 (300 нг/лунку) и оценивали экспрессию IL-8 с помощью ELISA. На **Фиг. 3** продемонстрировано, что конструкции мРНК Соединения A1, содержащие нацеленную на IL-8 миРНК и последовательность, кодирующую белок IGF-1, ингибировали экспрессию IL-8 в клетках HEK-293 зависимым от дозы образом. На **Фиг. 3** показано, что при концентрации 300 нг/лунку Соединение A1 снижало экспрессию IL-8 по меньшей мере приблизительно в 3,5 раза (70%), и при 600 или 900 нг/лунку Соединение A1 снижало экспрессию IL-8 по меньшей мере приблизительно в 4,25 раза (75%).
- 25 30

- [0479] Соединение A2 и Соединение A3, которые содержат 1X и 3X миРНК, нацеленные на IL-8, соответственно, и последовательность, кодирующую белок IGF-1, исследовали,
- 35

чтобы оценить, влияет ли присутствие последовательности миРНК в той же конструкции на экспрессию IGF-1. Клетки НЕК-293 трансфицировали мРНК IGF-1 (600 нг/лунку). Результаты, представленные на **Фиг. 4В** (Соединение А2) и **5В** (Соединение А3), показали, что IGF-1 экспрессируется с Соединений А2 и А3.

5 **[0480]** Соединение А6 и Соединение А7, которые содержат 1Х и 3Х миРНК, нацеленные на IL-1-бета, соответственно, и последовательность, кодирующую белок IGF-1, исследовали, чтобы оценить, влияет ли присутствие миРНК в одной и той же конструкции на экспрессию IGF-1. Клетки НЕК-293 трансфицировали мРНК IGF-1 (600 нг/лунку). Результаты, представленные на **Фиг. 8С** (Соединение А6) и **9С** (Соединение А7), показали,
10 что IGF-1 экспрессируется с Соединений А6 и А7.

[0481] Соединение А8, содержащее нацеленную на TNF-α миРНК и последовательность, кодирующую белок IL-4, исследовали на одновременную понижающую регуляцию TNF-α и экспрессию IL-4 в клетках НЕК-293 (600 нг/лунку) с экзогенно доставленной мРНК TNF-α (600 нг/лунку). Результаты продемонстрировали, что Соединение А8 экспрессирует IL-4,
15 как показано на **Фиг. 10С**. В том же эксперименте с тем же культуральным супернатантом, РНК-интерференцию с помощью Соединения А8 (600 нг/лунку), направленную против экспрессии TNF-α с конструкции для сверхэкспрессии TNF-α (600 нг/лунку), оценивали с помощью ELISA TNF-α. На **Фиг. 10А** показано, что Соединение А8 (правый столбик) снижало уровень TNF-α по сравнению с необработанным контролем (левый столбик) (P
20 $<0,05$). В данном анализе, Соединение А8 снижало уровень TNF-α по меньшей мере приблизительно на 50%. Полученные результаты демонстрируют, что Соединение А8 осуществляло понижающую регуляцию TNF-α, не влияя на экспрессию IL-4.

[0482] Затем Соединение А4 и Соединение А5, которые содержат 1Х и 3Х миРНК, нацеленные на IL-8, соответственно, но не содержат последовательность, кодирующую
25 IGF-1, оценивали на зависимую от дозы способность интерферировать с экспрессией IL-8 в клетках НЕК-293. Клетки НЕК-293 с повышенной экспрессией IL-8 (600 нг мРНК IL-8) трансфицировали различными концентрациями (300 – 900 нг/лунку) Соединения А4 (1Х миРНК) и Соединения А5 (3Х миРНК). На **Фиг. 7** продемонстрировано, что Соединение А4 и Соединение А5 ингибировали экспрессию IL-8 в клетках НЕК-293 зависимым от дозы
30 образом.

[0483] Пример 4. Трансфекция *in vitro* клеток ТНР-1, модель эндогенной экспрессии IL-1-бета/TNF-α в клетках ТНР-1 и модель сверхэкспрессии IL-8 в клетках ТНР-1

[0484] Трансфекция клеток ТНР-1 *in vitro*.

[0485] Линию клеток моноцитарного лейкоза человека ТНР-1 (Sigma-Aldrich, № в каталоге
35 88081201) поддерживали в ростовой среде (RPMI 1640, дополненной 10% ФБС и 2 мМ

глутамином). Клетки высевали при плотности 30000 клеток THP-1 в 96-луночный культуральный планшет за 72 часа до трансфекции и активировали 50 нМ форбола-12-миристата-13-ацетата (PMA) (Sigma-Aldrich, № в каталоге P8139), разбавленного в ростовой среде. Клетки трансфицировали определенной мРНК путем монотрансфекции или котрансфекции (300 - 1200 нг/лунку), применяя липофектамин 2000 (Thermo Fisher Scientific). 100 мкл DMEM удаляли из каждой лунки и заменяли на 50 мкл Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific) и 50 мкл комплекса мРНК и липофектамина 2000 в Opti-MEM. Через 5 часов среду заменяли на свежую ростовую среду, дополненную с 50 нМ PMA, и планшеты инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов.

[0486] Модель эндогенной экспрессии IL-1-бета в клетках THP-1.

[0487] Для эндогенной секреции IL-1-бета в клетках THP-1, клетки THP-1 стимулировали происходящим из *E. coli* липополисахаридом (LPS-L4391; Sigma Aldrich) при конечной концентрации 10 мкг/мл с дцДНК (специфический ампликон ПЦР; 50 нг/лунку) и инкубировали в течение 90 минут. Вызванная продукция IL-1-бета соответствует физиологическим условиям, наблюдаемым при остеоартрите и БМПД. После стимуляции 50 мкл среды удаляли и заменяли на трансфекционный комплекс, содержащий определенные конструкции мРНК (Соединения A6 и A7), в комплексе с липофектамином 2000 в Opti-MEM и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим количественным анализом IL-1-бета с помощью ELISA.

[0488] Модель эндогенной экспрессии TNF-α в клетках THP-1.

[0489] Для эндогенной секреции TNF-α в клетках THP-1, клетки THP-1 стимулировали происходящим из *E. coli* липополисахаридом (LPS-L4391; Sigma Aldrich) при конечной концентрации 10 мкг/мл с R848 (агонист TLR7/8; Invivogen) при конечной концентрации 1 мкг/мл и инкубировали в течение 90 минут. Индуцированная продукция TNF-α соответствовала физиологическим условиям, наблюдаемым при псориазе. После стимуляции 50 мкл среды удаляли и заменяли на трансфекционный комплекс, содержащий определенные конструкции мРНК (Соединение A8), в комплексе с липофектамином 2000 в Opti-MEM и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂ в течение 24 часов. После трансфекции собирали культуральный супернатант и проводили количественный анализ на TNF-α (целевой ген для понижающей регуляции) и IL-4 (интересующий ген для сверхэкспрессии) с помощью ELISA.

[0490] Модель сверхэкспрессии IL-8 в клетках THP-1.

[0491] Для того чтобы оценить РНК-интерференцию (РНКи) конструкций мРНК в клетках ТНР-1, создали модель сверхэкспрессии IL-8, применяя трансфекцию мРНК IL-8 (300 нг/лунку). Для того чтобы оценить способность конструкций мРНК, содержащих нацеленную на IL-8 миРНК (Соединения А1 - А5), интерферировать с экспрессией IL-8, конструкции мРНК (300 - 900 нг/лунку) котрансфицировали мРНК IL-8 (300 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов, с последующим количественным анализом IL-8 и IGF-1 с помощью ELISA.

[0492] Результаты

[0493] Соединение А2 и Соединение А3 были разработаны таким образом, чтобы они содержали 1Х и 3Х миРНК, нацеленные на IL-8, соответственно, и последовательность, кодирующую IGF-1 (Таблицы 1 и 2), и их исследовали, чтобы оценить, может ли содержание более чем одной миРНК максимизировать действие направленной РНКи. Соединение А4 и Соединение А5 были разработаны в качестве внутренних контролей, которые содержали только 1Х и 3Х миРНК, нацеленные на IL-8, соответственно, без последовательности, кодирующей IGF-1 (Таблицы 1 и 2). На Фиг. 4А, 5А, 6А и 6В продемонстрировано, что Соединения А2 - А5 ингибируют экспрессию IL-8 в клетках ТНР-1, независимо от того, содержит ли соединение последовательность, кодирующую IGF-1. Соединение А2 ингибировало экспрессию IL-8 по меньшей мере приблизительно на 30% (Фиг. 4А). Соединение А3 ингибировало экспрессию IL-8 по меньшей мере приблизительно на 45% (Фиг. 6В). Соединение А4 ингибировало экспрессию IL-8 приблизительно на 40% (Фиг. 6А). Соединение А5 ингибировало экспрессию IL-8 по меньшей мере приблизительно на 70% (Фиг. 6А и 6В). Следовательно, соединения, содержащие три миРНК (Соединения А3 и А5), ингибировали экспрессию IL-8 на от по меньшей мере приблизительно 45% до по меньшей мере приблизительно 70%, тогда как соединения, содержащие одну миРНК (Соединения А2 и А4), ингибировали экспрессию IL-8 на от по меньшей мере приблизительно 30% до по меньшей мере приблизительно 40%.

[0494] Затем оценивали действие Соединения А6 (1Х миРНК, нацеливающая на IL-1-бета, + последовательность, кодирующая IGF-1) и Соединения А7 (3Х миРНК, нацеленные на IL-1-бета, + последовательность, кодирующая IGF-1) в отношении интерференции с экспрессией IL-1-бета в клетках ТНР-1, стимулированных 10 мкг/мл ЛПС и 50 нг/лунку дцДНК, чтобы вызвать эндогенную секрецию IL-1-бета. Созданная модель ТНР-1 имитирует физиологическое иммунное состояние остеоартрита и БМПД. На Фиг. 8А, 8В, 9А и 9В продемонстрировано, что Соединение А6 и Соединение А7 снижали эндогенную экспрессию IL-1-бета в клетках ТНР-1 ($P < 0,001$). Соединение А6 снижало экспрессию IL-

1-бета по меньшей мере приблизительно на 40% (**Фиг. 8А и 8В**). Соединение А7 снижало экспрессию IL-1-бета на от по меньшей мере приблизительно 45% до по меньшей мере приблизительно 50% (**Фиг. 9А и 9В**, соответственно).

[0495] Действие Соединения А8 (содержащего миРНК, нацеленную на TNF- α , и последовательность, кодирующую IL-4) на понижающую регуляцию TNF- α оценивали в клетках THP-1, стимулированных 10 мкг/мл ЛПС и 1 мкг/мл R848, чтобы вызвать эндогенную секрецию TNF- α . Созданная модель THP-1 имитирует физиологическое иммунное состояние псориаза. На **Фиг. 10В** продемонстрировано, что Соединение А8 снижало эндогенную экспрессию TNF- α в клетках THP-1 ($P < 0,05$). В данном анализе Соединение А8 снижало экспрессию TNF- α по меньшей мере приблизительно на 20%. В том же культуральном супернатанте измеряли экспрессию IL-4 и подтвердили, что экспрессия IL-4 не была нарушена (**Фиг. 10D**).

[0496] **Пример 5. Дизайн, последовательность и синтез противовирусной конструкции.**

[0497] **Дизайн противовирусной конструкции.**

[0498] Как миРНК, так и интересующие белки одновременно экспрессировали с одного транскрипта, полученного путем транскрипции *in vitro*. Полинуклеотидные конструкции или конструкции РНК сконструированы, чтобы они содержали дизайны миРНК, описанные в Cheng, и др. (2018) J. Mater. Chem. B., 6, 4638-4644, и дополнительно содержали один или более интересующих генов по ходу транскрипции или против хода транскрипции от последовательности миРНК (схематическое изображение на **Фиг. 1**). Конструкция может кодировать или содержать более одной последовательности миРНК, нацеленной на одну и ту же или на отличные целевые мРНК. Аналогичным образом, конструкция может содержать последовательности нуклеиновых кислот двух или более интересующих генов. Последовательность линкера может присутствовать между любыми двумя элементами конструкции (например, пептидный линкер 2А или тРНК-линкер).

[0499] На **Фиг. 1** представлено, что конструкция полинуклеиновой кислоты может содержать последовательность промотора T7 (5' ТААТАСГАСТСАСТАТА 3'; SEQ ID NO: 25) против хода транскрипции от последовательности интересующего гена, для связывания РНК-полимеразы и успешной транскрипции *in vitro* как интересующего гена, так и миРНК в одном транскрипте. Можно применять альтернативный промотор, например, SP6, T3, Р60, Syn5 и КР34. Матрицу для транскрипции получают с помощью ПЦР для получения мРНК с применением праймеров, разработанных таким образом, чтобы они фланкировали последовательности промотора T7, IFN-бета и миРНК. Обратный праймер содержит

участок T(120) (SEQ ID NO: 197), чтобы добавить к мРНК поли(А)-хвост длиной 120 п.о. (SEQ ID NO: 193).

[0500] Синтез противовирусной конструкции.

[0501] Конструкции, представленные в **Таблице 5**, синтезировали в GeneArt, Германия (Thermo Fisher Scientific), в виде векторов, содержащих промотор РНК-полимеразы T7 (pMX, например, pMA-T или pMA-RQ), с оптимизацией кодонов (алгоритм GeneOptimizer). В **Таблице 5** показаны, для каждого соединения: белок, понижающую регуляцию которого нужно осуществить посредством связывания миРНК с соответствующей мРНК, количество миРНК в конструкции (например, либо множество миРНК, нацеленных на одну и ту же мРНК, или множество миРНК, каждая из которых нацелена на отличную мРНК), и белковая мишень для повышающей регуляции, т.е., продукт интересующего гена. Все уридины в Соединениях В1 - В19, используемых в примерах, описанных в данной заявке, были модифицированы на N¹-метилпсевдоуридин. Последовательности каждой конструкции представлены в **Таблице 6** и аннотированы, как указано под таблицей.

Таблица 5. Краткое описание соединений В1 - В19.

№ Соединения	Мишень миРНК	Положение миРНК	Кол-во миРНК	Белковая мишень (интересующий ген)	Механизм
B1	IL-6	3'	3	IFN-β	Цитокиновый шторм, противовоспалительный
B2	IL-6	3'	1	IFN-β	Цитокиновый шторм, противовоспалительный
B3	IL-6R	3'	3	IFN-β	Цитокиновый шторм, противовоспалительный
B4	IL-6R-альфа	3'	1	IFN-β	Цитокиновый шторм, противовоспалительный
B5	IL-6R-бета	3'	1	IFN-β	Цитокиновый шторм, противовоспалительный
B6	ACE2	3'	3	IFN-β	Проникновение вируса, противовоспалительный
B7	ACE2	3'	1	IFN-β	Проникновение вируса, противовоспалительный
B8	SARS CoV-2 (ORF1ab, S, N)	3'	3	IFN-β	Противовирусный, противовоспалительный
B9	SARS CoV-2 (S)	3'	1	IFN-β	Противовирусный, противовоспалительный
B10	SARS CoV-2 (N)	3'	1	IFN-β	Противовирусный, противовоспалительный
B11	SARS CoV-2 (S)	3'	3	IFN-β	Противовирусный, противовоспалительный
B12	SARS CoV-2 (ORF1ab)	3'	3	IFN-β	Противовирусный, противовоспалительный
B13	SARS CoV-2 (ORF1ab)	3'	1	IFN-β	Противовирусный, противовоспалительный

№ Соединения	Мишень миРНК	Положение миРНК	Кол-во миРНК	Белковая мишень (интересующий ген)	Механизм
B14	SARS CoV-2 (ORF1ab)	3'	1	IFN-β	Противовирусный, противовоспалительный
B15	IL6/ACE2/SARS CoV-2 (S)	3'	3	IFN-β	Цитокиновый шторм, проникновение вируса, противовирусный, противовоспалительный
B16	IL6/ACE2/SARS CoV-2 (S)	3'	3	IFN-β (1)*	Цитокиновый шторм, проникновение вируса, противовирусный, противовоспалительный
B17	IL6/ACE2/SARS CoV-2 (S)	3'	3	IFN-β (2)*	Цитокиновый шторм, проникновение вируса, противовирусный, противовоспалительный
B18	SARS CoV-2 (ORF1ab, S, N)	3'	3	Растворимый рецептор ACE2	Противовирусный, нейтрализация вируса
B19	SARS CoV-2 (S)	3'	3	Растворимый рецептор ACE2	Противовирусный, нейтрализация вируса

*IFN-β (1) и IFN-β (2) представляют модифицированный сигнальный пептид (SP) для повышенной секреции

Таблица 6. Последовательности Соединений B1 - B19

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
29 от 5' к 3': B1-1 смысловая цепь миРНК 93, антисмыслов ая 123; B1-2 смысловая цепь миРНК 94, антисмыслов ая 124; B1-3 смысловая цепь миРНК 95, антисмыслов ая 125	Соединение B1	<u>GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC</u> <u>TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> <u>GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG</u> <u>CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC</u> <u>GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA</u> <u>GTTCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG</u> <u>CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG</u> <u>GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA</u> <u>CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG</u> <u>GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC</u> <u>ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC</u> <u>CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA</u> <u>ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC</u> <u>TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGCCC</u> TGAGAAAGGAGACATGTACTTGACATGTCTCCTTTCTCAGGGC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGGAGACT TGCCTGGTGAAAACCTTGTTTCACCAGGCAAGTCTCCTCTTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGGGCTCTTCCGGC AAATGTAACCTGTACATTTGCCGAAGAGCCCTCTTTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
30 B2 смысловая цепь миРНК	Соединение B2	<u>GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC</u> <u>TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> <u>GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG</u> <u>CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC</u>

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
94, антисмыслов ая 124		GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGAGG AGACTTGCCTGGTGAAAACCTGTTTCACCAGGCAAGTCTCCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCC T
31 от 5' к 3': B3-1 смысловая цепь миРНК 96, антисмыслов ая 126; B3-2 смысловая цепь миРНК 97, антисмыслов ая 127; B3-3 смысловая цепь миРНК 98, антисмыслов ая 128	Соединение B3	<u>GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC</u> <u>TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGTGA GGAAGTTTCAGAACAGTACTTGACTGTTCTGAACTTCCTCAC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAACGGTCA AAGACATTACAACCTTG TGTGAATGTCCTTGACCGTTCTTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGGAAGGTTACATC AGATCATACTTGATGATCTGATGTAACCTTCCCTTTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
32 B2 смысловая цепь миРНК 96, антисмыслов ая 126	Соединение B4	<u>GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC</u> <u>TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGTGA GGAAGTTTCAGAACAGTACTTGACTGTTCTGAACTTCCTCAC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCC T

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
33 B5 смысловая цепь миРНК 98, антисмыслов ая 128	Соединение B5	GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGGGA AGGTTACATCAGATCATACCTTGATGATCTGATGTAACCTTCCC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCC T
34 от 5' к 3': B6-1 смысловая цепь миРНК 99, антисмыслов ая 129; B6-2 смысловая цепь миРНК 100, антисмыслов ая 130; B6-3 смысловая цепь миРНК 101, антисмыслов ая 131	Соединение B6	GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGCAG CTGAGGCCATTATATGA ACTTGT TCATATAATGGCCTCAGCTGC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGACCCAGG AAATGTTCAGAA ACTTGT TTCTGAACATTTCCCTGGGTCC TTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGCTGAAAGACCAG AACAAGA ACTTGT TCTTGTCTGGTCTTT CAGCCTTTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
35 B6 смысловая цепь миРНК 99, антисмыслов ая 129	Соединение B7	GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGCAG

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
		CTGAGGCCATTATATGA ACTTGT TCATATAATGGCCTCAGCTGC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCC T
36 от 5' к 3': B8-1 смысловая цепь миРНК 102, антисмыслов ая 132; B8-2 смысловая цепь миРНК 107, антисмыслов ая 137; B8-3 смысловая цепь миРНК 109, антисмыслов ая 139	Соединение B8	GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAG TGT GACCGAAAGGTAAGATGACTTG CATCTTACCTTTTCGGTCACAC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGGTGATG AAGTCAGACAAA ACTTGT TTTGTCTGACTTCATCACCTCT TTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAG GCAACTGAGGGAGC CTTGAATACTTGATTCAAGGCTCCCTCAGTTGCT TTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
37 B9 смысловая цепь миРНК 107, антисмыслов ая 137	Соединение B9	GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAG GAGG TGATGAAGTCAGACAAA ACTTGT TTTGTCTGACTTCATCACCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCC T
38 B10 смысловая цепь миРНК 109, антисмыслов ая 139	Соединение B10	GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
		CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACCTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGCAA CTGAGGGAGCCTTGAATACTTGATTCAAGGCTCCCTCAGTTGC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCC T
39 от 5' к 3': B11-1 смысловая цепь миРНК 106, антисмыслов ая 136; B11-2 смысловая цепь миРНК 107, антисмыслов ая 137; B11-3 смысловая цепь миРНК 108, антисмыслов ая 138	Соединение B11	<u>GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC</u> <u>TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> <u>GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG</u> CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACCTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGTTG CTGATTATTCTGTCCTA ACTTG TAGGACAGAATAATCAGCAAC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGAGGTGATG AAGTCAGACAAA ACTTG TTTGTCTGACTTCATCACCTCTTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCCGGTAGCACACC TTGTAATACTTGATTACAAGGTGTGCTACCGGCTTTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
40 от 5' к 3': B12-1 смысловая цепь миРНК 103, антисмыслов ая 133; B12-2 смысловая цепь миРНК 104, антисмыслов ая 134; B12-3 смысловая цепь миРНК 105, антисмыслов ая 135	Соединение B12	<u>GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC</u> <u>TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> <u>GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG</u> CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACCTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAATTTA AAATATTGGGATCAGAC ACTTG GTCTGATCCCAATATTTAAATT TATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAAGAATAGAGC TCGCAC ACTTG GTGCGAGCTCTATTCTTTT TATCTTAGAGGCA TATCCCTACGTACCAACAA ACTGTTGATT CATCACAGGGACTT GCCCTGTGATGAATCAACAGT TTTATCTTAGAGGCATATCCCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCT
41 B13 смысловая цепь миРНК 104,	Соединение B13	<u>GCCACCATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC</u> <u>TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> <u>GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG</u> CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
антисмысловая 134		GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACCTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAA AAGA ATAGAGCTCGCAC ACTTG GTGCGAGCTCTATTCTTT TATCTT AGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
42 B14 смысловая цепь миРНК 102, антисмысловая 132	Соединение B14	GCCACCATGACCAACAAGTGCCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACCTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACA AGTGT GACCGAAAGGTAAGATG ACTTG CATCTTACCTTTTCGGTCACAC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCC T
43 от 5' к 3': B15-1 смысловая цепь миРНК 94, антисмысловая 124; B15-2 смысловая цепь миРНК 99, антисмысловая 129; B15-3 смысловая цепь миРНК 109, антисмысловая 139	Соединение B15	GCCACCATGACCAACAAGTGCCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACCTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACA AGAGG AGACTTGCCCTGGTGAAA ACTTG TTTCACCAGGCAAGTCTCCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACA AGCAGCTGAG GCCATTATATGA ACTTG TCATATAATGGCCTCAGCTGCT TTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACA AGCAACTGAGGGAGC CTTGA ATACTTG ATTCAAGGCTCCCTCAGTTGCT TTTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
44 от 5' к 3':	Соединение B16*	GCCACCATG CTCCTGATC TGCCTGCTG GTG ATTGCCCTGCTGC TGTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
B16-1 смысловая цепь миРНК 94, антисмыслов ая 124; B16-2 смысловая цепь миРНК 99, антисмыслов ая 129; B16-3 смысловая цепь миРНК 109, антисмыслов ая 139		CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGAGG AGACTTGCCTGGTGAAA ACTTG TTTCACCAGGCAAGTCTCCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCAGCTGAG GCCATTATATGA ACTTG TCATATAATGGCCTCAGCTGCTTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCAACTGAGGGAGC CTTGA ATACTTG ATTCAAGGCTCCCTCAGTTGCTTTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
45 от 5' к 3': B17-1 смысловая цепь миРНК 94, антисмыслов ая 124; B17-2 смысловая цепь миРНК 99, антисмыслов ая 129; B17-3 смысловая цепь миРНК 109, антисмыслов ая 139	Соединение B17*	<u>GCCACCATGCTCCTGAAGCTCCTGCTGGTGATTGCCCTGCTGG</u> <u>CCTGCTTCAGCACAACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCT</u> GGGCTTCCTGCAGCGGAGCAGCAACTTCCAGTGCCAGAACTG CTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAATACTGCCTGAAGGACC GGATGAACTTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCAGCTGCAGCA GTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGCTG CAGAACATCTTCGCCATCTTCCGGCAGGACAGCAGCTCCACAG GCTGGAACGAGACAATCGTGGAAAATCTGCTGGCCAACGTGTA CCACCAGATCAACCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTG GAAAAAGAGGACTTCACCCGGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGC ACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGC CAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGA ATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACC TGAGAAACTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGAGG AGACTTGCCTGGTGAAA ACTTG TTTCACCAGGCAAGTCTCCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCAGCTGAG GCCATTATATGA ACTTG TCATATAATGGCCTCAGCTGCTTTAT CTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCAACTGAGGGAGC CTTGA ATACTTG ATTCAAGGCTCCCTCAGTTGCTTTATCTTAG AGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
46 от 5' к 3': B18-1 смысловая цепь миРНК 102, антисмыслов ая 132; B18-2 смысловая цепь миРНК 107, антисмыслов ая 137; B18-3 смысловая	Соединение B18	<u>GCCACCATGTCTAGCAGCTCTTGGCTGCTGCTGTCTCTGGTGG</u> <u>CTGTGACAGCCGCTCAGAGCACCATTGAGGAACAGGCCAAGAC</u> CTTCCCTGGACAAGTTCAACCACGAGGCCGAGGACCTGTTCTAC CAGTCTAGCCTGGCCAGCTGGAACACCAACCAACATCACCG AAGAGAACGTGCAGAACATGAACAACGCCGGCGACAAGTGGAG CGCCTTCCTGAAAGAGCAGAGCACACTGGCCCAGATGTACCCT CTGCAAGAGATCCAGAACCTGACCGTGAAGCTCCAGCTGCAGG CCCTCCAGCAGAATGGAAGCTCTGTGCTGAGCGAGGACAAGAG CAAGCGGCTGAACACCATCCTGAATACCATGAGCACCATCTAC AGCACCGGCAAAGTGTGCAACCCCGACAATCCCCAAGAGTGCC TGCTGCTGGAACCCGGCCTGAATGAGATCATGGCCAACAGCCT GGACTACAACGAGAGACTGTGGGCCTGGGAGTCTTGAGAAAGC GAAGTGGGAAAGCAGCTGCGGCCCTGTACGAGGAATACGTGG TGCTGAAGAACGAGATGGCCAGAGCCAACCACTACGAGGACTA

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
цепь мРНК 109, антисмыслов ая 139		CGGCGACTATTGGAGAGGCGACTACGAAGTGAATGGCGTGGAC GGCTACGACTACAGCAGAGGCCAGCTGATCGAGGACGTGGAAC ACACCTTCGAGGAAATCAAGCCTCTGTACGAGCATCTGCACGC CTACGTGCGGGCCAAGCTGATGAATGCTTACCCCAGCTACATC AGCCCCATCGGCTGTCTGCCTGCTCATCTGCTGGGAGACATGT GGGGCAGATTCTGGACCAACCTGTACAGCCTGACAGTGCCCTT CGGCCAGAAACCTAACATCGACGTGACCGACGCCATGGTGGAT CAGGCTTGGGATGCCCAGCGGATCTTCAAAGAGGCCGAGAAGT TCTTCGTGTCCGTGGGCCTGCCTAATATGACCCAAGGCTTCTG GGAGAACTCCATGCTGACAGACCCCGGCAATGTGCAGAAAGCC GTGTGTCATCCTACCGCCTGGGATCTCGGCAAGGGCGACTTCA GAATCCTGATGTGCACCAAAGTGACGATGGACGACTTCCTGAC AGCCCACCACGAGATGGGCCACATCCAGTACGATATGGCCTAC GCCGCTCAGCCCTTCCTGCTGAGAAATGGCGCCAATGAGGGCT TCCACGAAGCCGTGGGAGAGATCATGAGCCTGTCTGCCGCCAC ACCTAAGCACCTGAAGTCTATCGGACTGCTGAGCCCCGACTTC CAAGAGGACAACGAGACAGAGATCAACTTCCTGCTCAAGCAGG CCCTGACCATCGTGGGCACACTGCCCTTTACCTACATGCTGGA AAAGTGGCGGTGGATGGTCTTTAAGGGCGAGATCCCCAAGGAC CAGTGGATGAAGAAATGGTGGGAGATGAAGCGCGAGATCGTGG GCGTTGTGGAACCTGTGCCTCACGACGAGACATACTGCGATCC TGCCAGCCTGTTTCACGTGTCCAACGACTACTCCTTCATCCGG TACTACACCCGGACACTGTACCAGTTCAGTTTCAAGAGGCTC TGTGCCAGGCCGCCAAGCACGAAGGACCTCTGCACAAGTGCGA CATCAGCAACTCTACAGAGGCCGGACAGAACTGTTCAACATG CTGCGGCTGGGCAAGAGCGAGCCTTGGACACTGGCTCTGGAAA ATGTCGTGGGCGCCAAGAATATGAACGTGCGGCCACTGCTGAA CTACTTCGAGCCCCGTTCACCTGGCTGAAGGACCAGAACAAAG AACAGCTTCGTGCGCTGGTCCACCGATTGGAGCCCTTACGCCG ACCAGAGCATCAAAGTGCGGATCAGCCTGAAAAGCGCCCTGGG CGATAAGGCCTATGAGTGGAACGACAATGAGATGTACCTGTTT CGGTCCAGCGTGGCCTATGCTATGCGGCAGTACTTTCTGAAAG TCAAGAACCAGATGATCCTGTTGCGCGAAGAGGATGTGCGCGT GGCCAACCTGAAGCCTCGGATCAGCTTCAACTTCTTCGTGACT GCCCCAAGAACGTGTCCGACATCATCCCAGAACCGAGGTGG AAAAGGCCATCAGAATGAGCAGAAGCCGGATCAACGACGCCTT CCGGCTGAACGACAACCTCCCTGGAATTCCTGGGCATTACGCC ACACTGGGCCCTCCAAATCAGCCTCCTGTGTCCTAAATAGTGA GTCGTATTAACGTACCAACAAGTGTGACCGAAAGGTAAGATGA CTTG CATCTTACCTTTTCGGTCACACT TTTATCTTAGAGGCATAT CCCTACGTACCAACAAGAGGTGATGAAGTCAGACAAA ACTTGT TTGTCTGACTTCATCACCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTA CGTACCAACAAGCA ACTGAGGGAGCCTTGA ATACTTG ATTCAA GGCTCCCTCAGTTGC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATC TTAGAGGCATATCCCT
47 от 5' к 3': B19-1 смысловая цепь мРНК 106,	Соединение B19	GCCACCATGTCTAGCAGCTCTTGGCTGCTGCTGTCTCTGGTGG CTGTGACAGCCGCTCAGAGCACCATTGAGGAACAGGCCAAGAC CTTCCTGGACAAGTTCACCACGAGGCCGAGGACCTGTTCTAC CAGTCTAGCCTGGCCAGCTGGAACACCAACCAACATCACCG AAGAGAACGTGCAGAACATGAACAACGCCGGCGACAAGTGAG CGCCTTCCTGAAAGAGCAGAGCACACTGGCCCAGATGTACCT

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
антисмыслов ая 136; B19-2 смысловая цепь миРНК 107, антисмыслов ая 137; B19-3 смысловая цепь миРНК 108, антисмыслов ая 138		CTGCAAGAGATCCAGAACCTGACCGTGAAGCTCCAGCTGCAGG CCCTCCAGCAGAATGGAAGCTCTGTGCTGAGCGAGGACAAGAG CAAGCGGCTGAACACCATCCTGAATACCATGAGCACCATCTAC AGCACCGGCAAAGTGTGCAACCCCGACAATCCCCAAGAGTGCC TGCTGCTGGAACCCGGCCTGAATGAGATCATGGCCAACAGCCT GGACTACAACGAGAGACTGTGGGCCTGGGAGTCTTGAGAAAGC GAAGTGGGAAAGCAGCTGCGGCCCTGTACGAGGAATACGTGG TGCTGAAGAACGAGATGGCCAGAGCCAACCACTACGAGGACTA CGGCGACTATTGGAGAGGCGACTACGAAGTGAATGGCGTGGAC GGCTACGACTACAGCAGAGGCCAGCTGATCGAGGACGTGGAAC ACACCTTCGAGGAAATCAAGCCTCTGTACGAGCATCTGCACGC CTACGTGCGGGCCAAGCTGATGAATGCTTACCCCAGCTACATC AGCCCCATCGGCTGTCTGCCTGCTCATCTGCTGGGAGACATGT GGGGCAGATTCTGGACCAACCTGTACAGCCTGACAGTGCCCTT CGGCCAGAAACCTAACATCGACGTGACCGACGCCATGGTGGAT CAGGCTTGCGGATGCCCAGCGGATCTTCAAAGAGGCCGAGAAGT TCTTCGTGTCCGTGGGCCTGCCTAATATGACCCAAGGCTTCTG GGAGAACTCCATGCTGACAGACCCCGGCAATGTGCAGAAAGCC GTGTGTCATCCTACCGCCTGGGATCTCGGCAAGGGCGACTTCA GAATCCTGATGTGCACCAAAGTGACGATGGACGACTTCCTGAC AGCCCACCACGAGATGGGCCACATCCAGTACGATATGGCCTAC GCCGCTCAGCCCTTCCTGCTGAGAAATGGCGCCAATGAGGGCT TCCACGAAGCCGTGGGAGAGATCATGAGCCTGTCTGCCGCCAC ACCTAAGCACCTGAAGTCTATCGGACTGCTGAGCCCCGACTTC CAAGAGGACAACGAGACAGAGATCAACTTCCTGCTCAAGCAGG CCCTGACCATCGTGGGCACACTGCCCTTTACCTACATGCTGGA AAAGTGGCGGTGGATGGTCTTTAAGGGCGAGATCCCCAAGGAC CAGTGGATGAAGAAATGGTGGGAGATGAAGCGCGAGATCGTGG GCGTTGTGGAACCTGTGCCTCACGACGAGACATACTGCGATCC TGCCAGCCTGTTTCACGTGTCCAACGACTACTCCTTCATCCGG TACTACACCCGGACACTGTACCAGTTCCAGTTTCAAGAGGCTC TGTGCCAGGCCGCCAAGCACGAAGGACCTCTGCACAAGTGCGA CATCAGCAACTCTACAGAGGCCGGACAGAACTGTTCAACATG CTGCGGCTGGGCAAGAGCGAGCCTTGACACTGGCTCTGGAAA ATGTCGTGGGCGCCAAGAATATGAACGTGCGGCCACTGCTGAA CTACTTCGAGCCCCGTTCACCTGGCTGAAGGACCAGAACAAAG AACAGCTTCGTGCGCTGGTCCACCGATTGGAGCCCTTACGCCG ACCAGAGCATCAAAGTGCGGATCAGCCTGAAAAGCGCCCTGGG CGATAAGGCCTATGAGTGGAACGACAATGAGATGTACCTGTTT CGGTCCAGCGTGGCCTATGCTATGCGGCAGTACTTTCTGAAAG TCAAGAACCAGATGATCCTGTTGCGGAAGAGGATGTGCGCGT GGCCAACCTGAAGCCTCGGATCAGCTTCAACTTCTTCGTGACT GCCCCAAGAACGTGTCCGACATCATCCCAGAACCGAGGTGG AAAAGGCCATCAGAATGAGCAGAAGCCGGATCAACGACGCCTT CCGGCTGAACGACAACCTCCCTGGAATTCCTGGGCATTACGCC ACACTGGGCCCTCCAAATCAGCCTCCTGTGTCCTAAATAGTGA GTCGTATTAACGTACCAACAAGTTGCTGATTATTCTGTCTCTAA CTTG TAGGACAGAATAATCAGCAACTTTATCTTAGAGGCATAT CCCTACGTACCAACAAGAGGTGATGAAGTCAGACAAA ACTTGT TTGTCTGACTTCATCACCTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTA CGTACCAACAAGCCGGTAGCACACCTTGTAATACTTGATTACA

SEQ ID NO	Соединение	Последовательность (от 5' к 3')
		AGGTGTGCTACCGGC TTTATCTTAGAGGCATATCCSTTTTATCTTAGAGGCATATCCST

Жирный шрифт = смысловая цепь миРНК

Жирный шрифт и курсивный шрифт = антисмысловая цепь миРНК

Подчеркнутый = сигнальный пептид

Курсивный шрифт = последовательность Козак

- 5 *Выделение жирным шрифтом внутри подчеркнутой последовательности указывает на модифицированный сигнальный пептид IFN-β.

[0502] Пример 6. Транскрипция *in vitro* противовирусных конструкций РНК и анализ результатов.

- 10 [0503] Транскрипцию *in vitro* на основе ПЦР проводили, применяя векторы рМХ, кодирующие Соединения В1 - В19, для получения мРНК. Матрицу для транскрипции получали с помощью ПЦР, применяя прямой и обратный праймеры, представленные в **Таблице 4**. Поли(А)-хвост кодировался матрицей, в результате чего образовывался
- 15 поли(А)-хвост длиной 120 п.о. (SEQ ID NO: 193). Оптимизации осуществляли при необходимости, чтобы добиться специфической амплификации, учитывая повторяющиеся последовательности фланкирующих миРНК участков. Оптимизации включали: 1) уменьшение количества векторной ДНК, 2) замену ДНК-полимеразы (полимераза Q5 hot start, New England Biolabs), 3) уменьшение времени денатурации (с 30 секунд до 10 секунд) и времени удлинения (с 45 секунд/т.п.н. до 10 секунд/т.п.н.) в каждом цикле ПЦР, 4)
- 20 увеличение времени отжига (с 10 секунд до 30 секунд) в каждом цикле ПЦР, и 5) увеличение времени заключительного удлинения (до 15 минут) в каждом цикле ПЦР. Кроме того, чтобы избежать неспецифического связывания праймеров, реакционную смесь для ПЦР готовили на льду, включая размораживание реагентов, и количество циклов ПЦР уменьшали до 25.
- 25 [0504] Для транскрипции *in vitro* РНК-полимеразу T7 (MEGAscript набор, Thermo Fisher Scientific) применяли при 37°C в течение 2 часов. Синтезированные РНК химически модифицировали 100% N1-метилпсевдо-UTP и котранскрипционно кэпировали аналогом кэп, встраивающимся в прямой ориентации (ARCA; [m₂^{7,3'-O}G(5')ppp(5')G]) по 5'-концу (Jena Bioscience). После транскрипции *in vitro* очищали мРНК на колонке, применяя набор
- 30 MEGAclean (Thermo Fisher Scientific), и осуществляли количественный анализ, применяя Nanophotometer-N60 (Implen).

- [0505] Применяя транскрипцию *in vitro*, получали Соединения В1 - В17 и исследовали на понижающую регуляцию целевой мРНК/белка и экспрессию интересующего гена/интересующего белка и сравнивали с моделями сверхэкспрессии, в которых
- 35 сверхэкспрессируется интересующий ген/интересующий белок.

[0506] Результаты анализировали, применяя GraphPad Prism 8 (Сан-Диего, США). Для оценки уровней белка с применением ELISA в стандарте или образце, среднее значение поглощения пустой пробы вычитали из среднего поглощения стандартов или образцов. Получали стандартную кривую и строили график методом нелинейной регрессии по четырем параметрам, в соответствии с протоколом производителя. Для того чтобы определить концентрацию белка в каждом образце, концентрацию каждого белка интерполировали по стандартной кривой. Конечную концентрацию белка в образце рассчитывали путем умножения на фактор разведения. Статистический анализ проводили, используя критерий Стьюдента. Процент положительных по GFP клеток рассчитывали, применяя инструмент SoftMax Pro. Относительный подсчет вирусной РНК с помощью количественной ПЦР анализировали, применяя критерии рандомизации с попарным фиксированным перераспределением, с помощью программного обеспечения REST 2009.

[0507] **Пример 7. Модель сверхэкспрессии IFN-бета в клетках A549.**

[0508] **Трансфекция *in vitro* клеток A549 соединениями, которые сверхэкспрессируют IFN-бета.**

[0509] Клетки A549 представляют собой обычные клетки альвеолярного типа II (АТII), происходящие из карциномы легкого человека. Поскольку смертность от COVID-19, главным образом, связана с респираторным заболеванием вследствие высокой экспрессии рецептора для проникновения вируса (ACE2) в клетках-хозяевах АТII, клетки A549 использовали для имитирования клинической ситуации. Клетки A549 (Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария, № в каталоге 6012804) поддерживали на модифицированной по способу Дульбекко среде Игла с высоким содержанием глюкозы (DMEM, Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария, № в каталоге D0822), дополненной 10 % ФБС (Thermofischer, Базель, Швейцария, № в каталоге 10500-064). Для того чтобы оценить экспрессию IFN-бета, клетки A549 высевали при плотности 10000 клеток/лунку в обычную ростовую среду за 24 часа до трансфекции. После этого клетки трансфицировали Соединениями В1 - 19 (0,3 - 0,6 микрограмм), применяя липофектамин 2000 (www.invitrogen.com), следуя инструкциям производителя. 100 мкл DMEM удаляли и в каждую лунку добавляли 50 мкл Opti-MEM (www.thermofisher.com), а затем 50 мкл комплекса мРНК и липофектамина 2000 в Opti-MEM. После 5 часов инкубации среду заменяли на свежую ростовую среду и планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5 % CO₂, с последующим количественным анализом IFN-бета с помощью ELISA (набор Human IFN-beta bioluminescent ELISA 2.0, код в каталоге: luex-hifnbv2, Invivogen).

[0510] **Пример 8. Модель стимуляции эндогенного IL-6 в клетках A549.**

[0511] **Трансфекция *in vitro* клеток A549 подавляющими IL-6 соединениями.**

[0512] Для эндогенной секреции IL-6 в клетках A549, клетки A549 стимулировали рекомбинантным IL1-бета человека (20 нг/мл; код в каталоге: rcyec-hil1b; Invivogen) и рекомбинантным TNF-альфа человека (20 нг/мл; код в каталоге: rсус-htnfa; Invivogen) и инкубировали в течение 120 минут. Индуцированная продукция IL-6 соответствует физиологическим условиям, наблюдаемым при COVID-19. После стимуляции 50 мкл среды удаляли и заменяли на трансфекционный комплекс, содержащий специфические конструкции мРНК (Соединения B1, B2, B15, B16 и B17), в комплексе с липофектамино 2000 в Opti-MEM и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим количественным анализом IL-6 с помощью ELISA (ThermoFisher Scientific, № в каталоге 88-7066-22). Подтверждали снижение IL-6 по сравнению с необработанными образцами. Для того чтобы проверить функциональное подавление IL-6, использовали репортерные клетки HEK-Blue™ IL-6, стабильно трансфицированные IL-6R и индуцируемым STAT3 репортерным геном SEAP (код в каталоге: hkb-hil6, Invivogen). В культуральном супернатанте стимулированных IL-6 образцов с обработкой или без измеряли биоактивный IL-6 человека, чтобы определить, что вследствие опосредованной мРНК интерференции культуральный супернатант с обработкой Соединениями B1, B2, B15, B16 и B17 содержит меньшее количество биоактивного IL-6 человека по сравнению с необработанным контролем. Кондиционированный клетками супернатант использовали для измерения количества IFN-бета с помощью ELISA (Human IFN-beta bioluminescent ELISA kit 2.0, код в каталоге: luex-hifnbv2, Invivogen).

[0513] Пример 9. Модель подавления эндогенного IL-6R в клетках THP-1.

[0514] Трансфекция *in vitro* клеток THP-1 подавляющими IL-6R соединениями.

[0515] Клетки A549 эндогенно не экспрессируют IL-6R, следовательно, клетки THP-1 использовали вследствие высокой эндогенной экспрессии в них указанного рецептора (54x, www.proteinatlas.org). Линию клеток моноцитарного лейкоза человека THP-1 (Sigma-Aldrich, № в каталоге 88081201) поддерживали в ростовой среде (RPMI 1640, дополненной с 10% ФБС и 2 mM глутамином). Клетки высевали при плотности 30000 клеток THP-1 в 96-луночный культуральный планшет за 72 часа до трансфекции и активировали 50 nM форбола-12-миристата-13-ацетата (PMA) (Sigma-Aldrich, № в каталоге P8139), разбавленного в ростовой среде. Клетки трансфицировали Соединениями B3 - B5 (300 - 1200 нг/лунку), применяя липофектамин 2000 (Thermo Fisher Scientific). 100 мкл DMEM удаляли из каждой лунки и заменяли на 50 мкл Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific) и 50 мкл комплекса мРНК и липофектамина 2000 в Opti-MEM. Через 5 часов среду заменяли на свежую ростовую среду, дополненную с 50 nM PMA, и планшеты инкубировали при 37°C

в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов. После инфицирования культуральный супернатант (ThermoFisher Scientific, № в каталоге BMS214) и клеточный лизат обрабатывали (LSBio, № в каталоге LS-F1001), чтобы определить количество IL-6R с помощью ELISA. Для того чтобы проверить функциональное подавление IL-6R, использовали репортерные клетки HEK-Blue™ IL-6, стабильно трансфицированные IL-6R и индуцируемым STAT3 репортерным геном SEAP (код в каталоге: hkb-hil6, Invivogen). Поскольку трансфекция Соединениями В3 - В5 приводит к опосредованному мРНК подавлению IL-6R в клетках HEK-Blue™, добавление рекомбинантного IL-6 человека (код в каталоге: rcyes-hil6, Invivogen) не активировало индуцируемый STAT-3 репортерный ген SEAP. Это эффективный функциональный анализ для проверки блокирования сигнального пути IL-6R. Кондиционированный клетками супернатант использовали для измерения количества IFN-бета с помощью ELISA (Human IFN-beta bioluminescent ELISA kit 2.0, код в каталоге: luex-hifnbv2, Invivogen).

[0516] Пример 10. Модель сверхэкспрессии ACE2 в клетках A549.

[0517] Трансфекция *in vitro* клеток A549 мРНК ACE2 и соединениями, подавляющими ACE2/сверхэкспрессирующими IFN-бета.

[0518] Модель сверхэкспрессии ACE2 использовали для оценки одновременной РНК-интерференции (РНКи) ACE2 и сверхэкспрессии IFN-бета с мРНК Соединений В6, В7, В15, В16 и В17 в клетках A549. Модель создали путем трансфекции мРНК ACE2 (из SEQ ID NO: 57). Каждый образец клеток котрансфицировали одной из мРНК Соединений В6, В7, В15, В16 и В17 (300 - 900 нг/лунку) и мРНК ACE2 (300 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим количественным анализом ACE2 (целевая мРНК для понижающей регуляции) и IFN-бета (интересующий ген для сверхэкспрессии) с помощью ELISA в культуральном супернатанте (Aviva Systems Biology, № в каталоге OKBB00649).

[0519] Пример 11. Модель сверхэкспрессии шиповидного белка SARS CoV-2 в клетках A549.

[0520] Трансфекция *in vitro* клеток A549 мРНК шиповидного белка SARS CoV-2 и соединениями, подавляющими шиповидный белок SARS CoV-2/сверхэкспрессирующими IFN-бета.

[0521] Модель сверхэкспрессии шиповидного (S) белка SARS CoV-2 использовали для оценки одновременной РНК-интерференции (РНКи) с шиповидным белком SARS CoV-2 и сверхэкспрессии IFN-бета с мРНК Соединений В8, В9, В11, В15, В16 и В17 в клетках A549. Модель создали путем трансфекции мРНК, кодирующей домен связывания с рецептором (RBD) шиповидного белка SARS CoV-2 (S-RBD, SEQ ID NO: 60). Каждый образец клеток

котрансфицировали одной из мРНК Соединений В8, В9, В11, В15, В16 и В17 (300 - 900 нг/лунку) и мРНК S-RBD (300 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов, с последующим количественным анализом S-RBD с помощью ELISA (Sino biological, № в каталоге KIT40591). Одновременно измеряли экспрессию IFN-бета в культуральном супернатанте с помощью ELISA (Human IFN-beta bioluminescent ELISA kit 2.0, код в каталоге: luex-hifnbv2, Invivogen).

[0522] Пример 12. Модель сверхэкспрессии нуклеокапсидного белка SARS CoV-2 в клетках A549.

[0523] Трансфекция *in vitro* клеток A549 мРНК нуклеокапсидного белка SARS CoV-2 и соединениями, подавляющими нуклеокапсидный белок SARS CoV-2/сверхэкспрессирующими IFN-бета.

[0524] Модель сверхэкспрессии шиповидного белка SARS CoV-2 использовали для оценки одновременного подавления РНКи нуклеокапсидного (N) белка SARS CoV-2 и сверхэкспрессии IFN-бета с мРНК Соединений В8 и В10 в клетках A549. Модель создали путем трансфекции мРНК, кодирующей полноразмерный домен, кодирующий белок N SARS CoV-2 (SEQ ID NO: 62), меченый по 3' eGFP. В отдельном дополнительном подходе белок N SARS CoV-2 сверхэкспрессировали с плазмиды (вектора pcDNA3+), тем самым предоставляя две независимые системы оценки эффекта подавления с помощью РНКи Соединениями В8 и В10. РНКи Соединениями В8 и В10, нацеленных на белок N SARS CoV-2, нарушала трансляцию и экспрессию eGFP.

[0525] Каждый образец клеток (трансфицированных мРНК клеток или клеток, несущих плазмиду) котрансфицировали одной из мРНК Соединений В8 и В10 (300 - 900 нг/лунку) и мРНК N SARS CoV-2 (300 нг/лунку).

[0526] После трансфекции клетки инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим количественным анализом белка N SARS CoV-2 с помощью ELISA (Sino biological, № в каталоге KIT40588). Одновременно измеряли экспрессию IFN-бета в культуральном супернатанте с помощью ELISA (Human IFN-beta bioluminescent ELISA kit 2.0, код в каталоге: luex-hifnbv2, Invivogen). Для того чтобы определить, приводит ли подавление РНКи Соединениями В8 и В10 к нарушению трансляции eGFP, нуклеокапсидные белки SARS CoV-2, меченые eGFP (в результате экспрессии как плазмиды, так и мРНК), исследовали под микроскопом на экспрессию eGFP, применяя многорежимный спектрофотометр для прочтения микропланшетов SpectraMax i3X (Molecular Devices). Рассчитывали процент положительных по eGFP клеток в обработанных и контрольных необработанных образцах.

[0527] Пример 13. Модель сверхэкспрессии Nsp1 SARS CoV-2 в клетках A549.

[0528] Транфекция *in vitro* клеток A549 мРНК неструктурного белка SARS CoV-2 и соединениями, подавляющими неструктурный белок SARS CoV-2/сверхэкспрессирующими IFN-бета.

5 **[0529]** Выравнивание геномных последовательностей SARS CoV-2 с SARS CoV и MERS-CoV на уровне РНК показало меньшую консервативность, чем при сравнении аминокислот. Анализ филогенетического дерева (модель генетических расстояний: Тамура-Ней; способ построения дерева: UPGMA) показал, что у MERS-CoV высокий уровень отличия последовательности РНК (>45%), тогда как у SARS CoV и SARS CoV-2
10 низкий уровень отличия (до 21%) (см. **Фиг. 11**). Авторы настоящего изобретения выравнивали SARS CoV с SARS CoV-2 отдельно и искали консервативные локусы минимум 20 п.о. для дизайна миРНК. Авторы настоящего изобретения обнаружили гомологию 47 п.о. рядом с началом генома вируса (235 – 281 п.о.), которую они использовали для дизайна миРНК (Соединения В8 и В14). МиРНК расположена в первом кодоне (ATG)
15 неструктурного белка 1 (Nsp1). Нацеливание на первый кодон (метионин; AUG) вирусного генома в идеальном случае приводит к огромному влиянию на репликацию вируса, так как следующие основания для метионина (AUG) расположен на расстоянии 84 аминокислот, чтобы инициировать альтернативную трансляцию.

[0530] Модель сверхэкспрессии Nsp1 SARS CoV-2 применяли для оценки одновременного
20 подавления Nsp1 SARS CoV-2 посредством РНКи и сверхэкспрессии IFN-бета с мРНК Соединений В8 и В14 в клетках A549.

[0531] Модель создали путем трансфекции мРНК, кодирующей частичный домен (первые 100 аминокислот) Nsp1 SARS CoV-2 (SEQ ID NO: 64), меченый по 3' eGFP. В отдельном дополнительном подходе Nsp1 SARS CoV-2 сверхэкспрессировали с плазмиды (вектор
25 pcDNA3+), таким образом предоставляя две независимые системы оценки эффекта подавления с помощью РНКи Соединениями В8 и В14. РНКи Соединениями В8 и В14, нацеленными на Nsp1 SARS CoV-2, нарушает трансляцию и экспрессию eGFP.

[0532] Каждый образец клеток (трансфицированных мРНК клеток или клеток, несущих плазмиду) котрансфицировали одной из мРНК Соединений В8 и В14 (300 - 900 нг/лунку),
30 и мРНК Nsp1 SARS CoV-2 (300 нг/лунку).

[0533] После трансфекции клетки инкубировали при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов. Для того чтобы определить, приводит ли подавление с помощью РНКи Соединениями В8 и В14 к нарушению трансляции eGFP, Nsp1 SARS CoV-2, меченый eGFP (в результате экспрессии как плазмиды, так и мРНК),
35 исследовали под микроскопом на экспрессию eGFP, применяя многорежимный

спектрофотометр для прочтения микропланшетов SpectraMax i3X (Molecular Devices). Рассчитывали процент положительных по eGFP клеток в обработанных и контрольных необработанных образцах. Одновременно, экспрессию IFN-бета измеряли с помощью ELISA в культуральном супернатанте (Human IFN-beta bioluminescent ELISA kit 2.0, код в каталоге: luex-hifnbv2, Invivogen). Для того чтобы определить, приводит ли подавление с помощью РНКи Соединениями В8 и В14 к нарушению трансляции eGFP, нуклеокапсидные белки SARS CoV-2, меченые eGFP (в результате экспрессии как плазмиды, так и мРНК), исследовали под микроскопом на экспрессию eGFP. Рассчитывали процент положительных по eGFP клеток в обработанных и контрольных необработанных образцах.

[0534] Пример 14. Дизайн миРНК Nsp12-Nsp13, нацеленных на мРНК SARS CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV, и модель сверхэкспрессии Nsp12-Nsp13 в клетках A549

[0535] Дизайн миРНК Nsp12-Nsp13, нацеленных на мРНК SARS CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV.

[0536] Для дизайна миРНК, которые нацелены на все три SARS CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV, авторы настоящего изобретения идентифицировали настолько короткие миРНК, как имеющие длину 17 п.о., допускающие до 1 несовпадения между последовательностями. Используя этот нестрогий подход авторы настоящего изобретения разработали одну миРНК длиной 17 п.о. (между 14299 – 14318, относительно генома SARS CoV-2) и две дополнительные миРНК, каждая из которых допускает несовпадение одной п.о. между тремя геномными последовательностями (15091 – 15107 и 17830 – 17849, относительно генома SARS CoV-2), объединив их в конструкцию со сверхэкспрессией IFN-бета.

[0537] Модель сверхэкспрессии Nsp12-13 SARS CoV-2 использовали для оценки одновременного подавления с помощью РНКи Nsp12-13 SARS CoV-2 и сверхэкспрессии IFN-бета с мРНК Соединений В12 и В13 в клетках A549. Модель создали путем трансфекции мРНК, кодирующей некодирующий домен NSP12 и NSP13 (14202 - 17951 п.о.; 3749 п.о.) генома SARS CoV-2 (SEQ ID NO: 67), меченый по 3' eGFP. Каждый образец клеток (трансфицированных мРНК клеток или клеток, несущих плазмиду) котрансфицировали одной из мРНК Соединений В12 и В13 (300 - 900 нг/лунку) и частью геномной РНК NSP-12 и NSP-13 SARS CoV-2 (300 нг/лунку).

[0538] После трансфекции клетки инкубировали при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим анализом на основе Taqman-кПЦР, чтобы оценить деградацию вирусной РНК по сравнению с нетрансфицированным контролем. Одновременно измеряли экспрессию IFN-бета в культуральном супернатанте с

помощью ELISA (Human IFN-beta bioluminescent ELISA kit 2.0, код в каталоге: luex-hifnbv2, Invivogen).

[0539] Пример 15. Модель сверхэкспрессии растворимого рецептора ACE2 в клетках A549.

5 [0540] Трансфекция *in vitro* клеток A549 соединениями, сверхэкспрессирующими с растворимый рецептор ACE2.

[0541] Клетки A549 представляют собой обычные клетки альвеолярного типа II (АТII), происходящие из карциномы легкого человека. Поскольку смертность от COVID-19, главным образом, связана с респираторным заболеванием вследствие высокой экспрессии

10 рецептора проникновения вируса (ACE2) в клетках-хозяевах АТII, клетки A549 использовали для имитирования клинической ситуации. Клетки A549 (Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария, № в каталоге 6012804) поддерживали на модифицированной по способу Дульбекко среде Игла с высоким содержанием глюкозы (DMEM, Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария, № в каталоге D0822), дополненной 10 % ФБС (ThermoFischer, Базель,

15 Швейцария, № в каталоге 10500-064). Для того чтобы оценить экспрессию растворимого рецептора ACE2, клетки A549 высевали при плотности 10000 клеток/лунку в обычную ростовую среду за 24 часа до трансфекции. После этого клетки трансфицировали Соединениями В18 и В19 (0,3 - 0,6 микрограмм), применяя липофектамин 2000 (www.invitrogen.com), следуя инструкциям производителя. 100 мкл DMEM удаляли и

20 добавляли в каждую лунку 50 мкл Opti-MEM (www.thermofisher.com), а затем 50 мкл комплекса мРНК и липофектамина 2000 в Opti-MEM. После 5 часов инкубации среду заменяли на свежую ростовую среду и инкубировали планшеты в течение 24 часов при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, с последующим количественным анализом ACE2 с помощью ELISA (Aviva Systems Biology, № в каталоге ОКВВ00649).

25 Противовирусную активность Соединения В18 и Соединения В19 исследовали в Примерах 11 - 13.

[0542] Пример 16. Дополнительные конструкции.

[0543] Дизайн, последовательность и синтез конструкций.

[0544] Подробности дизайна и синтеза конструкций описаны в **Примере 1. В Таблице 8**

30 сведены дополнительные соединения, используемые в примерах в настоящем описании, с соответствующими мишенями миРНК для снижения экспрессии белка и белковыми мишенями для повышения экспрессии белка. Последовательности конструкций А9 - А15 представлены в **Таблице 9** и аннотированы, как указано в таблице ниже. Все уридины в Соединениях А9 - А15, используемых в примерах, описанных в данной заявке, были

35 модифицированы на N¹-метилпсевдоуридин. Для каждого соединения положение

последовательности миРНК указано относительно интересующего гена. Например, «5'-положение миРНК» указывает на то, что последовательности миРНК расположены против хода транскрипции или с 5'-стороны от интересующего гена в соединении. И наоборот, «3'-положение миРНК» указывает на то, что последовательности миРНК расположены по

5 ходу транскрипции или с 3'-стороны от интересующего гена в соединении.

Последовательности плазмид конструкций А9 - А15 представлены в **Таблице 10**.

Таблица 8. Краткое описание соединений А9 - А15.

№ Соединения	Мишень миРНК	Положение миРНК	Кол-во миРНК	Белковая мишень (интересующий ген)	Показание
A9	TNF-альфа	5'	3	IL-4	Псориаз
A10	TNF-альфа	3'	3	IL-4	Псориаз
A11	ALK2	3'	3	IGF-1	ПОФ
A12	SOD1	5'	3	IGF-1	БАС
A13	SOD1	5'	3	EPO	БАС
A14	IL-1-бета	5'	3	IGF-1	ОА, БМПД
A15	IL-1-бета	3'	3	IGF-1	ОА, БМПД

ПОФ: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; БАС: боковой амиотрофический склероз; ОА: остеоартрит; БМПД: болезнь межпозвоночных дисков

10

Таблица 9. Последовательности Соединений А9 - А15.

SEQ ID NO:	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
152 от 5' к 3': А9-1 смысловая цепь миРНК 87, антисмыслов ая 117; А9-2 смысловая цепь миРНК 88, антисмыслов ая 118; А9-3 смысловая цепь миРНК 89, антисмыслов ая 119	Соединение А9	АТАГТГАГТСГТАТТААСГТАССААСААGGCGTGGAGCTGAGAGATAAA СТТГТТАТСТСТСAGCTCCACGCCТТТАТСТТАГАГГКАТАТСССТАСГ ТАССААСААGGGCCTGTACCTCATCTACTТТГАAGTAGATGAGGTACA GGCCCTТТТАТСТТАГАГГКАТАТСССТАСГТАССААСААGGTATGAGCC CATCTATCTACTТТГАAGATAGATGGGCTCATACCTТТТАТСТТАГАГГКАТ АТСССТGCCACCATGGGACTGACATCTCAACTGCTGCCTCCACTGTTCT ТТСТГСТGGCCTGCGCCGGCAАТТТТГТGCACGGCCACAAGTGCGACAT CACCTGCAAGAGATCATCAAGACCCTGAACAGCCTGACCGAGCAGAAA ACCCTGTGCACCGAGCTGACCGTGACCGATATCTTTGCCGCCAGCAAGA ACACAACCGAGAAAGAGACATTCTGCAGAGCCGCCACCGTGCTGAGACA GTTCTACAGCCACCACGAGAAGGACACCAGATGCCTGGGAGCTACAGCC CAGCAGTTCCACAGACACAAGCAGCTGATCCGGTTCCCTGAAGCGGCTGG ACAGAAATCTGTGGGACTCGCCGGCCTGAATAGCTGCCCTGTGAAAGA GGCCAACCACTTACCCTGGAAAАСТТCCTGGAACGGCTGAAAACCATC ATGCGCGAGAAGTACAGCAAGTGCAGCAGCTGATTTATCTTAGAGGCAT ATCCCT
153 от 5' к 3': А10-1 смысловая цепь миРНК 87,	Соединение А10	GCCACCATGGGACTGACATCTCAACTGCTGCCTCCACTGTTCTTTCTGC TGGCCTGCGCCGGCAАТТТТГТGCACGGCCACAAGTGCGACATCACCT GCAAGAGATCATCAAGACCCTGAACAGCCTGACCGAGCAGAAAACCCTG TGCACCGAGCTGACCGTGACCGATATCTTTGCCGCCAGCAAGAACACAA CCGAGAAAGAGACATTCTGCAGAGCCGCCACCGTGCTGAGACAGTTCTA CAGCCACCACGAGAAGGACACCAGATGCCTGGGAGCTACAGCCCAGCAG TTCCACAGACACAAGCAGCTGATCCGGTTCCCTGAAGCGGCTGGACAGAA ATCTGTGGGACTCGCCGGCCTGAATAGCTGCCCTGTGAAAGAGGCCAA

SEQ ID NO:	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
антисмыслов ая 117; A10-2 смысловая цепь миРНК 88, антисмыслов ая 118; A10-3 смысловая цепь миРНК 89, антисмыслов ая 119		CCAGTCTACCCTGGAAAACCTTCCTGGAACGGCTGAAAACCATCATGCGC GAGAAGTACAGCAAGTGCAGCAGCTGAATAGTGAGTCGTATTAACGTAC CAACAAGGCGTGGAGCTGAGAGATAAACTTG TTATCTCTCAGCTCCACG CC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGGCCTGTACCTC ATCTACTACTTGAGTAGATGAGGTACAGGCCCTTTATCTTAGAGGCATA TCCCTACGTACCAACAAGGTATGAGCCCATCTATCTACTTG AGATAGAT GGGCTCATACCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCAT ATCCCT
154 от 5' к 3': A11-1 смысловая цепь миРНК 140, антисмыслов ая 146; A11-2 смысловая цепь миРНК 141, антисмыслов ая 147; A11-3 смысловая цепь миРНК 142, антисмыслов ая 148	Соединение A11	<u>GCCACCATGACCATCCTGTTTCTGACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCT</u> <u>GCATGAAGGCCGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTA</u> <u>TCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCT</u> <u>GAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTG</u> <u>GCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTC</u> <u>TAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGC</u> <u>TGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCA</u> <u>AGAGCGCCTAAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGGCCTCATTA</u> TTCTCTCTACTTGAGAGAGAATAATGAGGCC TTTATCTTAGAGGCATAT CCCTACGTACCAACAAG TGTTTCGAGTATGTCTTACTTGAAAGACATACT GCGAACACTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGCCTGCC TGCTGGGAGTTACTTGAAC TCCCAGCAGGCAGGC TTTATCTTAGAGGCA TATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT
155 от 5' к 3': A12-1 смысловая цепь миРНК 143, антисмыслов ая 149; A12-2 смысловая цепь миРНК 144, антисмыслов ая 150; A12-3 смысловая цепь миРНК 145, антисмыслов ая 151	Соединение A12	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAG GAAGGAAAGTAATGGACCAGT ACTTG ACTGGTCCATTACTTTCCCTTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTA CGTACCAACAAG GTCCCTCACTTTAATCCTCTA ACTTG TAGAGGATTAAA GTGAGGACCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGAGAC TTGGGCAATGTGACTACTTGAGTCACATTGCCCAAGTCTCCTTTATCTT AGAGGCATATCCCTGCCACCATGGGCAAGATTAGCAGCCTGCCTACACA GCTGTTCAAGTGCTGCTTCTGCGACTTCCTGAAAGTGAAGATGCACACC ATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTA CCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGT GGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAG CCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCG TGGACGAGTGCTGTTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTA TTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCA TATCCCT
156 от 5' к 3': A13-1 смысловая цепь миРНК 143, антисмыслов ая 149; A13-2	Соединение A13	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAG GAAGGAAAGTAATGGACCAGT ACTTG ACTGGTCCATTACTTTCCCTTC TTTATCTTAGAGGCATATCCCTA CGTACCAACAAG GTCCCTCACTTTAATCCTCTA ACTTG TAGAGGATTAAA GTGAGGACCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGAGAC TTGGGCAATGTGACTACTTGAGTCACATTGCCCAAGTCTCCTTTATCTT AGAGGCATATCCCTGCCACCATGGGAGTGCATGAATGTCTGCTTGGCT <u>GTGGCTGCTGCTGAGCCTGCTGTCTCTGCCTCTGGGACTGCCTGTTCTT</u> <u>GGAGCCCTCCTAGACTGATCTGCGACAGCAGAGTGCTGGAAAGATACC</u> <u>TGCTGGAAGCCAAAGAGGCCGAGAACATCACCACAGGCTGTGCCGAGCA</u>

SEQ ID NO:	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
смысловая цепь миРНК 144, антисмысловая 150; A13-3 смысловая цепь миРНК 145, антисмысловая 151		CTGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTGCCTGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCTGGAAGCGGATGGAAGTGGGCCAGCAGGCTGTGGAAGTTTGGCAAGGACTGGCCCTGCTGAGCGAAGCTGTTCTGAGAGGACAGGCTCTGCTGGTCAACAGCTCTCAGCCTTGGGAACCTCTGCAACTGCACGTGGACAAGGCCGTGTCTGGCCTGAGAAGCCTGACCACACTGCTGAGAGCACTGGGAGCCCAGAAAGAGGCCATCTCTCCACCTGATGCTGCCTCTGCTGCCCCCTCTGAGAACCATCACCGCCGACACCTTCAGAAAGCTGTTCCGGGTGTACAGCAACTTCCTGCGGGGCAAGCTGAAGCTGTACACAGGCGAGGCTTGCAGAACCGCGACAGATAATTTATCTTAGAGGCATATCCCT
157 от 5' к 3': A14-1 смысловая цепь миРНК 84, антисмысловая 114; A14-2 смысловая цепь миРНК 85, антисмысловая 115; A14-3 смысловая цепь миРНК 86, антисмысловая 116	Соединение A14	ATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGAAAGATGATAAGCCCCACTCTACTTG AGAGTGGGCTTATCATCTTTCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGATGAT GACATCACCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGATGAT AAGCCCCACTCT AACCTTG TAGAGTGGGCTTATCATCT TTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGGGCAAGATTAGCAGCCTGCCTACACAGCTGTTCAAGTGCTGCTTCTGCGACTTCCTGAAAGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAAGTGGTGGACGCCGTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCCCACAGGCTACGGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGTTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCATATCCCT
158 от 5' к 3': A15-1 смысловая цепь миРНК 84, антисмысловая 114; A15-2 смысловая цепь миРНК 85, антисмысловая 115; A15-3 смысловая цепь миРНК 86, антисмысловая 116	Соединение A15	<u>GCCACCATGGGCAAGATTAGCAGCCTGCCTACACAGCTGTTCAAGTGCTGCTTCTGCGACTTCCTGAAAGTGAAGATGCACACCATGAGCAGGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAAGTGGTGGACGCCCTGCAGTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGTTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGAAAGATGATAAGCCCCACTCTACTTGAGAGTGGGCTTATCATCTTTCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGATGATGTCTGGTCCATATGAACCTTGTCATATGGACCAGACATCACCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGATGATAAGCCCCACTCTAACCTTGTAGAGTGGGCTTATCATCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCT</u>

Жирный шрифт = смысловая цепь миРНК

Жирный шрифт и курсивный шрифт = антисмысловая цепь миРНК

Подчеркнутый = сигнальный пептид

Курсивный шрифт = последовательность Козак

5

Таблица 10. Последовательности плазмид для Соединений A9 - A15

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
160	Соединение A9 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAATTCGCGTTAAATTTTGTAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		GCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGC GG G C C T C T T C G C T A T T A C G C C A G C T G G C G A A A G G G G G A T G T G C T G C A A G G C G A T T A A G T T G G G T A A C G C C A G G G T T T T C C C A G T C A C G A C G T T G T A A A A C G A C G G C C A G T G A G C G C G A C G T A A T A C G A C T C A C T A T A G G G C G A A T T G G C G G A A G G C C G T C A A G G C C G C A T <u>A T A G T G A G T C G T A T T A A C G T A C C</u> <u>A A C A A G G C G T G G A G C T G A G A G A T A A A C T T G T T A T C T C T C A G C T C C A C G C</u> <u>C T T T A T C T T A G A G G C A T A T C C C T A C G T A C C A A C A A G G G C C T G T A C C T C A</u> <u>T C T A C T A C T T G A G T A G A T G A G G T A C A G G C C C T T T A T C T T A G A G G C A T A T</u> <u>C C C T A C G T A C C A A C A A G G T A T G A G C C C A T C T A T C T A C T T G A G A T A G A T G</u> <u>G G C T C A T A C C T T T A T C T T A G A G G C A T A T C C C T G C C A C C A T G G G A C T G A C</u> <u>A T C T C A A C T G C T G C C T C C A C T G T T C T T T C T G C T G G C C T G C G C C G G C A A T</u> <u>T T T G T G C A C G G C C A C A A G T G C G A C A T C A C C C T G C A A G A G A T C A T C A A G A</u> <u>C C C T G A A C A G C C T G A C C G A G C A G A A A C C C T G T G C A C C G A G C T G A C C G T</u> <u>G A C C G A T A T C T T T G C C G C C A G C A A G A A C A C A C C G A G A A G A G A C A T T C</u> <u>T G C A G A G C C G C C A C C G T G C T G A G A C A G T T C T A C A G C C A C C A C G A G A A G G</u> <u>A C A C C A G A T G C C T G G G A G C T A C A G C C C A G C A G T T C C A C A G A C A C A A G C A</u> <u>G C T G A T C C G G T T C C T G A A G C G G C T G G A C A G A A A T C T G T G G G G A C T C G C C</u> <u>G G C C T G A A T A G C T G C C C T G T G A A A G A G G C C A A C C A G T C T A C C C T G G A A A</u> <u>A C T T C C T G G A A C G G C T G A A A A C C A T C A T G C G C G A G A A G T A C A G C A A G T G</u> <u>C A G C A G C T G A T T T A T C T T A G A G G C A T A T C C C T</u> C T G G G C C T C A T G G G C C T T C C G C T C A C T G C C C G C T T T C C A G T C G G G A A A C C T G T C G T G C C A G C T G C A T T A A C A T G G T C A T A G C T G T T T C C T T G C G T A T T G G G C G C T C T C C G C T T C C T C G C T C A C T G A C T C G C T G C G C T C G G T C G T T C G G G T A A A G C C T G G G G T G C C T A A T G A G C A A A A G G C C A G C A A A A G G C C A G G A A C C G T A A A A A G G C C G C G T T G C T G G C G T T T T T C C A T A G G C T C C G C C C C C T G A C G A G C A T C A C A A A A A T C G A C G C T C A A G T C A G A G G T G G C G A A A C C C G A C A G C A T A T A A A A A C C A G G C G T T T C C C C T G G A A G C T C C C T C G T G C G C T C T C C T G T T C C G A C C C T G C C G C T T A C C G G A T A C C T G T C C G C C T T T C T C C C T T C G G G A A G C G T G G C G C T T T C T C A T A G C T C A C G C T G T A G G T A T C T C A G T T C G G T G T A G G T C G T T C G C T C C A A G C T G G G C T G T G T G C A C G A A C C C C C G T T C A G C C C G A C C G C T G C G C C T T A T C C G G T A A C T A T C G T C T T G A G T C C A A C C C G G T A A G A C A C G A C T T A T C G C C A C T G G C A G C A G C C A C T G G T A A C A G G A T T A G C A G A G C G A G G T A T G T A G G C G G T G C T A C A G A G T T C T T G A A G T G G T G G C C T A A C T A C G G C T A C A C T A G A A G A A C A G T A T T T G G T A T C T G C G C T C T G C T G A A G C C A G T T A C C T T C G G A A A A G A G T T G G T A G C T C T T G A T C C G G C A A C A A A C C A C C G C T G G T A G C G G T G G T T T T T T G T T T G C A A G C A G C A G A T T A C G C G C A G A A A A A A A G G A T C T C A A G A A G A T C C T T T G A T C T T T T C T A C G G G G T C T G A C G C T C A G T G G A A C G A A A A C T C A C G T T A A G G G A T T T T G G T C A T G A G A T T A T C A A A A A G G A T C T T C A C C T A G A T C C T T T T A A A T T A A A A T G A A G T T T T A A A T C A A T C T A A A G T A T A T A T G A G T A A A C T T G G T C T G A C A G T T A C C A A T G C T T A A T C A G T G A G G C A C C T A T C T C A G C G A T C T G T C T A T T T C G T T C A T C C A T A G T T G C C T G A C T C C C C G T C G T G T A G A T A A C T A C G A T A C G G G A G G G C T T A C C A T C T G G C C C C A G T G C T G C A A T G A T A C C G C G A G A A C C G C T C A C C G G C T C C A G A T T T A T C A G C A A T A A A C C A G C C A G C C G G A A G G G C G A G C G C A G A A G T G G T C C T G C A A C T T T A T C C G C C T C C A T C C A G T C T A T T A A T T G T T G C C G G G A A G C T A G A G T A A G T A G T T C G C C A G T T A A T A G T T T G C G C A A C G T T G T T G C C A T T G C T A C A G G C A T C G T G G T G T C A C G C T C G T C G T T T G G T A T G G C T T C A T T C A G C T C C G G T T C C C A A C G A T C A A G G C G A G T T A C A T G A T C C C C C A T G T T G T G C A A A A A G C G G T T A G C T C C T T C G G T C C T C C G A T C G T T G T C A G A A G T A A G T T G G C C G C A G T G T T A T C A C T C A T G G T T A T G G C A G C A C T G C A T A A T T C T C T T A C T G T C A T G C C A T C C G T A A G A T G C T T T T C T G T G A C T G G T G A G T A C T C A A C C A A G T C A T T C T G A G A A T A G T G T A T G C G G C G A C C G A G T T G C T C T T G C C C G G C G T C A A T A C G G G A T A A T A C C G C G C C A C A T A G C A G A A C T T T A A A A G T G C T C A T C A T T G G A A A C G T T C T T C G G G G C G A A A A C T C T C A A G G A T C T T A C C G C T G T T G A G A T C C A G T T C G A T G T A A C C C A C T C G T G C A C C C A A C T G A T C T T C A G C A T C T T T T A C T T T C A C C A G C G T T T C T G G G T G A G C A A A A A C A G G A A G G C A A A A T G C C G C A A A A A G G G A A T A A G G G C G A C A C G G A A A T G T T G A A T A C T C A T A C T C T T C C T T T T C A A T A T T A T T G A A G C A T T T A T C A G G G T T A T T G T C T A T G A G C G G A T A C A T A T T T G A A T G T A T T T A G A A A A A T A A C A A A T A G G G G T T C C G C G C A C A T T T C C C C G A A A A G T G C C A C
161	Соединение A10 в pMA-RQ	C T A A A T T G T A A G C G T T A A T A T T T T G T T A A A A T T C G C G T T A A A T T T T T G T T A A A T C A G C T C A T T T T T T A A C C A A T A G G C C G A A A T C G G C A A A A T C C C T T

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
162	Соединение A11 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGC AAAATCCCTT ATAAATCAAAAGATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATT CAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCAT <u>GCCACCATGACCATCTGTTTCT</u> <u>GACAATGGTCATCAGCTACTTCGGCTGCATGAAGGCCGTGAAGATGCAC</u> <u>ACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCT</u> <u>TTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACT</u> <u>GGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAAC</u> <u>AAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAA</u> <u>TCGTGGACGAGTGCTGCTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAAT</u> <u>GTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCTAAATAGTGAGTCGT</u> <u>ATTAACGTACCAACAAGGCCTCATTATTCTCTCTACTTGAGAGAGAATA</u> <u>ATGAGGCCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGTGTTCCG</u> <u>CAGTATGTCTTACTTGAAGACATACTGCGAACACTTTATCTTAGAGGCA</u> <u>TATCCCTACGTACCAACAAGCCTGCCTGCTG</u>GGGAGTTACTTGAACCTCCC AGCAGGCAGGCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCAT ATCCCTCTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCG GGAAACCTGTCTGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTG CGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGT CGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGG CCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCG CCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTTGGCGA AACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCC TCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGC CTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGG TATCTCAGTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACG AACCCCCCGTT CAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCT TGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACT GGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCT TGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTAT CTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCT TGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCA AGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGAT CTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTAAAGGG ATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAA ATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTG GTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATC TGTCTATTTCTGTT CATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAA CTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTCAATGATACC GCGAGAACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACGACCA GCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCA TCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCCGCCAGT TAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCA CGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAA GGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTT CGGTCTCCGATCGTTGT CAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTC ATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGT CATGCCATCCGTAA GATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATA GTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAAT ACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTT CTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTC GATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTC ACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAA AGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTT TCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATAC ATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACAT TTCCCCGAAAAGTGCCAC

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
163	Соединение A12 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAGAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATATAGTGAGTCGTATTAACGTACC AACAAGAAGGAAAGTAATGGACCAGTACTTGACTGGTCCATTACTTTCC TTCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGTCCCTCACTTT AATCCTCTAACTTGTAGAGGATTAAAGTGAGGACCTTTATCTTAGAGGC ATATCCCTACGTACCAACAAGGAGACTTGGGCAATGTGACTACTTGAGT CACATTGCCCAAGTCTCCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATG GGCAAGATTAGCAGCCTGCCTACACAGCTGTTCAAGTGCTGCTTCTGCG ACTTCCTGAAAGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTA TCTGGCCCTGTGCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCT GAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTG GCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTC TAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGTTTCAGAAAGC TGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCTCTGAAGCCTGCCA AGAGCGCCTAATTTATCTTAGAGGCATATCCCTCTGGGCCTCATGGGCC TTCCGCTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGCTGCCAGCTGC ATTAACATGGTCATAGCTGTTTCTTGCCTATTGGGCGCTCTCCGCTTC CTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGGTAAAGCCTGGGGTG CCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAGGCCGC GTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCAATACAAAA AATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGAT ACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGAC CCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTG GCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGTGTAGGTGCG TTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTACGCCCAGCCG CTGCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGTTAAGACAC GACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGA GGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGG CTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTT ACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACCACCG CTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAA AAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCT CAGTGGAACGAAAACCTCACGTAAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAA AAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATC AATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTA ATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTACATCCATAG TTGCCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACC ATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGAACCACGCTCACC GGCT CCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAA GTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCG GGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGC GCAACGTTGTT GCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTGGTATGGCTT CATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCAT GTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGT CAGA AGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGTTTATGGCAGCACTGCATA ATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGA GTA CTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGATGCGGCGACCGAGTTGC TCTTGGCCCGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTT TAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAG GATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGACCCC AACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAA AAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAA ATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTAT CAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAA ATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
164	Соединение A13 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAATTCGCGTTAAATTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGC AAAATCCCTT ATAAATCAAAAGATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATT CAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCAT <u>ATAGTGAGTCGTATTAACGTACC</u> <u>AACAAGAAGGAAAGTAATGGACCAGTACTTGACTGGTCCATTACTTTCC</u> <u>TTCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGTCCTCACTTT</u> <u>AATCCTCTAACTTGTAGAGGATTAAGTGAGGACCTTTATCTTAGAGGC</u> <u>ATATCCCTACGTACCAACAAGGAGACTTGGGCAATGTGACTACTTGAGT</u> <u>CACATTGCCCAAGTCTCCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATG</u> <u>GGAGTGCATGAATGTCCTGCTTGGCTGTGGCTGCTGCTGAGCCTGCTGT</u> <u>CTCTGCCTCTGGGACTGCCTGTTCTTGGAGCCCCCTCTAGACTGATCTG</u> <u>CGACAGCAGAGTGCTGGAAAGATACCTGCTGGAAGCCAAAGAGGCCGAG</u> <u>AACATCACCCACAGGCTGTGCCGAGCACTGCAGCCTGAACGAGAATATCA</u> <u>CCGTGCCTGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGCGGATGGAAGT</u> <u>GGGCCAGCAGGCTGTGGAAGTTTGGCAAGGACTGGCCCTGCTGAGCGAA</u> <u>GCTGTTCTGAGAGGACAGGCTCTGCTGGTCAACAGCTCTCAGCCTTGGG</u> <u>AACCTCTGCAACTGCACGTGGACAAGGCCGTGTCTGGCCTGAGAAGCCT</u> <u>GACCACACTGCTGAGAGCACTGGGAGCCCAGAAAGAGGCCATCTCTCCA</u> <u>CCTGATGCTGCCTCTGCTGCCCCCTCTGAGAACCATCACCGCCGACACCT</u> <u>TCAGAAAGCTGTTCCGGGTGTACAGCAACTTCCTGCGGGGCAAGCTGAA</u> <u>GCTGTACACAGGCGAGGCTTGCAG</u>AACCGGCGACAGATAATTTATCTTA GAGGCATATCCCTCTGGGCGCTCATGGGCGCTTCGCTCACTGCCCCGCTT CCAGTCGGGAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGT TTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGC GCTCGGTCTGTTGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAG CAAAAGGCCAGGAACCGTAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATA GGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAG GTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGA AGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACC TGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACG CTGTAGGTATCTCAGTTCCGGTGTAGGTGCTTCCGCTCCAAGCTGGGCTGT GTGCACGAACCCCCGTTACGCCCAGCGCTGCGCCTTATCCGGTAACT ATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGC AGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACA GAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTAT TTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGG TAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTT GTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC CTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAACTCACG TTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAGGATCTTCACTAGATC CTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGT AAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTC AGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTG TAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAA TGATAACCGCGAGAACCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAA CCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCC GCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTT CGCCAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGT GGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTACGCTCCGGTTCCCAA CGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTA GCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGT ATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCA TCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCT GAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACG GGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCATTGGA AAACGTTCTTCGGGGCGAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGAT CCAGTTTCGATGTAACCACTCGTGCACCACTGATCTTCAGCATCTTT TACTTTCACAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCCAAAATGCC

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		GCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCT TCSTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAG CGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCG CGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC
165	Соединение A14 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATTACAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATA ATAGTGAGTCGTATTAAACGTAC CAACAAGAAAGATGATAAGCCCACTCTACTTGAGAGTGGGCTTATCATC TTTCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGGTGATGTCTG GTCCATATGAACTTGTCATATGGACCAGACATCACCTTTATCTTAGAGG CATATCCCTACGTACCAACAAGATGATAAGCCCACTCTAACTTGTAAG TGGGCTTATCATCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTGCCACCATGGGCAA GATTAGCAGCCTGCCTACACAGCTGTTCAAGTGCTGCTTCTGCGACTTC CTGAAAGTGAAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGG CCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGAC ACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGAC AGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAA GGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGTTTCAAGAGCTGCGA CCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGC GCCTAATTTATCTTAGAGGCATATCCCT CTGGGCTCATGGGCTTCCG CTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGCCAGTGCATTAA CATGGTCATAGCTGTTTCTTGCCTATTGGGCGCTCTCCGCTTCTCTCG TCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTGTTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCTAA TGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGC TGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCAGAAAAATCG ACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAG GCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCTGC CGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCT TTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGATAGGTGCTTCGC TCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCCCGACCGCTGCG CCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTT ATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTAT GTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACA CTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTT CGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGT AGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAG GATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTG GAACGAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGG ATCTTACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTAAATCAATCT AAAGTATATATAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAG TGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCC TGAATCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTG GCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGAACCACGCTCACCGGCTCCAGA TTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGT CCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAG CTAGAGTAAGTAGTTCCGAGTTAATAGTTTGCACAACGTTGTTGCCAT TGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTC AGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGT GCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTGCAAGTAA GTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCT CTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACT CAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTG CCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAA GTGCTCATCATTGGAACCGTTCTTCGGGGCGAAACTCTCAAGGATCT TACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTG ATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACA GGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAATGTT

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		GAATACTCATACTCTTCSTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGG TTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAA CAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC
166	Соединение A15 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTTGTTAAAATTCGCGTTAAAATTTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGCCACCATGGGCAAGATTAGCAG CCTGCCTACACAGCTGTTCAAGTGCTGCTTCTGCGACTTCCTGAAAAGTG AAGATGCACACCATGAGCAGCAGCCACCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCC TGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTACCGCCGGACCTGAGACACTTTGTGG CGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGTGTGTGGCGACAGAGGCTTC TACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCAGCTCTAGAAGGGCTCCCTC AGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGTTTCAGAAGCTGCGACCTGCGGGC GCTGGAAATGTATTGTGCCCCCTCTGAAGCCTGCCAAGAGCGCCTAAATA GTGAGTCGTATTAAACGTACCAACAAGAAAGATGATAAGCCCACTCTACT TGAGAGTGGGCTTATCATCTTTCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGT ACCAACAAGGTGATGTCTGGTCCATATGAACTTGTCATATGGACCAGAC ATCACCTTTATCTTAGAGGCATATCCCTACGTACCAACAAGATGATAAG CCCACTCTAACTTGTAGAGTGGGCTTATCATCTTTATCTTAGAGGCATA TCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCTCTGGGCCTCATGGGCCTTCCGC TCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTGTCGACGCTGCATTAAC ATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCCTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCCTCGCT CACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAAT GAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAATAAAGGCCGCGTTGCT GGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGA CGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGG CGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCC GCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTT TCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGTTGAGGTGCTTCGCT CCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTACGCCCAGCGCTGCGC CTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGTAAGACACGACTTA TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATG TAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACAC TAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTC GGAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTA GCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGG ATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGTCTGACGCTCAGTGG AACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGA TCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTAAATCAATCTA AAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGT GAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCT GACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGG CCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGAACCACGCTCACCGGCTCCAGAT TTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTC CTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGC TAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATT GCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCA GCTCCGTTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTG CAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAG TTGGCCGCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTC TACTGTGATGCCATCCGTAAGATGCTTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTC AACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGC CCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAG TGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTT ACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGA TCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAG GAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTG AATACTCATACTCTTCTTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGT

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		TATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAAC AAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC
159	Соединение B18 в pMA-RQ	CTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTTGTTAAAAATTCGCGTTAAAAATTTTGT TAAATCAGCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCCAAAATCCCTT ATAAATCAAAAGAAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGGGC GCTCCCATTCGCCATTACAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGG TGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGC AAGGCGATTAAAGTTGGGTAAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGT AAAACGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA TTGGCGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGCCACCATGTCTAGCAGCTCTTG GCTGCTGCTGTCTCTGGTGGCTGTGACAGCCGCTCAGAGCACCATTGAG GAACAGGCCAAGACCTTCCTGGACAAGTTCAACCACGAGGCCGAGGACC TGTTCTACCAGTCTAGCCTGGCCAGCTGGAACACCAACCAACATCAC CGAAGAGAACGTGCAGAACATGAACAACGCCGGCGACAAGTGAGCGCC TTCCTGAAAGAGCAGAGCACACTGGCCCAGATGTACCCTCTGCAAGAGA TCCAGAACCTGACCGTGAAGCTCCAGCTGCAGGCCCTCCAGCAGAATGG AAGCTCTGTGCTGAGCGAGGACAAGAGCAAGCGGCTGAACACCATCCTG AATACCATGAGCACCATCTACAGCACCGGCAAAGTGTGCAACCCCGACA ATCCCCAAGAGTGCCTGCTGCTGGAACCCGGCCTGAATGAGATCATGGC CAACAGCCTGGACTACAACGAGAGACTGTGGGCCTGGGAGTCTTGGAGA AGCGAAGTGGGAAAGCAGCTGCGGCCCCCTGTACGAGGAATACGTGGTGC TGAAGAACGAGATGGCCAGAGCCAACCACTACGAGGACTACGGCGACTA TTGGAGAGGCGACTACGAAGTGAATGGCGTGGACGGCTACGACTACAGC AGAGGCCAGCTGATCGAGGACGTGGAACACACCTTCGAGGAAATCAAGC CTCTGTACGAGCATCTGCACGCCTACGTGCGGGCCAAGCTGATGAATGC TTACCCAGCTACATCAGCCCCATCGGCTGTCTGCCTCATCTGTGCTG GGAGACATGTGGGGCAGATTCTGGACCAACCTGTACGCTGACAGTGC CCTTCGGCCAGAAACCTAACATCGACGTGACCGACGCCATGGTGGATCA GGCTTGGGATGCCCAGCGGATCTTCAAAGAGGCCGAGAAGTCTTTCGTG TCCGTGGGCCTGCCTAATATGACCCAAGGCTTCTGGGAGAACTCCATGC TGACAGACCCCGCAATGTGCAGAAAGCCGTGTGTATCTTACCGCCTG GGATCTCGGCAAGGGCGACTTCAGAATCCTGATGTGCACCAAAGTGACG ATGGACGACTTCCTGACAGCCCCACCACGAGATGGGCCACATCCAGTACG ATATGGCCTACGCCGCTCAGCCCTTCTGCTGAGAAATGGCGCCAATGA GGGCTTCCACGAAGCCGTGGGAGAGATCATGAGCCTGTCTGCCGCCACA CCTAAGCACCTGAAGTCTATCGGACTGCTGAGCCCCGACTTCCAAGAGG ACAACGAGACAGAGATCAACTTCCTGCTCAAGCAGGCCCTGACCATCGT GGGCACACTGCCCTTTACCTACATGCTGGAAAAGTGGCGGTGGATGGTC TTTAAGGGCGAGATCCCCAAGGACCAGTGGATGAAGAAATGGTGGGAGA TGAAGCGCGAGATCGTGGGCGTTGTGGAACCTGTGCCTCACGACGAGAC ATACTGCGATCCTGCCAGCCTGTTTACGTGTCCAACGACTACTCCTTC ATCCGGTACTACACCCGGACACTGTACAGTTCAGTTCAGAGGGCTC TGTGCCAGGCCGCCAAGCACGAAGGACCTCTGCACAAGTGCAGACATCAG CAACTCTACAGAGGCCGGACAGAAACTGTTCAACATGCTGCGGCTGGGC AAGAGCGAGCCTTGGACACTGGCTCTGGAAAATGTCTGGGGCCCAAGA ATATGAACGTGCGGCCACTGCTGAACTACTTTCAGAGCCCCTGTTACCTG GCTGAAGGACCAGAACAAGAACAGCTTCGTGCGCTGGTCCACCGATTGG AGCCCTTACGCCGACCAGAGCATCAAAGTGCGGATCAGCCTGAAAAGCG CCCTGGGCGATAAGGCCTATGAGTGGAACGACAATGAGATGTACCTGTT CCGGTCCAGCGTGGCCTATGCTATGCGGCAGTACTTTCTGAAAGTCAAG AACCAGATGATCCTGTTTCGGCGAAGAGGATGTGCGCGTGGCCAACCTGA AGCCTCGGATCAGCTTCAACTTCTTCGTGACTGCCCCCTAAGAACGTGTC CGACATCATCCCCAGAACCGAGGTGGAAAAGGCCATCAGAATGAGCAGA AGCCGGATCAACGACGCCTTCCGGCTGAACGACAACCTCCCTGGAATTCC TGGGCATTACAGCCCACACTGGGCCCTCCAAATCAGCCTCCTGTGTCTTA AATAGTGAGTCGTATTAACGTACCAACAAGTGTGACCGAAAGGTAAGAT GACTTGCACTTACCTTTCGGTCACACTTTATCTTAGAGGCATATCCCT ACGTACCAACAAGAGGTGATGAAGTCAGACAAAACCTGTTTGTCTGACT TGAGGGAGCCTTGAATACTTGATTCAAGGCTCCCTCAGTTGCTTTATCT TAGAGGCATATCCCTTTTATCTTAGAGGCATATCCCTCTGGGCCTCATG GGCCTTCCGCTCACTGCCCCGCTTTCAGTCGGGAAACCTGTCTGTCCAG

SEQ ID NO	№ Соединения	Последовательность (направление 5' → 3')
		CTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCG CTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGTTTCGGGTAAAGCCTGG GGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGG CCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCA CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA AGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTT CGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAG CGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAG GTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCTTCAGCCCG ACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAG ACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGA GCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACT ACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCC AGTTACCTTCGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACC ACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCA GAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGA CGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTA TCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTAA AATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATG CTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCC ATAGTTGCCTGACTCCCCGTGCTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCT TACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGAACCACGCTCACC GGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGC AGAAGTGGTCCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTT GCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGT TGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTTGGTATG GCTTCATTACGCTCCGGTTCCTAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCC CCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCCTCCGATCGTTGT CAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTG CATAATTCTCTTACTGTCTATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTG GTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGATGCGGCGACCGAG TTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGA ACTTTAAAAGTGCTCATCATTTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACSTCT CAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGC ACCCAATGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGA GCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACAC GGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCAT TTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAG AAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC

Жирный шрифт и подчеркнутый = последовательность соединения

[0545] Транскрипция *in vitro* конструкций РНК и анализ результатов.

[0546] Подробности транскрипции *in vitro* представлены в **Примере 2**. Применяя транскрипцию *in vitro*, Соединение А9 и Соединение А10 получали в диапазоне концентраций 50 - 200 мкг и исследовали на понижающую регуляцию эндогенного TNF-α и экспрессию IL-4 в клетках THP-1, в которых эндогенную экспрессию TNF-α стимулировали путем обработки ЛПС и R848 (Пример 17). Аналогичным образом, Соединение А9 и Соединение А10 исследовали на понижающую регуляцию TNF-α и экспрессию IL-4 в моделях сверхэкспрессии клеток НЕК-293, в которых TNF-α сверхэкспрессировали, применяя мРНК, кодирующую TNF-α (Пример 18).

[0547] Кроме того, Соединение А11 получали в диапазоне 50 - 200 мкг и исследовали на понижающую регуляцию эндогенного ALK2 и экспрессию IGF-1 в клетках А549 (Пример

19). Кроме того, Соединение A12 и Соединение A13 получали в диапазоне 50 - 200 мкг и исследовали на понижающую регуляцию эндогенного SOD1 наряду с экспрессией IGF-1 и эритропоэтина (EPO), соответственно, в клетках IMR32 (Пример 20). Соединения A15 и A16 получали в диапазоне концентраций 50 - 200 мкг и исследовали на экспрессию IGF-1 и понижающую регуляцию IL-1-бета в модели сверхэкспрессии, применяя клетки HEK293. Белок IL-1-бета сверхэкспрессировали, применяя мРНК, кодирующую IL-1-бета (Пример 21).

[0548] Соединение B18 получали в диапазоне концентраций 50 - 200 мкг и исследовали на экспрессию растворимого рецептора ACE2 и понижающую регуляцию меченого eGFP нуклеокапсидного белка SARS CoV-2 в модели сверхэкспрессии с применением клеток A549, в которых меченый eGFP нуклеокапсидный белок SARS CoV-2 сверхэкспрессировали с вектора pcDNA3+ (Пример 22).

[0549] Результаты анализировали, применяя GraphPad Prism 8 (Сан-Диего, США). Для оценки уровней белка (IGF-1, IL-4, IL-1-бета, ALK2, SOD1, EPO и TNF- α) с применением ELISA в стандарте или образце, среднее значение поглощения пустой пробы вычитали из среднего значения поглощения стандартов или образцов. Получали стандартную кривую и строили график методом нелинейной регрессии по четырем параметрам, в соответствии с протоколом производителя. Для того чтобы определить концентрацию белков (IGF-1, IL-4, IL-1-бета, ALK2, SOD1, EPO и TNF- α) в каждом образце, концентрацию белка интерполировали по стандартной кривой. Конечную концентрацию белка в образце рассчитывали путем умножения на фактор разведения. Статистический анализ проводили, применяя критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ с последующим критерием множественных сравнений Даннета относительно контроля. Процент положительных по GFP клеток рассчитывали, применяя инструмент SoftMax Pro, как описано в Примере 22. Относительный количественный анализ оставшейся целевой мРНК после обработки соединениями проводили, применяя способ $2^{-\Delta\Delta Ct}$, между исследуемыми группами. Уровень значимости принимали как *P*-значение <0,05. Определение молекулярной массы Соединения A11 проводили, как описано ниже. Молекулярную массу Соединения A11 рассчитывали на основании последовательности его мРНК путем умножения количества каждого основания на молекулярную массу основания (например, А: 347,2 г/моль; С: 323,2 г/моль; G: 363,2 г/моль; N1-UTP: 338,2 г/моль). Молекулярную массу соединения определяли путем добавления полученной общей массы всех оснований к молекулярной массе ARCA, равной 817,4 г/моль. Молекулярную массу конструкции использовали для пересчета количества трансфицированной мРНК в лунке в концентрацию в нМ.

[0550] Пример 17. Модель эндогенной экспрессии TNF- α в клетках THP-1.

[0551] Анализировали способность Соединения А9 и Соединения А10 снижать экспрессию TNF- α и сверхэкспрессировать IL-4 в клетках THP-1. Для эндогенной секреции TNF- α в клетках THP-1, клетки THP-1 стимулировали происходящим из *E. coli* липополисахаридом (LPS-L4391; Sigma Aldrich) при конечной концентрации 10 мкг/мл с R848 (агонист TLR7/8; Invivogen) при конечной концентрации 1 мкг/мл и инкубировали в течение 90 минут. Индуцированная продукция TNF- α соответствовала физиологическим условиям, наблюдаемым при псориазе. После стимуляции 50 мкл среды удаляли и заменяли на трансфекционный комплекс, содержащий специфические конструкции мРНК (Соединения А9 и А10), или рандомизированную миРНК (sc-миРНК) в комплексе с липофектаминоом 2000 в Opti-MEM и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов. Sc-миРНК использовали, чтобы исключить связанную с трансфекцией гибель клеток (универсальный контроль миРНК, Sigma; № в каталоге SIC002). После трансфекции собирали культуральный супернатант и проводили количественный анализ TNF- α (целевой ген для понижающей регуляции) и IL-4 (интересующий ген для сверхэкспрессии) с помощью ELISA. Уровни TNF- α в образцах, трансфицированных только мРНК TNF- α , использовали в качестве контролей и принимали за 100%, и рассчитывали процент нокдауна TNF- α .

[0552] Результаты.

[0553] Действие Соединения А9 (содержащего миРНК, нацеленную на TNF- α , с 5'-стороны от последовательности, кодирующей IL-4) и Соединения А10 (содержащего миРНК, нацеленную на TNF- α , с 3'-стороны от последовательности, кодирующей IL-4) в отношении понижающей регуляции TNF- α оценивали в клетках THP-1, стимулированных 10 мкг/мл ЛПС и 1 мкг/мл R848, чтобы вызвать эндогенную секрецию TNF- α . Созданная модель THP-1 имитирует физиологическое иммунное состояние псориаза. На **Фиг. 12А** продемонстрировано, что Соединение А9 и Соединение А10 снижали эндогенную экспрессию TNF- α в клетках THP-1 по меньшей мере приблизительно на 80% по сравнению с контролем ($P < 0,001$). Примечательно, что Соединение А10 вызывало значительно более сильную понижающую регуляцию TNF- α по сравнению с Соединением А9, которое содержало миРНК, расположенную против хода транскрипции (или с 5'-стороны) от ОРС IL-4 (**Фиг. 12А**; $P < 0,05$). Соединение А10 вызывало понижающую регуляцию TNF- α на по меньшей мере приблизительно 85% по сравнению с контролем, и приблизительно на 5 - 10% больше, чем Соединение А9. В том же культуральном супернатанте измеряли экспрессию IL-4, и полученные результаты показали, что экспрессия IL-4 с Соединения А10 в 2,5 раза выше, чем экспрессия IL-4 с Соединения А9, как показано на **Фиг. 12В** (P

<0,01). Этот анализ продемонстрировал, что для Соединения A10 (нацеленная на TNF-α миРНК расположена с 3'-стороны от гена IL-4), по сравнению с Соединением A9 (нацеленная на TNF-α миРНК расположена с 5'-стороны от гена IL-4), наблюдали на 5 - 10% большую активность миРНК в отношении нацеливания на TNF-α (понижающей регуляции) и в 2,5 раза большую экспрессию IL-4 (повышение на 70%).

[0554] Пример 18. Модель сверхэкспрессии TNF-α в клетках HEK-293.

[0555] Анализировали способность Соединения A9 и Соединения A10 снижать экспрессию TNF-α и сверхэкспрессировать IL-4 в клетках HEK-293. Для того чтобы оценить одновременное действие РНК-интерференции (РНКи) TNF-α и экспрессии IL-4, создали модель сверхэкспрессии TNF-α, применяя трансфекцию мРНК TNF-α (600 нг/лунку). Как описано, Соединение A9 содержит нацеленную на TNF-α миРНК с 5'-стороны от последовательности, кодирующей IL-4 (против хода транскрипции от гена IL-4), тогда как Соединение A10 содержит нацеленную на миРНК TNF-α с 3'-стороны от последовательности, кодирующей IL-4 (по ходу транскрипции от гена IL-4). Для того чтобы оценить способность Соединения A9 и Соединения A10, содержащих нацеленную на TNF-α миРНК, осуществлять понижающую регуляцию TNF-α и одновременно экспрессировать IL-4, клетки котрансфицировали Соединением A9 или Соединением A10 (900 нг/лунку) и мРНК TNF-α (600 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим количественным анализом TNF-α (целевой ген для понижающей регуляции) и IL-4 (интересующий ген для сверхэкспрессии) с помощью ELISA в одном и том же культуральном супернатанте. Уровни TNF-α в образцах, трансфицированных только мРНК TNF-α, использовали в качестве контролей и принимали за 100%, и рассчитывали процент нокдауна TNF-α.

[0556] Результаты.

[0557] Соединение A9 и Соединение A10 исследовали на понижающую регуляцию TNF-α и одновременную экспрессию IL-4 в клетках HEK-293 (900 нг/лунку) с экзогенно доставленной мРНК TNF-α (600 нг/лунку). Результаты показали в 20 раз более высокую экспрессию IL-4 с Соединения A10, чем с Соединения A9, как показано на **Фиг. 13В** ($P < 0,001$). В том же эксперименте с тем же культуральным супернатантом оценивали РНК-интерференцию с помощью Соединения A9 и Соединения A10 (900 нг/лунку), направленную против экспрессии TNF-α, применяя конструкцию для сверхэкспрессии TNF-α (600 нг/лунку), а затем ELISA TNF-α. Как Соединение A9, так и Соединение A10 понижающим образом регулировали уровень TNF-α по сравнению с необработанным контролем до 80% ($P < 0,01$), как показано на **Фиг. 13А**. Результаты анализа,

представленные на **Фиг. 13А** и **13В**, продемонстрировали, что Соединение А10 (которое содержит нацеленную на TNF-α мРНК с 3'-стороны от последовательности, кодирующей IL-4) осуществляло понижающую регуляцию TNF-α по меньшей мере так же, как и Соединение А9 (которое содержит нацеленную на TNF-α мРНК с 5'-стороны от последовательности, кодирующей IL-4), приблизительно на 80%. Кроме того, Соединение А10 вызывало по меньшей мере в 20 раз большее повышение экспрессии IL-4 по сравнению с Соединением А9.

[0558] Пример 19. Модель эндогенной экспрессии ALK2 в клетках А549.

[0559] Трансфекция *in vitro* клеток А549 Соединением А11.

- 10 **[0560]** Клетки А549 представляют собой обычные клетки альвеолярного типа II (АII), происходящие из карциномы легкого человека. Поскольку клетки А549 экспрессируют эндогенные транскрипты РНК ALK2 на среднем уровне, клетки А549 применяли для исследования разрушающего действия Соединения А11 на мРНК ALK2 параллельно с измерением экспрессии IGF-1. Клетки А549 (Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария № в каталоге
- 15 6012804) поддерживали на модифицированной по способу Дульбекко среде Игла с высоким содержанием глюкозы (DMEM, Sigma-Aldrich, Букс, Швейцария, № в каталоге D0822), дополненной 10% ФБС (Thermo Fisher Scientific, Базель, Швейцария; № в каталоге 10500-064). Для того чтобы оценить активность Соединения А11, клетки А549 высевали при плотности 10000 клеток/лунку в обычную ростовую среду за 24 часа до трансфекции.
- 20 После этого клетки трансфицировали возрастающими концентрациями Соединения А11 (0, 0,61, 1,25, 2,54, 5,08, 10,16 и 20,33 нМ, соответствующими 0, 19, 38, 75, 150, 300 или 600 нг/лунку, соответственно), применяя липофектамин 2000 (www.invitrogen.com), следуя инструкциям производителя. 100 мкл DMEM удаляли и добавляли в каждую лунку 50 мкл Opti-MEM (www.thermofisher.com), а затем 50 мкл комплекса мРНК и липофектамина 2000
- 25 в Opti-MEM. После 5 часов инкубации среду заменяли на свежую ростовую среду и инкубировали планшеты в течение 24 часов при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, с последующим количественным анализом IGF-1 с помощью ELISA и мРНК ALK2 с помощью относительного количественного анализа, применяя количественную ПЦР с праймерами, нацеленными на мРНК ALK2 человека (прямой
- 30 праймер: 5'-GACGTGGAGTATGGCACTATCG-3' и обратный праймер: 5'-CACTCCAACAGTGTAATCTGGCG-3'; последовательности SEQ ID NO: 171 и 172, соответственно) с применением набора SYBR 1-Step Cells-to-CT (Thermo Fisher Scientific, Базель, Швейцария; № в каталоге A25599). 18S рРНК человека использовали в качестве опорного контроля (прямой праймер: 5'-ACCCGTTGAACCCCATTCGTGA-3' и обратный

праймер: 5'-GCCTCACTAAACCATCCAATCGG-3'; последовательности SEQ ID NO: 173 и 174, соответственно).

[0561] Результаты.

5 **[0562]** Оценивали действие Соединения A11 (содержащего 3х нацеленные на ALK2 миРНК с 3'-стороны от последовательности, кодирующей белок IGF-1) в отношении понижающей регуляции ALK-2 и одновременной экспрессии IGF-1 в клетках A549 с ответом на дозу (от 0,6 нМ до 20,33 нМ). Результаты продемонстрировали, что Соединение A11 экспрессирует белок IGF-1 зависимым от дозы образом, достигая уровня выше 150 нг/мл, как показано на **Фиг. 14**. В том же культуральном супернатанте оценивали РНК-интерференцию с помощью Соединения A11, направленную против оставшейся экспрессии ALK-2. На **Фиг. 14** продемонстрировано, что Соединение A11 снижало экспрессию эндогенных транскриптов РНК ALK2 до приблизительно 75%. В этом анализе продемонстрировали, что Соединение A11 снижало экспрессию ALK2 на 75% и одновременно экспрессировало IGF-1 зависимым от дозы образом до по меньшей мере 150 нг/мл.

[0563] Пример 20. Модель эндогенной экспрессии SOD1 в клетках IMR32.

[0564] Анализировали способность Соединения A12 и Соединения A13 снижать экспрессию SOD1 и сверхэкспрессировать IGF-1 (Соединение A12) или EPO (Соединение A13) в клетках нейробластомы белого человека (IMR32). Клетки IMR32 (№ в каталоге 86041809, ECACC, Великобритания) высевали при плотности 20000 клеток на лунку в 96-луночный предварительно покрытый BRAND микротитрационный планшет (№ в каталоге 782082) в минимальную необходимую среду Игла (EMEM, Bioconcept, № в каталоге 1-31S01-I, www.bioconcept.ch), дополненную 10% (об./об.) термоинактивированной фетальной бычьей сывороткой (ФБС), L-глутамином (2 мМ) и заменимыми аминокислотами (NEAA, 1x). Клетки растили в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Клетки трансфицировали тремя дозами конструкций Соединения A12 или Соединения A13 (150, 300 или 900 нг/лунку), применяя JetMessenger (www.polyplus-transfection.com), следуя инструкциям производителя. Рандомизированную миРНК (sc-миРНК) использовали для исключения связанной с трансфекцией гибели клеток (Universal siRNA, Sigma; № в каталоге SIC002). Вкратце, комплекс мРНК/JetMessenger был образован путем смешивания 0,25 мкл реагента JetMessenger с 0,1 мкг конструкции мРНК. После инкубации в течение 15 минут при комнатной температуре комплекс JetMessenger добавляли в виде 10 мкл и через 5 часов после трансфекции среду/мРНК/JetMessenger удаляли из лунок и заменяли на 100 мкл свежей ростовой среды, и планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Оставшуюся

мРНК SOD1 измеряли с помощью количественной ПЦР в клеточных лизатах через 24 часа после трансфекции Соединением A12 и Соединением A13 путем относительного количественного анализа с применением количественной ПЦР с праймерами, нацеленными на мРНК SOD1 человека (прямой праймер: 5'-
5 СТCACTCTCAGGAGACCATTC-3' и обратный праймер: 5'-
CCACAAGCCAAACGACTTCCAG-3'; последовательности SEQ ID NO: 175 и 176, соответственно), используя набор SYBR 1-Step Cells-to-CT (Thermo Fischer Scientific, Базель, Швейцария; № в каталоге A25599). 18S рРНК человека использовали в качестве эталонного контроля, применяя те же праймеры, которые указаны в Примере 19. Тот же
10 культуральный супернатант использовали для измерения IGF-1 и EPO (Thermo Fisher Scientific, Базель, Швейцария; № в каталоге BMS2035) с помощью ELISA.

[0565] Результаты.

[0566] Оценивали понижающее регуляцию SOD1 в клетках IMR32 действие возрастающей серии из трех доз Соединения A12 (содержащего 3х нацеленные на SOD1 миРНК и
15 последовательность, кодирующую белок IGF-1) и Соединения A13 (содержащего 3х нацеленные на SOD1 миРНК и последовательность, кодирующую белок EPO) (150, 300 и 900 нг/лунку). Анализ показал, что Соединение A12 и Соединение A13 уменьшали количество транскриптов SOD1 зависимым от дозы образом (до по меньшей мере приблизительно 70%) (**Фиг. 15A**, незаполненные круги и заполненные круги, соответственно). Для
20 рандомизированной миРНК не выявили действия (**Фиг. 15A**, заштрихованные круги). В том же культуральном супернатанте (кондиционированном клетками IMR32) оценивали экспрессию белка EPO с Соединения A13. На **Фиг. 15B** продемонстрировано, что Соединение A13 вызывало экспрессию EPO зависимым от дозы образом. Аналогичным образом оценивали экспрессию белка IGF-1 с Соединения A12 в том же культуральном
25 супернатанте IMR32. На **Фиг. 15C** показано, что Соединение A12 одновременно экспрессировало IGF-1.

[0567] Пример 21. Модель сверхэкспрессии IL-1-бета в клетках HEK-293.

[0568] Анализировали способность Соединения A14 и Соединения A15 к понижающей регуляции экспрессии IL-1-бета и сверхэкспрессии IGF-1 в клетках HEK-293. Создали
30 модель сверхэкспрессии IL-1-бета в клетках HEK-293 с помощью трансфекции мРНК IL-1-бета (300 нг/лунку). Соединение A14 содержит миРНК, нацеленную на IL-1-бета, с 5'-стороны от последовательности, кодирующей IGF-1 (против хода транскрипции от гена IGF-1), тогда как Соединение A15 содержит миРНК, нацеленную на IL-1-бета, с 3'-стороны от последовательности, кодирующей IGF-1 (по ходу транскрипции от гена IGF-1). Для того
35 чтобы оценить способность Соединения A14 и Соединения A15, содержащих миРНК,

нацеленные на IL-1-бета, к понижающей регуляции IL-1-бета и одновременной экспрессии IGF-1, клетки НЕК-293 котрансфицировали Соединением A14 или Соединением A15 (900 нг/лунку) и мРНК IL-1-бета (300 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов, с последующим количественным анализом IL-1-бета (целевой ген для понижающей регуляции) и IGF-1 (интересующий ген для сверхэкспрессии) с помощью ELISA в одном и том же культуральном супернатанте.

[0569] Результаты.

[0570] Соединение A14 и Соединение A15 содержат нацеленную на IL-1-бета миРНК либо с 5'-, либо с 3'-стороны от последовательности, кодирующей IGF-1, соответственно. Конструкции исследовали на понижающую регуляцию IL-1-бета и одновременную экспрессию IGF-1 в клетках НЕК-293 (900 нг/лунку) с экзогенно доставленной мРНК IL-1-бета (300 нг/лунку). Результаты продемонстрировали, что Соединение A15 экспрессирует приблизительно в 13 раз больше IGF-1, чем Соединение A14, как показано на **Фиг. 16В** ($P < 0,001$). В том же эксперименте с тем же культуральным супернатантом, оценивали РНК-интерференцию с помощью Соединения A14 и Соединения A15 (900 нг/лунку), направленную против экспрессии IL-1-бета с конструкции для сверхэкспрессии IL-1-бета (300 нг/лунку), измеряли с помощью ELISA IL-1-бета. Соединение A14 и Соединение A15 понижающим образом регулировали уровни IL-1-бета более чем приблизительно в 150 раз и в 290 раз, соответственно, по сравнению с необработанным контролем ($P < 0,001$), как показано на **Фиг. 16А**. Соединение A15 вызывало по меньшей мере приблизительно в 2 раза большую понижающую регуляцию IL-1-бета по сравнению с Соединением A14, в котором миРНК расположена против хода транскрипции (с 5'-стороны) от ОРС IGF-1 (**Фиг. 16А**; $P < 0,05$). Полученные результаты продемонстрировали, что Соединение A15 (содержащее нацеленную на IL-1-бета миРНК, расположенную с 3'-стороны от гена IGF-1) осуществляло понижающую регуляцию IL-1-бета в 290 раз, при этом значительно повышая экспрессию IGF-1. Соединение A14 (содержащее нацеленную на IL-1-бета миРНК, расположенную с 5'-стороны от гена IGF-1) осуществляло понижающую регуляцию IL-1-бета в 150 раз, при этом значительно повышая экспрессию IGF-1. Таким образом, понижающая регуляция IL-1-бета Соединением A15 была в 2 раз больше, чем таковая, наблюдаемая для Соединения A14. Кроме того, экспрессия IGF-1 с Соединения A15 была в 13 раз больше, чем таковая, наблюдаемая для Соединения A14.

[0571] Пример 22. Модель сверхэкспрессии нуклеокапсидного белка SARS CoV-2 в клетках A549.

[0572] Трансфекция *in vitro* клеток A549 нуклеокапсидным белком SARS CoV-2 с помощью вектора pcDNA3+ с меткой eGFP и соединениями, подавляющими нуклеокапсидный белок SARS CoV-2/сверхэкспрессирующими растворимый ACE2.

[0573] Модель сверхэкспрессии нуклеокапсидного белка SARS CoV-2 применяли для
5 оценки одновременного подавления нуклеокапсидного (N) белка SARS CoV-2 путем РНКи и сверхэкспрессии растворимого ACE2 с помощью Соединения В18 в клетках А549. Модель создали путем трансфекции плазмидным вектором pcDNA3+ (300 нг/лунку), содержащим белок N SARS CoV-2 с меткой eGFP. РНКи посредством Соединения В18, нацеленного на белок N SARS CoV-2, нарушает трансляцию и экспрессию eGFP по ходу
10 транскрипции. Соединение В18 содержит OPC, кодирующую растворимый ACE2, и 3х нацеленные на SARS CoV-2 миРНК (1х нацеленную на участок ORF1ab, 1х нацеленную на шиповидный белок и 1х нацеленную на нуклеокапсидный белок) с 3'-стороны (по ходу транскрипции) от OPC ACE2. Клетки котрансфицировали Соединением В18 (600 нг/лунку) и плазмидной конструкцией, осуществляющей повышенную экспрессию
15 нуклеокапсидного белка SARS CoV-2 (300 нг/лунку). После трансфекции клетки инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 24 часов с последующим определением, приводит ли подавление путем РНКи с помощью Соединения В18 к нарушению трансляции eGFP. Нуклеокапсидные белки SARS CoV-2, меченые eGFP (в результате экспрессии плазмиды), исследовали под микроскопом на
20 экспрессию eGFP, применяя многорежимный спектрофотометр для прочтения микропланшетов SpectraMax i3X (Molecular Devices). Рассчитывали процент положительных по eGFP клеток в обработанных и контрольных необработанных образцах.

[0574] Результаты.

[0575] Оценивали понижающее регуляцию белка N SARS CoV-2 действие Соединения В18
25 (содержащего 3х нацеленные на SARS CoV-2 миРНК с 3'-стороны от последовательности, кодирующей растворимый белок ACE2) в клетках А549. Наблюдали сниженное количество положительных по eGFP клеток, что показало нацеленное действие Соединения В18, направленное против мРНК, кодирующей белок N SARS CoV-2 (**Фиг. 17А и 17В**). Совокупный анализ различных образцов показал приблизительно 8-кратное уменьшение
30 количества положительных по eGFP клеток с помощью Соединения В18 по сравнению с необработанным контролем (**Фиг. 17С**).

[0576] Примеры и варианты реализации, описанные в данной заявке, предназначены исключительно с целью иллюстрирования, и различные модификации или изменения,

предложенные специалистам в данной области техники, должны входить в объем и область действия настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

Таблица 7. Таблица перечисленных последовательностей.

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
Соединения A1 - A8	См. таблицу 2	1 - 8
Соединения A1 - A8 (последовательности плазмид)	См. таблицу 3	9 - 16
Прямой праймер для получения матрицы	GCTGCAAGGCGATTAAGTTG	17
Обратный праймер для получения матрицы	U (2' OMe) U (2' OMe) U (2' OMe) TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT TT TT CCATGTTAATGCAG	18
Последовательность, кодирующая зрелый IGF-1 человека	GGACCTGAGACACTTTGTGGCGCTGAACTGGTGGACGCCCTGCAGTTTGT GTGTGGCGACAGAGGCTTCTACTTCAACAAGCCACAGGCTACGGCAGCA GCTCTAGAAGGGCTCCTCAGACCGGAATCGTGGACGAGTGCTGTTTCAGA AGCTGCGACCTGCGGCGGCTGGAAATGTATTGTGCCCCCTCTGAAGCCTGC CAAGAGCGCC	19
Модифицированный сигнальный пептид IGF-1	MLILLPLLLFKCFCDFLK	20
Модифицированный сигнальный пептид IGF-1 - кодирующая последовательность	ATGCTGATTCTGCTGCTGCCCCCTGCTGCTGTTCAAGTGCTTCTGCGACTT CCTGAAA	21
Модифицированный про-домен IGF-1	MLFYLALCLLTFTSSATA	22
Модифицированный про-домен IGF-1 - кодирующая последовательность	ATGCTGTTCTATCTGGCCCTGTGCCTGCTGACCTTTACCAGCTCTGCTAC CGCC	23
тРНК-линкер	AACAAAGCACCAGTGGTCTAGTGGTAGAATAGTACCCTGCCACGGTACAG ACCCGGGTTCGATTCCCGGCTGGTGCA	24
Промотор T7	TAATACGACTCACTATA	25
Последовательность Козак	GCCACC	26
Последовательность аминокислот	GGGGS	27

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
гибкого линкера		
Последовательность нуклеиновой кислоты гибкого линкера	GGGGGTGGAGGCTCT	28
Соединения В1 - В19, противовирусные последовательности нуклеиновых кислот	См. таблицу 5 и 6	29 - 47
Последовательность аминокислот IFN-бета человека (Genbank NM_002176.3) <u>Подчеркнута:</u> сигнальная последовательность	MTNKCLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQFQKEDAALTIYEMLQNI FAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSLHLKRYYGRI LHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGyLRN	48
Последовательность нуклеиновой кислоты IFN-бета человека (Genbank NM_002176.3)	CCATACCCATGGAGAAAGGACATTCTAACTGCAACCTTTCGAAGCCTTTGCTCTGGCACAACAGGTAGTAGGCGACACTGTTTCGTGTTGTCAACATGACC AACAAGTGTCTCCTCCAAATTTGCTCTCCTGTTGTGCTTCTCCACTACAGC TCTTTCCATGAGCTACAACCTTGCTTGGATTCTTACAAAGAAGCAGCAATT TTCAGTGTGAGAAGCTCCTGTGGCAATTGAATGGGAGGCTTGAATACTGC CTCGAAGGACAGGATGAACCTTTGACATCCCTGAGGAGATTAAGCAGCTGCA GCAGTTCCAGAAGGAGGACGCCGCAATTGACCATCTATGAGATGCTCCAGA ACATCTTTGCTATTTTTCAGACAAGATTCATCTAGCACTGGCTGGAATGAG ACTATTGTTGAGAACCTCCTGGCTAATGTCTATCATCAGATAAACCATCT GAAGACAGTCCTGGAAGAAAACTGGAGAAAGAAGATTTACCAGGGGAA AACTCATGAGCAGTCTGCACCTGAAAAGATATTATGGGAGGATTCTGCAT TACCTGAAGGCCAAGGAGTACAGTCACTGTGCCTGGACCATAGTCAGAGT GGAAATCCTAAGGAACCTTTACTTCATTAACAGACTTACAGGTTACCTCC GAAACTGAAGATCTCCTAGCCTGTGCCTCTGGGACTGGACAATTGCTTCA AGCATTTCTCAACCAGCAGATGCTGTTTAAGTGAAGTGGCTAATGTAC TGCATATGAAAGGACACTAGAAGATTTTGAAATTTTATTAATTTATGAG TTATTTTATTTATTTAAATTTTATTTTGGAAAATAAATTATTTTGGTG CAAAAGTCA	49
Оптимизированная последовательность нуклеиновой кислоты IFN-бета человека,	ATGACCAACAAGTGCCTGCTGCAGATTGCCCTGCTGCTGTGCTTCAGCAC AACAGCCCTGAGCATGAGCTACAACCTGCTGGGCTTCCTGCAGCGGAGCA GCAACTTCCAGTGCCAGAACTGCTGTGGCAGCTGAACGGCCGGCTGGAA TACTGCCTGAAGGACCGGATGAACCTCGACATCCCCGAGGAAATCAAGCA GCTGCAGCAGTTCCAGAAAGAGGACGCCGCTCTGACCATCTACGAGATGC TGCAGAACATCTTCGCCATCTTCGGGCAGGACAGCAGCTCCACAGGCTGG AACGAGACAATCGTGGAATCTGCTGGCCAACTGTACCACCAGATCAA CCACCTGAAAACCGTGCTGGAAGAGAAGCTGGAAAAGAGGACTTCACCC	50

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
кодирующая SEQ ID NO: 48 <u>Подчеркнута:</u> сигнальная последовательность	GGGGCAAGCTGATGAGCAGCCTGCACCTGAAGCGGTACTACGGCAGAATCCTGCACTACCTGAAGGCCAAAGAGTACAGCCACTGCGCCTGGACCATCGTGCGCGTGGAAATCCTGCGGAACTTCTACTTCATCAACCGGCTGACCGGCTACCTGAGAAACTGA	
Сигнальный пептид IFN-бета (Genbank NM_002176.3)	MTNKLLQIALLLCFSTTALS	51
Последовательность аминокислот модифицированного сигнального пептида IFN-бета (SP1) (T2L/N3L/K4I и Q8V)	MLLICLLVIALLLCFSTTALS	52
Модифицированная последовательность нуклеиновой кислоты сигнального пептида IFN-бета (SP1)	ATGCTCCTGATCTGCCTGCTGGTGATTGCCCTGCTGCTGTGCTTCAGCAC AACAGCCCTGAGC	53
Модифицированная последовательность аминокислот сигнального пептида IFN-бета (SP2) (T2L/N3L/C5L/Q8V и L13A)	MLLKLLLVIALLLACFSTTALS	54
Модифицированная последовательность нуклеиновой кислоты сигнального пептида IFN-бета (SP2)	ATGCTCCTGAAGCTCCTGCTGGTGATTGCCCTGCTGGCCTGCTTCAGCAC AACAGCCCTGAGC	55
Последовательность аминокислот	MSSSSWLLLSLVAVTAAQSTIEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWNYNTNITEENVQNMNNAGDKWSAFLKEQSTLAQMYPLQEIQNLTVKLQLQALQQNGSSVLSEDKSKRLNTILNTMSTIYSTGKVCNPDNPQECLLLEPGLNEIMANSLDYNERLWAWESWRSEVGKQLRPLYEEYVVLKNEMARANHYEDYG	56

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
ACE2 (Genbank NM_021804.2) Жирный шрифт: трансмембранный домен и внутриклеточный домен ACE2 (остатки 741 - 805)	DYWRGDYEVNGVDGYDYSRGQLIEDVEHTFEEIKPLYEHLHAYVRAKLMN AYPSYISPIGCLPAHLLGDMWGRFWTNLYSLTVPFQKPNIDVTDAMVDQ AWDAQRI FKEAEKFFVSVGLPNMTQGFWENSMLTDPGNVQKAVCHPTAWD LGKGDFRILMCTKVMTDDFLTAHHEMGHIQYDMAYAAQPFLLRNGANEGF HEAVGEIMSLSAATPKHLKSIGLLSPDFQEDNETEINFLKQALTIVGTL PFTYMLEKWRWMVFKGEIPKDQWMKKWEMKREIVGVVEPVPHDETYCDP ASLFHVSNDYSFIRYYTRTLYQFQFQEQEALCQAAKHEGPHKCDISNSTEA GQKLFNMLRLGKSEPWTLALENVVGAKNMNVRPLLNYFEPLFTWLKDQNK NSFVGWSTDWSPYADQSIKVRISLKSALGDKAYEWNNDNEMYLFRSSVAYA MRQYFLKVKNQMILFGEEDVRVANLKPRI SFNFFVTAPKNVSDIIPRTEV EKAIRMSRSRINDAFRLNDNSLEFLGIQPTLGPPNQPPVSIWLVFGVVM GVIVVGIVILIFTGIRDRKKKNKARSGENPYASIDISKGENNPGFQNTDD VQTSF	
Последовательность нуклеиновой кислоты ACE2, кодирующая SEQ ID NO: 56 (из Genbank NM_021804.2) <i>Выделены жирным шрифтом и курсивом:</i> участки связывания миРНК Жирный шрифт: последовательность, кодирующая трансмембранный домен и внутриклеточный домен ACE2	ATGTCAAGCTCTTCCTGGCTCCTTCTCAGCCTTGTTGCTGTAAGTCTGCTGC TCAGTCCACCATTGAGGAACAGGCCAAGACATTTTTGGACAAGTTTAACC ACGAAGCCGAAGACCTGTTCTATCAAAGTCACTTGCTTCTTGGAATTAT AACACCAATATTACTGAAGAGAATGTCCAAAACATGAATAATGCTGGGGA CAAATGGTCTGCCTTTTTAAAGGAACAGTCCACACTTGCCCAAATGTATC CACTACAAGAAATTCAGAATCTCACAGTCAAGCTTCAGCTGCAGGCTCTT CAGCAAATGGGTCTTCAGTGCTCTCAGAAGACAAGAGCAAACGGTTGAA CACAATTCTAAATACAATGAGCACCATCTACAGTACTGGAAAAGTTTGTA ACCCAGATAATCCACAAGAATGCTTATTACTTGAACCAGGTTTGAATGAA ATAATGGCAAACAGTTTAGACTACAATGAGAGGCTCTGGGCTTGGGAAAG CTGGAGATCTGAGGTCGGCAAGCAGCTGAGGCCATTATATGAAGAGTATG TGGTCTTGAAAAATGAGATGGCAAGAGCAAATCATTATGAGGACTATGGG GATTATTGGAGAGGAGACTATGAAGTAAATGGGGTAGATGGCTATGACTA CAGCCGCGGCCAGTTGATTGAAGATGTGGAACATACCTTTGAAGAGATTA AACCATTATATGAACATCTTCATGCCTATGTGAGGGCAAAGTTGATGAAT GCCTATCCTTCCTATATCAGTCCAATTGGATGCCTCCCTGCTCATTTGCT TGGTGATATGTGGGGTAGATTTTGGACAAATCTGTACTCTTTGACAGTTC CCTTTGGACAGAAACCAACATAGATGTTACTGATGCAATGGTGGACCAG GCCTGGGATGCACAGAGAATATTCAAGGAGGCCGAGAAGTTCTTTGTATC TGTTGGTCTTCCTAATATGACTCAAGGATTCTGGGAAAATCCATGCTAA CGGACCCAGGAAATGTTCAGAAGCAGTCTGCCATCCCACAGCTTGGGAC CTGGGGAAGGGCGACTTCAGGATCCTTATGTGCACAAAGGTGACAATGGA CGACTTCCTGACAGCTCATCATGAGATGGGGCATATCCAGTATGATATGG CATATGCTGCACAACCTTTCTGCTAAGAAATGGAGCTAATGAAGGATTC CATGAAGCTGTTGGGGAAATCATGTCACTTTCTGCAGCCACACCTAAGCA TTTAAAATCCATTGGTCTTCTGTCAACCCGATTTTCAAGAAGACAATGAAA CAGAAATAAACTTCCTGCTCAAACAAGCACTCACGATTGTTGGGACTCTG CCATTTACTTACATGTTAGAGAAGTGGAGGTGGATGGTCTTTAAAGGGGA AATTCCTCAAAGACCAGTGGATGAAAAAGTGGTGGGAGATGAAGCGAGAGA TAGTTGGGGTGGTGGAACTGTGCCCCATGATGAAACATACTGTGACCCC GCATCTCTGTCCATGTTTCTAATGATTACTCATTCAATCGATATTACAC AAGGACCCTTTACCAATTCCAGTTTCAAGAAGCACTTTGTCAAGCAGCTA AACATGAAGGCCCTCTGCACAAATGTGACATCTCAAACCTCTACAGAAGCT GGACAGAACTGTTCAATATGCTGAGGCTTGGAAAATCAGAACCCTGGAC CCTAGCATTGGAAAATGTTGTAGGAGCAAAGAACATGAATGTAAGGCCAC TGCTCAACTACTTTGAGCCCTTATTTACCTGGCTGAAAGACCAGAACAAG AATTCTTTTGTGGGATGGAGTACCGACTGGAGTCCATATGCAGACCAAAG CATCAAAGTGAGGATAAGCCTAAAATCAGCTCTTGGAGATAAAGCATATG AATGGAACGACAATGAAATGTACCTGTTCCGATCATCTGTTGCATATGCT ATGAGGCAGTACTTTTTAAAGTAAAAAATCAGATGATTCTTTTTGGGGA GGAGGATGTGCGAGTGGCTAATTTGAAACCAAGAATCTCCTTTAATTTCT	57

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TTGTCACTGCACCTAAAAATGTGTCTGATATCATTCTAGAACTGAAGTT GAAAAGGCCATCAGGATGTCCCGGAGCCGTATCAATGATGCTTTCCGTCT GAATGACAACAGCCTAGAGTTT CTGGGGATACAGCCAACACTTGGACCTC CTAACCCAGCCCCCTGTTTCCATATGGCTGATTGTTTTTGGAGTTGTGATG GGAGTGATAGTGGTTGGCATTTGTCATCCTGATCTTCACTGGGATCAGAGA TCGGAAGAAGAAAAATAAAGCAAGAAGTGGAGAAAAATCCTTATGCCTCCA TCGATATTAGCAAAGGAGAAAAATAATCCAGGATTCCAAAACACTGATGAT GTTTCAGACCTCCTTTTAG	
Последовательность аминокислот эктодомена растворимого рецептора ACE2 (происходит из Genbank NM_021804.2; не содержит трансмембранный домен и внутриклеточный домен)	MSSSSWLLLSLVAVTAAQSTIEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWNY NTNITEENVQNMNAGDKWSAFLKEQSTLAQMYPLQEIQNLTVKLQLQAL QQNGSSVLSEDKSKRLNTILNTMSTIYSTGKVCNPDNPQECLLLEPGLNE IMANSLDYNERLWAWESWRSEVGKQLRPLYEYVVLKNEMARANHYEDYG DYWRGDYEVNGVDGYDYSRGQLIEDVEHTFEEIKPLYEHLHAYVRAKLMN AYPSYISPIGCLPAHLLGDMWGRFWTNLYSLTVPFQKPNIDVTDAMVDQ AWDAQRI FKEAEKFFVSVGLPNMTQGFWENSMLTDPGNVQKAVCHPTAWD LGKGDFRILMCTKVTMDDFLTAHHEMGHIQYDMAYAAQPFLLRNGANEGF HEAVGEIMSLSAATPKHLKSIGLLSPDFQEDNETEINFLKQALTIIVGTL PFTYMLEKWRWMVFKGEIPKDQWMKKWEMKREIVGVVEPVPHDETYCDP ASLFHVSNDYSFIRYYTRTLYQFQFQEAQCQAAKHEGPHKCDISNSTEA GQKLFNMLRLGKSEPWTLAENVVGAKNMNVRPLLNYFEPLFTWLKDQNK NSFVGWSTDWSPYADQSIKVRISLKSALGDKAYEWNDNEMYLFSSVAYA MRQYFLKVKNQMILFGEEDVRVANLKPRI SFNFVTPAPKNVSDIIPRTEV EKAIRMSRSRINDAFRLNDNSLEFLGIQPTLGPPNQPPVS	58
Последовательность нуклеиновой кислоты эктодомена растворимого рецептора ACE2, кодирующая SEQ ID NO: 58 <u>Подчеркнута:</u> сигнальная последовательность (происходит из Genbank NM_021804.2; не содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен и	ATGTCAAGCTCTTCCTGGCTCCTTCTCAGCCTTGTTGCTGTAAGTCTGCTGC TCAGTCCACCATTGAGGAACAGGCCAAGACATTTTTGGACAAGTTTAACC ACGAAGCCGAAGACCTGTTCTATCAAAGTCACTTGCTTCTTGGAATTAT AACACCAATATTACTGAAGAGAATGTCCAAAACATGAATAATGCTGGGGA CAAATGGTCTGCCTTTTTAAAGGAACAGTCCACACTTGCCCAAATGTATC CACTACAAGAAATTCAGAATCTCACAGTCAAGCTTCAGCTGCAGGCTCTT CAGCAAAATGGGTCTTCAGTGCTCTCAGAAGACAAGAGCAAACGGTTGAA CACAATTCTAAATACAATGAGCACCATCTACAGTACTGGAAAAGTTTGTA ACCCAGATAATCCACAAGAATGCTTATTACTTGAACCAGGTTTGAAATGAA ATAATGGCAAACAGTTTAGACTACAATGAGAGGCTCTGGGCTTGGGAAAG CTGGAGATCTGAGGTGCGCAAGCAGCTGAGGCCATTATATGAAGAGTATG TGGTCTTGAAAAATGAGATGGCAAGAGCAAATCATTATGAGGACTATGGG GATTATTGGAGAGGAGACTATGAAGTAAATGGGGTAGATGGCTATGACTA CAGCCGCGGCCAGTTGATTGAAGATGTGGAACATACCTTTGAAGAGATTA AACCATTATATGAACATCTTCATGCCTATGTGAGGGCAAAGTTGATGAAT GCCTATCCTTCCTATATCAGTCCAATTGGATGCCTCCCTGCTCATTTGCT TGGTGATATGTGGGGTAGATTTTGGACAAATCTGTACTCTTTGACAGTTC CCTTTGGACAGAAACCAACATAGATGTTACTGATGCAATGGTGGACCAG GCCTGGGATGCACAGAGAATATTCAAGGAGGCCGAGAAAGTTCTTTGTATC TGTTGGTCTTCCTAATATGACTCAAGGATTCTGGGAAAAATCCATGCTAA CGGACCCAGGAAATGTTTCAGAAAGCAGTCTGCCATCCCACAGCTTGGGAC CTGGGGAAGGGCGACTTCAGGATCCTTATGTGCACAAAGGTGACAATGGA CGACTTCCTGACAGCTCATCATGAGATGGGGCATATCCAGTATGATATGG CATATGCTGCACAACCTTTTCTGCTAAGAAATGGAGCTAATGAAGGATTC CATGAAGCTGTTGGGGAAATCATGTCACTTTCTGCAGCCACACCTAAGCA TTTAAAATCCATTGGTCTTCTGTACCCGATTTTCAAGAAGACAATGAAA	59

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
внутриклеточный домен)	CAGAAATAAACTTCCTGCTCAAACAAGCACTCACGATTGTTGGGACTCTGCCATTTACTTACATGTTAGAGAAGTGGAGGTGGATGGTCTTTAAAGGGGA AATTTCCCAAAGACCAGTGGATGAAAAAGTGGTGGGAGATGAAGCGAGAGATAGTTGGGGTGGTGGAACTGTGCCCCATGATGAAACATACTGTGACCCCGCATCTCTGTTCCATGTTTCTAATGATTACTCATTCATTCGATATTACACAAGGACCCTTTACCAATTCCAGTTTCAAGAAGCACTTTGTCAAGCAGCTAACATGAAGGCCCTCTGCACAAATGTGACATCTCAAACCTCTACAGAAGCTGGACAGAACTGTTCAATATGCTGAGGCTTGGAATAATCAGAACCCTGGACCCTAGCATTGGAAAATGTTGTAGGAGCAAAGAACATGAATGTAAGGCCACTGCTCAACTACTTTGAGCCCTTATTTACCTGGCTGAAAGACCAGAACAAAG AATTCCTTTGTGGGATGGAGTACCGACTGGAGTCCATATGCAGACCAAAGCATCAAAGTGAGGATAAGCCTAAAATCAGCTCTTGGAGATAAAGCATATGAATGGAACGACAATGAAATGTACCTGTTCCGATCATCTGTTGCATATGCTATGAGGCAGTACTTTTTAAAGTAAAAATCAGATGATTCTTTTTGGGGA GGAGGATGTGCGAGTGGCTAATTTGAAACCAAGAATCTCCTTTAATTTCTTTGTCACTGCACCTAAAAATGTGTCTGATATCATTCTAGAACTGAAGTTGAAAAGGCCATCAGGATGTCCCGGAGCCGTATCAATGATGCTTTCCGTCTGAATGACAACAGCCTAGAGTTTCTGGGGATACAGCCAACACTTGGACCTCTAACCCAGCCCCCTGTTTCCTAA	
Последовательность аминокислот RBD шиповидного белка SARS CoV-2	RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNKRKISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF	60
Последовательность нуклеиновой кислоты RBD шиповидного белка SARS CoV-2 (кодирующая SEQ ID NO: 36) <i>Выделены жирным шрифтом и курсивом:</i> участки, связывающие мРНК	AGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCCTAATATTACAAACTTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTAAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGT <i>GTTGCTGATTATTCTGTCCTA</i> TATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAA TTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTGAGAGAGATATTCAACTGAAATCTATCAG <i>GCCGGTAGCACACCTTGTAAT</i> GGTGTGAAGG TTTTAATTGTTACTTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAA AAACAAATGTGTCAATTTTC	61
Последовательность аминокислот нуклеокапсидного белка (N) SARS CoV-2 (NCBI YP_009724397.2)	MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFRGQGVPIINTNSSPDDQIGYYRRATRIRGGDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGLPYGANKDGI IIVVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAIIVLQQLPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSRSRNSRNPSSRGTSPTARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQQQTVTKKS AAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA	62

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
Последовательность нуклеиновой кислоты нуклеокапсидного белка (N) SARS CoV-2, кодирующая SEQ ID NO: 38 Жирный шрифт и подчеркнута: последовательность Козак <i>Выделена курсивом:</i> OPC нуклеокапсидного (N) белка SARS CoV-2 Выделен жирным шрифтом и курсивом: участок связывания миРНК Жирный шрифт: Гибкий линкер Подчеркнута: OPC репортерного белка eGFP	GCCACCATGTCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCAT TACGTTTGGTGGACCCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAAC GCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAAT ACTGCGTCTTGGTTACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAA ATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATG ACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGAC GGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAAC TGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATAT GGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACATTGGCACC CGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTTCTCAAGGAAC AACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAG CCTCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACT CCAGGCAGCAGTAGGGGAACCTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGG TGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGA GCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAAGGCCAACTGTCACTAAG AAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTA CTGCCAC TAAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAA CCCAAGGAAATTTGGGGACCAGGAAC TAATCAGACAAGGAAC TGATTAC AAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTT CGGAATGTGCGCATTTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGA CCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGAT CAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCCACC AACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACTCAAGCCT TACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACTGTGACTCTTCTTCTGCTGCA GATTTGGATGATTTCTCCAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGA CTCAACTCAGGCCGGGGGTGGAGGCTCTGTGTCCAAGGGCGAAGAAGTGT TCACCGGCGTGGTGCCCATTTCTGGTGGAAGTGGACGGGGATGTGAACGGC CACAAGTTTAGCGTTAGCGGCGAAGGCGAAGGGGATGCCACATACGGAAA GCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCTGTGCCTTGGC CTACACTGGTCACCACACTGACATACGGCGTGCAAGTGTTCAGCAGATAC CCCGACCATATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAGGG CTACGTGCAAGAGCGGACCATCTTCTTTAAGGACGACGGCAACTACAAGA CCAGGGCCGAAGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTCAACCGGATCGAG CTGAAGGGCATCGACTTCAAAGAGGACGGCAACATCCTGGGCCACAAGCT CGAGTACAAC TACAACAGCCACAACGTGTACATCATGGCCGACAAGCAGA AAAACGGCATCAAAGTGAAGTTC AAGATCCGGCACAACATCGAGGACGGC TCTGTGCAGCTGGCCGATCACTACCAGCAGAACACACCCATCGGAGATGG CCCTGTGCTGCTGCCGATAACCACTACCTGAGCACACAGAGCGCCCTGA GCAAGGACCCCAACGAGAAGAGGGATCACATGGTGCTGCTGGAATTCGTG ACCGCCGCTGGCATCACACTCGGCATGGATGAGCTGTACAAGTGA	63
Белок Nsp1 SARS CoV-2 (NCBI YP_009725297.1)	MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEV LSEARQHLKDGT CGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRS GETLGVLPVPHVGEIPVAYRKVLLRKNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELG TDPYEDFQENWN TKHSSGV TRELMRELNGG	64
Белок Nsp1 SARS CoV-2 (первые 100 аминокислот последовательности SEQ ID NO: 40)	MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEV LSEARQHLKDGT CGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRS	65

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
Последовательность нуклеиновой кислоты белка NSP1 SARS CoV-2 (кодирующая SEQ ID NO: 40 в положениях 107 - 406, ОРС выделена курсивом) <i>Выделен жирным шрифтом и курсивом:</i> участок связывания миРНК Жирный шрифт: гибкий линкер <u>Подчеркнута:</u> ОРС репортерного белка eGFP (5'-НТО SARS CoV-2 показана против хода транскрипции от первого кодона ATG в положении 107)	GACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCGT GTTGAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCCGG<i>GTGTGACCCGAAA</i> <i>GGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCA</i> <i>ACTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTG</i> <i>GAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGAT</i> <i>GGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGA</i> <i>ACAGCCCTATGTGTTTCAACACGTTTCGGATGCTCGAACTGCACCTCATG</i> <i>GTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGT</i> <i>CGTAGTGGGGGTGGAGGCTCTGTGTCCAAGGGCGAAGAACTGTTACCCGG</i> <i>CGTGGTGCCCATTTCTGGTGGAAGTGGACGGGGATGTGAACGGCCACAAGT</i> <i>TTAGCGTTAGCGGCGAAGGCGAAGGGGATGCCACATACGGAAAGCTGACC</i> <i>CTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCTGTGCCTTGGCCTACACT</i> <i>GGTCACCACACTGACATACGGCGTGCAGTGCTTCAGCAGATACCCCGACC</i> <i>ATATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAGGGCTACGTG</i> <i>CAAGAGCGGACCATCTTCTTTAAGGACGACGGCAACTACAAGACCAGGGC</i> <i>CGAAGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTCAACCGGATCGAGCTGAAGG</i> <i>GCATCGACTTCAAAGAGGACGGCAACATCCTGGGCCACAAGCTCGAGTAC</i> <i>AACTACAACAGCCACAACGTGTACATCATGGCCGACAAGCAGAAAAACGG</i> <i>CATCAAAGTGAAGTTCGAAGATCCGGCACAACATCGAGGACGGCTCTGTGC</i> <i>AGCTGGCCGATCACTACCAGCAGAACACACCCATCGGAGATGGCCCTGTG</i> <i>CTGCTGCCCATAACCACTACCTGAGCACACAGAGCGCCCTGAGCAAGGA</i> <i>CCCCAACGAGAAGAGGGATCACATGGTGCTGCTGGAATTCTGTGACCGCCG</i> <i>CTGGCATCACACTCGGCATGGATGAGCTGTACAAGTGA</i>	66
Последовательность нуклеиновой кислоты NSP-12 и NSP13 SARS CoV-2	GTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGT TAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTAAAACTCTTTGACCGTTAT<i>TTT</i> <i>AAATATTGGGATCAGAC</i>ATACCACCCAAATTGTGTTAACTGTTTGGATGA CAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACTTTAATGTTTTATTCTCTACAGTGT TCCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGT GTTCCATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGT ACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAAT TACTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTA	67

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
<i>Выделен жирным шрифтом и курсивом:</i> участки связывания мРНК	TTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCCGGTAATTTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTA AACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAAATCAGCTGGTTTTCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAATAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAACGTTTTATAGTGATGTAGAAAACCCCTCACCTTATGGGTGGGATTATCCTA AATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTTCTTGCTCGCAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAAAACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTTGTACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATTCGTTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCCATACGTAGACCATTCCTTATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGTTTTATATAAAAAATACATGTGTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCA AAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACTTAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACATAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTACAAATTAAATGTTGGTGATTATTTGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGACCTACCTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAAATTAAGTGGCTTATACCCACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAAAGGTGGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAGAGTCATTTTGTCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGGTATACAGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAAAATATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTGTGTAGAGTGTTTTGATAAATTCAAAGTGAATTC AACATTAGAACAGTAT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTA CCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACATATAGGTCCAGACATGTTCCCTCGGAAC TTGT CGGCGTTGTCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAA ACTGTTGATTCATCACAGGGCT CAGAATATGACTATGTCATATTCACCTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCA	
Набор 1 для кПЦР, прямой праймер -1	GATGTGGTGCTTGCATACGT	68
Набор 1 для кПЦР, зонд -1	TGCTGTTACGACCATGTCAT	69
Набор 1 для кПЦР, обратный праймер -1	TCACAACCTGGAGCATTGCA	70
Набор 2 для кПЦР, прямой праймер -2	AATAGAGCTCGCACCGTAGC	71
Набор 2 для кПЦР, зонд-2	GGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACC	72
Набор 2 для кПЦР, обратный праймер -2	AGTGGCGGCTATTGATTTCA	73
Последовательность нуклеиновой кислоты IL-6 (кодирующая белок последовательность) <i>Выделены жирным шрифтом и курсивом: участки связывания миРНК</i>	ATGAACTCCTTCTCCACAAGCGCCTTCGGTCCAGTTGCCTTCTCCCTGGGGCTGCTCCTGGTGTTCCTGCTGCCTTCCCTGCCCCAGTACCCCCAGGAGAAGATTCCAAAGATGTAGCCGCCCCACACAGACAGCCACTCACCTCTCA GAACGAATTGACAAACAAATTCGGTACATCCTCGACGGCATCTCA GCCCTGAGAAAGGAGACATGTA ACAAGAGTAACATGTGTGAAAGCAGCAAAGAGGCACTGGCAGAAAACAACCTGAACCTTCCAAAGATGGCTGAAAAAGATGGA TGCTTCCAATCTGGATTCAAT GAGGAGACTTGCCTGGTGAAAAT CATCAC TGGTCTTTTGGAGTTTGAGGTATACCTAGAGTACCTCCAGAACAGATTTGAGAGTAGTGAGGAACAAGCCAGAGCTGTGCAGATGAGTACAAAAGTCCTGATCCAGTTCCTGCAGAAAAAGGCAAGAATCTAGATGCAATAACCACCCCTGACCCAACCACAAATGCCAGCCTGCTGACGAAGCTGCAGGCACAGAACCAGTGGCTGCAGGACATGACAACTCATCTCATTCTGCGCAGCTTTAAGGAGTTCCTGCAGTCCAGCCT GAGGGCTCTTCGGCAAATGTAG	74

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
Последовательность нуклеиновой кислоты IL-6R-альфа (кодирующая белок последовательность) <i>Выделены жирным шрифтом и курсивом:</i> участки связывания мРНК	ATGCTGGCCGTCGGCTGCGCGCTGCTGGCTGCCCTGCTGGCCGCGCCGGG AGCGGCGCTGGCCCCAAGGCGCTGCCCTGCGCAGGAGGTGGCGAGAGGCG TGCTGACCAGTCTGCCAGGAGACAGCGTGA CTCTGACCTGCCCGGGGTA GAGCCGGAAGACAATGCCACTGTTCACTGGGTGCTCAGGAAGCCGGCTGC AGGCTCCCACCCCAGCAGATGGGCTGGCATGGGAAGGAGGCTGCTGCTGA GGTCGGTGCAGCTCCACGACTCTGGAACTATTCATGCTACCGGGCCGGC CGCCAGCTGGGACTGTGCACTTGCTGGTGGATGTTCCCCCGAGGAGCC CCAGCTCTCTGCTTCCGGAAGAGCCCCCTCAGCAATGTTGTTTGTGAGT GGGTCTCTCGGAGACCCCCATCCCTGACGACAAAGGCTGTGCTCTTGGTG AGGAAGTTTCAGAACAGTCCGGCCGAAGACTTCAGGAGCCGTGCCAGTA TCCCAGGAGTCCCAGAAGTTCTCCTGCCAGTTAGCAGTCCCGGAGGGAG ACAGCTCTTTCTACATAGTGTCCATGTGCGTCGCCAGTAGTGTGGGAGC AAGTTCAGCAAACTCAAACCTTTCAGGGTTGTGGAATCTTGCAGCCTGA TCCGCTGCCAACATCACAGTCACTGCCGTGGCCAGAAACCCCCGCTGGC TCAGTGTCACTGGCAAGACCCCCACTCCTGGAACATCATCTTTCTACAGA CTACGGTTTGAGCTCAGATATCGGGCTGAACGGTCAAAGACATTCAACAC ATGGATGGTCAAGGACCTCCAGCATCACTGTGTATCCACGACGCCTGGA GCGGCCTGAGGCACGTGGTGCAGCTTCGTGCCCAGGAGGAGTTCGGGCAA GGCAGTGGAGCGAGTGGAGCCCGAGGCCATGGGCACGCCTTGACAGA CAGGCTTTCTCCTCGTTGCCCAGGATGGAGTACAGCAGTGAATCACAGC TCACGGCAACTTCTGCCTCCTGGGTTCAGCAATCCTCCCGCCTCAGCCT CCTAAGTAG	75
Последовательность нуклеиновой кислоты IL-6R-бета (кодирующая белок последовательность) <i>Выделены жирным шрифтом и курсивом:</i> участки связывания мРНК	ATGTTGACGTTGCAGACTTGGCTAGTGCAAGCCTTGTTTATTTTCCTCAC CACTGAATCTACAGGTGAACTTCTAGATCCATGTGGTTATATCAGTCCTG AATCTCCAGTTGTACAACCTTCATTCTAATTTCACTGCAGTTTGTGTGCTA AAGGAAAAATGTATGGATTATTTTCATGTAAATGCTAATTACATTGTCTG GAAAACAAACCATTTTACTATTCCTAAGGAGCAATATACTATCATAAACA GAACAGCATCCAGTGTCACTTTACAGATATAGCTTCATTAAATATTCAG CTCACTTGCAACATTCTTACATTTCGGACAGCTTGAACAGAATGTTTATGG AATCACAATAATTTTCAGGCTTGCCTCCAGAAAAACCTAAAAATTTGAGTT GCATTGTGAACGAGGGGAAGAAAATGAGGTGTGAGTGGGATGGTGGAAAG GAAACACACTTGGAGACAACTTCACTTTAAAATCTGAATGGGCAACACA CAAGTTTGCTGATTGCAAGCAAAACGTGACACCCCCACCTCATGCACTG TTGATTATTCTACTGTGTATTTTGTCAACATTGAAGTCTGGGTAGAAGCA GAGAATGCCCTTGGGAAGTTACATCAGATCATATCAATTTTGATCCTGT ATATAAAGTGAAGCCCAATCCGCCACATAATTTATCAGTGATCAACTCAG AGGAACTGTCTAGTATCTTAAATTTGACATGGACCAACCCAAGTATTAAG AGTGTATATAACTAAATATAACATTCAATATAGGACCAAAGATGCCTC AACTTGAGCCAGATTCTCCTGAAGACACAGCATCCACCCGATCTTCAT TCACTGTCCAAGACCTTAAACCTTTTACAGAATATGTGTTTAGGATTGCG TGTATGAAGGAAGATGGTAAGGGATACTGGAGTGACTGGAGTGAAGAAGC AAGTGGGATCACCTATGAAGATAACATTGCCTCCTTTTGA	76
SARS CoV-2_Refseq	ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTC TTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTTAAATCTGTGTGGCTGTCACTC GGCTGCATGCTTAGTGCACCTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGT CGTTGACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGT TTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCCGGGTG TGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAAC ACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTAC GTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACAT CTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCC TCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCAACAAACGTTTCGGATGCTCGAACTG CACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATT CAGTACGGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGG	77

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	CGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATA AAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTA GGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAA CACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAACG GAGGGGCATACACTCGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGC TACCCTCTTGAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAAGCTTC ATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTAT ACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCT GAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAATTAAATTGGCAAAGAA ATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATT CCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGC TTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATG CAACCAAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGA CTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGC ACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCCA AAATGCTGTTGTTAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAG GACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAACC ATTCTTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTC TTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCG CTAACATAGGTTGTAACCATAACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGT CTTAATGACAACCTTCTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAAGTCAACATCAA TATTGTTGGTGACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCAT CTTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTGGAACTGTGAAAGGTTTGGAT TATAAAGCATTCAAACAAATTTGTTGAATCCTGTGGTAATTTTAAAGTTAC AAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAA TACTGAGTCCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTTGTACGA TCAATTTTCTCCCGCACTCTTGAACTGCTCAAATTTCTGTGCGTGTTTT ACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGA GACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTA GTTGTAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTTCAGTTGACTTCGCAGTG GCTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTG ATTGGCTTGAAAGAGAAGTTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGGT TGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTGCGGTGG ACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTTCAGACATTCT TTAAGCTTGTAATAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATT GGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCA CTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCC TACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAA ACACTTCCCACAGAAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAACCTGGTGA TTTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGG TTGGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGAC ACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATATGATGGTAACAAACAATAC CTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGACA CTGTGATAGAAGTGCAAGGTACAAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCT GATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAGT TGAACCTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTG TCATAAAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCACTGGGCATT GATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGG TGAGTTTAAATTGGCTTCACATATGTATTGTTCTTTCTACCCTCCAGATG AGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACT CAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATT TGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATT GGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAG GACAATCAGACAACCTACTATTCAACAATTTGTTGAGGTTCAACCTCAATT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	AGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTTCAGACTATTGAAGTGAATAGTTT GTGGTTATTTAAACCTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGACATT GTGGAAGAAGCTAAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAA TGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTA CTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGA CCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAA ACACTGTCTTCATGTTGTTCGGCCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTC AACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTTAATCAGCACGAAGTTCTACTT GCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACATTCTTT AAGAGTTTGTGTAGATACTGTTTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTG ATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGT GAAAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTTAAAGAGGAAGTTAA GCCATTTATACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATG ATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAA ACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAA TCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCT TAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTT TTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAAT GCTAGCGAAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTT ACCCGGGTGAGGGTTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTG CTTAAAAAGTGTAAGGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAA TGAGAAGCAAGAAATTCTTGGAAGTGTCTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGC TTGCACATGCAGAAGAAACACGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACCT AAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAAAAATACA AGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAA CAACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAAATGAACTCTT GTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGC TGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTT CACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAA ACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTGGTTCCTATAA AGATTGGTCCATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTA AGAGAGGTGATAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCAC CTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAGACACTTCTTTCTTT GAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACC TCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGT CCAATTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTC ACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTG TTGAGGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTCTGGGTAGG TACATGTCAGCATTAATCACACTAAAAAGTGGAATACCCACAAGTTAA TGGTTTAACTTCTATTAAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTG CATTGTTAAACACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTTAAATCCACCTGCTCTA CAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGC ACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTA GAGAAACAATGAGTTACTTGTTTCAACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAA AGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAACCTTGTTGGACAACAGCAGACAACCCCT TAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAAT TTAAGAAAGGTGTTTCAAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAA TATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGC TCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTG GTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAACTTTG TATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACAAAGTCCTCAGAATACAAAGGTCC TATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAAC CAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATTGACCCTAAG TTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAGAGCAACCAAT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTA AGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACT GGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGA CTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCCTCTT TTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAAC AATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTG TCTTTGGAGCACAAAACCAAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGATGTACTGA AGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAGATCTAAAA CCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAATCCTACCATACAGAAAGACGTTCT TGAGTGTAATGTGAAACTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAAC CAGCAAATAATAGTTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTA ATGGCTGCTTATGTAGACAATCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGA ATTATCTAGAGTATTAGGTTTGAAAACCCCTTGCTACTCATGGTTTAGCTG CTGTTAATAGTGTCCCTTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTT CTTAACAAAGTTGTTAGTACAACCTAACAATAGTTACACGGTGTTTAAA CCGTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTTTATTGCTACAAT TGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAGCATCTATGCCG ACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCCGTAAATTTTGTCTAGA GGCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATA TTATAATTTGGTTTTTACTATTAAAGTGTTCCTAGGTTCTTTAATCTAC TCAACCGCTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTA CTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACCTATTG CAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGTAGTGTTTGTCTTAGTGTTTA GATTCCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATACAAATTACCATTTT ATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTT TGGCATATATCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCA ATCATGCAATTGTTTTTCACTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTC TTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTAG CTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAA AGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTG TTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACTATTGTTAATG GTGTTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGC AACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAG TACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAA GACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACA GTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGAC TTATGAAGACATTCTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAG CTAATAACACTAAAGGTTCAATGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTATGGT AAATCAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAG TCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTG ATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAAATGTTTGATGCTTACGTT AATACGTTTTTCATCAACTTTTAACTGACCAATGGAAAACTCAAAACACT AGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATG TCTTATCTACTTTTATTTTCAAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTACAGAT GTAGAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGA CATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACA AAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGCTTGATTGACTGTAGT GCGCGTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGAT ATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCAATTGTCTGAACAACCTACGAAAACAAA TACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCA ACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGG TGGTAAATTTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAAGTTACACTTG TGTTCCTTTTTGTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTATGTC ATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTAT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTGTTTGCTA ACAAACATGCTGATTTTGGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTAT ACTAATGACAAAGCTTGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGT GGGTTTTGTCTGCTGCCTGGTTTGCCTGGCACGATATTACGCACAACATAATG GTGACTTTTTGCAATTTCTTACCTAGAGTTTTTGTAGTGCAGTTGGTAACATC TGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGC TTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGC CAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTAT GAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTAT TCAATTTCCCTAACACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTT TTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGT GTTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAACAATGATTATTACAG ATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTA ATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATCAGCA TCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTA CTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTG CCTTTAATACTTTACTATTCCCTATGTCATTCAGTGTACTCTGTTTAAACA CCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTGTTATTCTGTTATTTACTTGTACTT GACATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGA TGGTTATGTTCACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATC ATTTGTATTTCCACAAAGCATTTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAA GAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTGTTCCCTTAGTACTTTTGAAGAAGCTG CGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGT GATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAA TAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAACCTAGCTACAGAGAAG CTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGT TCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTT GCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCCTCTGGTAAAGTTGAGGGTT GTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACCTACCTTAAACGGTCTTTGGCTT GATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACAT GCTTAAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTCGTAAGTCTAATCATAATT TCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTATG CAAAATTGTGTACTTAAAGCTTAAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACC TAAGTATAAGTTTGTTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAAGTGTAG CTTGTTACAATGGTTCCACCATCTGGTGTGTTACCAATGTGCTATGAGGCCC AATTTCACTATTAAGGGTTCATTCCCTAATGGTTTCATGTGGTAGTGTGG TTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGG AATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTTTAT GGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAAC TATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAG ACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTAATGACTTTAACCTT GTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCATGTTGACAT ACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTG CTTCATTAAGAATTAAGTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTG GGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACA ATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTGAAAAGAACAAATCAAGGGTA CACACCACTGGTTGTTACTCACAATTTTGAATTCACCTTTTAGTTTTAGTC CAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTT ACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGATGTTTG TCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTTGTTACCTTCTCTTGCC ACTGTAGCTTATTTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCG TATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGC TAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATG ACAGCAAGAACTGTGTATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTAT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GAATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATC AAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCA GGTGTAGTTACAACGTGCATGTTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTTATGTG TGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTTCAGTGTA TAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTGTACTTGTTACTTTGGC CTCTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTTTATGA TTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTAC TCCCACCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAAATTGTTG GGTGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAAT GTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAAC TCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGCTCAATGTGTCCAGTTACAC AATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATGGT TTCCTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACATAAACA AGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCC TCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGA AGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAA AGTTGAAGAAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCA GCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAAT GTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGCTA TGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGCACTC AACACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAAT ACCTCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGTGATACCAGACTATAACA CATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTG TGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAG TGAAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAA CAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGT CCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGC TTGCACTGATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAGGGAGGTA GGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGA TTCCCTAAGAGTGATGGAACCTGGTACTATCTATACAGAAGTGAACACC TTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCCTAAAGTGAAGTATTTAT ACTTTATTAAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGT TTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGC CAATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTGTAGATGCTGCTAAAG CTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTT AAGATGTTGTGTACACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACC GGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGT ACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTA AAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAATGACCCTGTGGG TTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTT ATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGAT GCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTACA CCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACAT CTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTT GTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTT GTAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTA TAATTTACTTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGT TTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGTCTTACT AAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGATGAAGG TAATTGTGACACATTAAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATG ATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGAT ATATTACGCGTATACGCCAATTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTT AAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTG TACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GATTTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTA TTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAG AGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTG TTAAATATGACTTTCACGGAAGAGAGGTTAAACTCTTTGACCGTTATTT TAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTTAACTGTTTGGATG ACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTTAATGTTTTATTCTCTACAGTG TTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGG TGTTCCATTTGTAGTTTCAACTGGATAACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTG TACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAA TTACTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCT ATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACA ATGTTGCTTTTCAAACGTGTCAAACCCGGTAATTTTAACAAAGACTTCTAT GACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTTCTTTAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATT AAAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATG ACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTACTA TTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTG TATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTT TTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGT TATGAGGATCAAGATGCACTTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCC TACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAG CTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAG TTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGT AGTAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAA CTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCCTCACCTTATGGGTGGGATTATCCT AAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGT TCTTGCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCCGTTTCTATA GATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGC GGTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAAC TGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATG TTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTC CGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGT TGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCT CAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTAT GCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTA TTATCAAAACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAATGTTGGACTGAGACTG ACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTT AAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAAT CCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACAC TTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACT AAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTTGTACTTACAATA CATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATT CTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTT TATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTG TGTTCTTTGCAATTACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTA GACCATTCTTATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCA CATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTG TGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATT GTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAA GTTTTTGGTTTATATAAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGA CTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTT TAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTTGACAGCAGAAACGCTC AAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACG TGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAAC CTAGACCACCACTTAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAAC	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	AAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTA TGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAAATTAAATGTTG GTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCT ACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAAC ACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAAAGG TTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAG AGTCATTTTGGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGT GTATACAGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCAT TAAAATATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCT CGTGTAGAGTGTTTTGATAAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTA TGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTG TCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTTGTCAAT GCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCTGCTCAATT ACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATT TCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACATAGGTCCAGACATGTTCCCTC GGAACCTTGTCGGCGTTGTCTGTGAAATGTTGACACTGTGAGTGCTTT GGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCT TAAAATGTTTTATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATT AACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCCTGC TTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAG CCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAACCTGTTGATTTCATCACAGGGC TCAGAATATGACTATGTCATATTTACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTC TTGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCA TACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTACA AGTCTTGAAATTCACGTAGGAATGTGGCACTTTACAAGCTGAAAATGT AACAGGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTACATCCTA CACAGGCACCTACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAACCTGAAGGT TTATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACT CATCTCTATGATGGGTTTTAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTA ACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATT GGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAA TTTACCTTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTAC CTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTCCAGAGTTAGT GCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTA CAAAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAA GTGACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCA CATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGA GCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTT CAGACACTTATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTAT AATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACA AAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTA GTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTT AAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAA GATTAATGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCAT TATTAGCAGACAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCTAAAGCT ATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACA GCCTTGATGTGACAAAGCTTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATG CCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGGAAATTGC AATGTGATAGATATCCTGCTAATTCCATTGTTTGTAGATTTGACACTAG AGTGCTATCTAACCTTAACCTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATG TAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGCTTTTGT AATTTAAACAATTACCATTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTC TCATGGAAAACAAGTAGTGTGAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTG CTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCAT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGC TGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGA ACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTA AATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCAT TAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTGTTTG AAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTTGAGCTTTGGGCTAAG CGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGT GGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAG CACATATATCTACTATTGGTGTGTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAA CCAAGTGAACGATTTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTTGATGGTAGAGT TGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAATGCCCCGTAATGGTGTCTTATTA CAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCT AGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAA TTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTCCAACAATTACCTGAAACTTACT TACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAA ATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATT AGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTC AGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAA TCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCCTATGGACAGTACAGTTAAAAA CTATTTTCATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTGTTCTG TTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAAGAT TTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTATTGACTATACAGAAAT TTCATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCCAA AATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTT TACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTATGG TGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATA CTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAAT ATGAGAGTTATACATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGG TACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGATT CAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGAT TGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATAT GTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGG GTTTTTTCACCTACATTTGTGGGTTTATACAAACAAAAGCTAGCTCTTGGA GGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAATGCTGATCTTTA TAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGA ATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAA CCACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTG GAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCCTATTCTTTATTTGACATGA GTAAATTTCCCTTTAAATTAAGGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAGAA GGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTAT AATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTTAACA ACTAAACGAACAATGTTTGTGTTTTCTTGTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAG TCAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTA ATTCTTTCACACGTGGTGTGTTATTACCCTGACAAAGTTTTTCAGATCCTCA GTTTTACATTTCAACTCAGGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTAC TTGGTTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTG ATAACCCTGTCCCTACCATTTAATGATGGTGTGTTATTTTGCTTCCACTGAG AAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTTGGTACTACTTTAGATTCGAA GACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAAG TCTGTGAATTTCAATTTTGTAAATGATCCATTTTTTGGGTGTTTATTACCAC AAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGC GAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTG AAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAAT ATTGATGGTTATTTTAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGT	

Белок нуклеиновая кислота	или Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTTCGGCTTTTAGAACCATTGGTAGATTTGC CAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTTACTTGCTTTACATAGA AGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGC AGCTTATTATGTGGGTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAAAATATA ATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTC TCAGAAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTA TCAAACCTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTT CTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGA TTTGCACTGTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGC TGATTATTCTGTCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTAT GCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGG GCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAAATTACCAGATGATTTTA CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGT GGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACC TTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTT GTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTTCTTTACAATCATATGGT TTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATAACAGAGTAGTAGTACT TTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGT CTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTA ACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCA ACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCAC AGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTCACT GTTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTGCTGTTCTTTTATCA GGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTATCATGCAGATCAACTTA CTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGT GCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGA CATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATT CTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACT ATGTCACCTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGC CATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGT CTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCA ACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATT AAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAG AAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAAGAT TTTGGTGTTTTTAATTTTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAG CAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGCAG ATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCT AGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTGGCCACC TTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGG GTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATA CCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAAATGGTATTGGAGTTACACA GAATGTTCTCTATGAGAACCACAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTG CTATTGGCAAATTCAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCCTTGGGA AACTTCAAGATGTGGTCAACCAAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGT TAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTTAAATGATA TCCTTTTACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTG ATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAAT TAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGT CAGAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTTGTGGAAAGGGC TATCATCTTATGTCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTT GCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTG CCATTTGTATGATGGAAAAGCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTT TCAAATGGCACACACTGGTTTTGTAACACAAAGGAATTTTTTATGAACCACA	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	AATCATTTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAA TAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGAC TCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACCAGA TGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAATGCTTCAGTTGTAAACATTC AAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCT CTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCC ATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGG TGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGCG TGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCC AGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACTTATGGATTT GTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACCTGTAACCTTTGAAGCAAGGTGAAA TCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCG ATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCT TGCTGTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGC AACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTG TTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGC CCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGCAAGTATAAACT TTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAA AACCCTTACTTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTG TTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTTCTTCAATTGTCATTA CTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGATT GGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATT ACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGA GTACAGACACTGGTGTTGAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATT GTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATC CGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGA CTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTAC TCATTGTTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCT TTTTCTTGCTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTG CGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTA AAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAG AGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCT GTTTGGAACCTTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCG TTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTC CTATTCCTTACATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAA TAGGTTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAG TAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATC ACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGCTTGTAGGCTTGATGTGGCT CAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCCATGT GGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGC ACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGT GATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTG ACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTT TCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTT TGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAAATTAAACACAGACC ATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACA GATGTTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAA TTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATA AACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTC TCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAA TTATTCTTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCAC TACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGCTC TTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTTTCATCCTCTAGCTGATAACA AATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTGCTTTTGCTTGTCTGCTGAC	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCTAAACT GTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCCAATTTTTCTTA TTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAGAAAG ACAGAATGATTGAACTTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTAGCC TTTCTGCTATTCCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACT TGAAGTGAAGATCATAATGAACTTGTCAAGCCTAAACGAACATGAAAT TTCTTGTTTTCTTAGGAATCATCACAAGTGTAGCTGCATTTACCAAGAA TGTAAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCC GTGTCCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAA AATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCA CCCATTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTT TACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGGGTAGTCTTGTAGTGCCTGTT CGTTCTATGAAGACTTTTGTAGAGTATCATGACGTTTCGTGTTGTTTGTAGAT TTCATCTAAACGAACAACTAAATGTCTGATAATGGACCCCAAAATCAG CGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAG TAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCC AAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACAT GGCAAGGAAGACCTTAAATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACAC CAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGAC GAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTAT TTCTACTACCTAGGAAGTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAA CAAAGACGGCATCATATGGGTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAA AAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTA CACTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAG CAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACA GTTCAAGAAATTCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAAGTTCTCCTGCTAGA ATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAG ATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAAG GCCAACTGTCATAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGG CAAAAACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAG ACGTGGTCCAGAACAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAAGTAATCA GACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAATTGCACAATTTGCCCCC AGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTGCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACC TTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAG ATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCA TACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGAGGC TGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACTGTGA CTCTTCTTCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAACAATTGCAACAA TCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAACTCATGCAGACCACAC AAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATA GTCTACTCTTGTGCAGAATGAATCTCGTAACTACATAGCACAAAGTAGAT GTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTA GGGAGGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGCGGAGTAC GATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAG CCCTAATGTGTAATAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTGATTTTAA TAGCTTCTTAGGAGAATGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAA	
SARS CoV_Refseq	ATATTAGGTTTTTACCTACCCAGGAAAAGCCAACCAACCTCGATCTCTTG TAGATCTGTTCTCTAAACGAACTTTAAATCTGTGTAGCTGTCGCTCGGC TGCATGCCTAGTGCACCTACGCAGTATAACAATAATAATTTTACTGTC GTTGACAAGAAACGAGTAACTCGTCCCTCTTCTGCAGACTGCTTACGGTT TCGTCCGTGTTGCAGTCGATCATCAGCATACCTAGGTTTCGTCCGGGTGT GACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTTCTTGGTGTCAACGAGAAAACA CACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTCCTTCAGGTTAGAGACGTGCTAGTGCG	78

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TGGCTTCGGGGACTCTGTGGAAGAGGCCCTATCGGAGGCACGTGAACACC TCAAAAATGGCACTTGTGGTCTAGTAGAGCTGGAAAAAGGCGTACTGCCC CAGCTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATTAAACGTTCTGATGCCTTAAGCAC CAATCACGGCCACAAGGTCGTTGAGCTGGTTGCAGAAATGGACGGCATTC AGTACGGTCGTAGCGGTATAACACTGGGAGTACTCGTGCCACATGTGGGC GAAACCCCAATTGCATACCGCAATGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATAA GGGAGCCGGTGGTCATAGCTATGGCATCGATCTAAAGTCTTATGACTTAG GTGACGAGCTTGGCACTGATCCCATTTGAAGATTATGAACAAAACCTGGAAC ACTAAGCATGGCAGTGGTGCCTCCGTGAACCTCACTCGTGAGCTCAATGG AGGTGCAGTCACTCGCTATGTCGACAACAATTTCTGTGGCCAGATGGGT ACCTCTTGATTGCATCAAAGATTTTCTCGCACGCGCGGCAAGTCAATG TGACTCTTTCCGAACAACCTTGATTACATCGAGTCGAAGAGAGGTGTCTA CTGCTGCCGTGACCATGAGCATGAAATTGCCTGGTTCACTGAGCGCTCTG ATAAGAGCTACGAGCACCAGACACCCTTCGAAATTAAGAGTGCCAAGAAA TTTGACACTTTCAAAGGGGAATGCCCAAAGTTTGTGTTTCTCTTAACTC AAAAGTCAAAGTCATTCAACCACGTGTTGAAAAGAAAAAGACTGAGGGTT TCATGGGGCGTATACGCTCTGTGTACCCTGTTGCATCTCCACAGGAGTGT AACAAATATGCACCTGTCTACCTTGATGAAATGTAATCATTGCGATGAAGT TTCATGGCAGACGTGCGACTTTCTGAAAGCCACTTGTGAACATTGTGGCA CTGAAAATTTAGTTATTGAAGGACCTACTACATGTGGGTACCTACCTACT AATGCTGTAGTGAAAATGCCATGTCTGCTGTCAAGACCCAGAGATTGG ACCTGAGCATAGTGTTGCAGATTATCACAAACCACTCAAACATTGAAACTC GACTCCGCAAGGGAGGTAGGACTAGATGTTTTGGAGGCTGTGTGTTTGCC TATGTTGGCTGCTATAATAAGCGTGCCTACTGGGTTTCTCGTGCTAGTGC TGATATTGGCTCAGGCCATACTGGCATTACTGGTGACAATGTGGAGACCT TGAATGAGGATCTCCTTGAGATACTGAGTCGTGAACGTGTTAACATTAAC ATTGTTGGCGATTTTTCATTTGAATGAAGAGGTTGCCATCATTTTGGCATC TTTCTCTGCTTCTACAAGTGCCTTTATTGACACTATAAAGAGTCTTGATT ACAAGTCTTTCAAACCATTTGTTGAGTCCTGCGGTAACATAAAGTTACC AAGGGAAAGCCCGTAAAAGGTGCTTGGAACATTGGACAACAGAGATCAGT TTTAACACCACTGTGTGGTTTTCCCTCACAGGCTGCTGGTGTTATCAGAT CAATTTTTGCGCGCACACTTGATGCAGCAAACCACTCAATTCCTGATTTG CAAAGAGCAGCTGTCACCATACTTGATGGTATTTCTGAACAGTCATTACG TCTTGTCGACGCCATGGTTTATACTTCAGACCTGCTCACCAACAGTGTC TTATTATGGCATATGTAACGGTGGTCTTGTACAACAGACTTCTCAGTGG TTGTCTAATCTTTTGGGCACTACTGTTGAAAAACTCAGGCCTATCTTTGA ATGGATTGAGGCGAACTTAGTGCAGGAGTTGAATTTCTCAAGGATGCTT GGGAGATTCTCAAATTTCTCATTACAGGTGTTTTTGACATCGTCAAGGGT CAAATACAGGTTGCTTCAGATAACATCAAGGATTGTGTAATGCTTCAT TGATGTTGTTAACAAGGCACTCGAAATGTGCATTGATCAAGTCACTATCG CTGGCGCAAAGTTGCGATCACTCAACTTAGGTGAAGTCTTCATCGCTCAA AGCAAGGGACTTTACCGTCAGTGTATACGTGGCAAGGAGCAGCTGCAACT ACTCATGCCTCTTAAGGCACCAAAGAAGTAACCTTTCTTGAAGGTGATT CACATGACACAGTACTTACCTCTGAGGAGGTTGTTCTCAAGAACGGTGAA CTCGAAGCACTCGAGACGCCCCGTGATAGCTTCACAAATGGAGCTATCGT TGGCACACCAAGTCTGTGTAATGGCCTCATGCTCTTAGAGATTAAGGACA AAGAACAATACTGCGCATTGTCTCCTGGTTTACTGGCTACAAACAATGTC TTTCGCTTAAAAGGGGGTGACCAATTAAAGGTGTAACCTTTGGAGAAGA TACTGTTTGGGAAGTTCAAGGTTACAAGAATGTGAGAATCACATTTGAGC TTGATGAACGTGTTGACAAAGTGCTTAATGAAAAGTGCTCTGTCTACACT GTTGAATCCGGTACCGAAGTTACTGAGTTTGCATGTGTTGTAGCAGAGGC TGTTGTGAAGACTTTACAACCAGTTTCTGATCTCCTTACCAACATGGGTA TTGATCTTGATGAGTGGAGTGTAGCTACATTCTACTTATTTGATGATGCT GGTGAAGAAAACTTTTTCATCACGTATGTATTGTTTCTTTACCCTCCAGA	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TGAGGAAGAAGAGGACGATGCAGAGTGTGAGGAAGAAGAAATTGATGAAACCTGTGAACATGAGTACGGTACAGAGGATGATTATCAAGGTCTCCCTCTGGAATTTGGTGCCTCAGCTGAAACAGTTTCGAGTTGAGGAAGAAGAAGAGGAAGACTGGCTGGATGATACTACTGAGCAATCAGAGATTGAGCCAGAACCAGAACCTACACCTGAAGAACCAGTTAATCAGTTTACTGGTTATTTAAAACTTACTGACAATGTTGCCATTAAATGTGTTGACATCGTTAAGGAGGCACAAAGTGCTAATCCTATGGTGATTGTAAATGCTGCTAACATACACCTGAAACATGTGGTGGTGTAGCAGGTGCACTCAACAAGGCAACCAATGGTGCCATGCAAAGGAGAGTGATGATTACATTAAGCTAAATGGCCCTCTTACAGTAGGAGGTCTTGTGTTTGCTTTCTGGACATAATCTTGCTAAGAAGTGTCTGCATGTTGTTGGACCTAACCTAAATGCAGGTGAGGACATCCAGCTTCTTAAGGCAGCATATGAAAATTTCAATTCACAGGACATCTTACTTGCACCATTTGTTGTCAGCAGGCATATTTGGTGCTAAACCACTTCAGTCTTTACAAGTGTGCGTGCAGACGGTTCGTACACAGGTTTATATTGCAGTCAATGACAAAGCTCTTTATGAGCAGGTTGTCATGGATTATCTTGATAACCTGAAGCCTAGAGTGGAAGCACC TAAACAAGAGGAGCCACCAACACAGAAGATTCCAAAACCTGAGGAGAAATCTGTCGTACAGAAGCCTGTCGATGTGAAGCCAAAAATTAAGGCCTGCATTGATGAGGTTACCACAACACTGGAAGAACTAAGTTTCTTACCAATAAGTTACTCTTGTGTTGCTGATATCAATGGTAAGCTTTACCATGATTCTCAGAACA TGCTTAGAGGTGAAGATATGTCTTTCCTTGAGAAGGATGCACCTTACATGTAGGTGATGTTATCACTAGTGGTGATATCACTTGTGTTGTAATACCCCTC CAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAGATGCTCTCAAGAGCTTTGAAGAAAGTGCCAGTTGATGAGTATATAACCACGTACCCTGGACAAGGATGTGCTGGT TATACACTTGAGGAAGCTAAGACTGCTCTTAAGAAATGCAAATCTGCATT TTATGTACTACCTTCAGAAGCACCTAATGCTAAGGAAGAGATTCTAGGAA CTGTATCCTGGAATTTGAGAGAAATGCTTGCTCATGCTGAAGAGACAAGA AAATTAATGCCTATATGCATGGATGTTAGAGCCATAATGGCAACCATCCA ACGTAAGTATAAAGGAATTAATAATCAAGAGGGCATCGTTGACTATGGTG TCCGATTCTTCTTTTATACTAGTAAAGAGCCTGTAGCTTCTATTATTACG AAGCTGAACTCTCTAAATGAGCCGCTTGTCACAATGCCAATTGGTTATGT GACACATGGTTTTTAATCTTGAAGAGGCTGCGCGCTGTATGCGTTCTCTTA AAGCTCCTGCCGTAGTGTGAGTATCATCACCAGATGCTGTTACTACATAT AATGGATACCTCACTTCGTCATCAAAGACATCTGAGGAGCACTTTGTAGA AACAGTTTCTTTGGCTGGCTCTTACAGAGATTGGTCCTATTTCAGGACAGC GTACAGAGTTAGGTGTTGAATTTCTTAAGCGTGGTGACAAAATTGTGTAC CACACTCTGGAGAGCCCCGTGAGTTTCATCTTGACGGTGAGGTTCTTTC ACTTGACAACTAAAGAGTCTCTTATCCCTGCGGGAGGTTAAGACTATAA AAGTGTTCACACTGTGGACAACACTAATCTCCACACACAGCTTGTGGAT ATGTCATGACATATGGACAGCAGTTTGGTCCAACATACTTGGATGGTGC TGATGTTACAAAAATTAACCTCATGTAAATCATGAGGGTAAGACTTTCT TGTACTACCTAGTGATGACACACTACGTAGTGAAGCTTTCGAGTACTAC CATACTCTTGATGAGAGTTTCTTGGTAGGTACATGTCTGCTTTAAACCA CACAAAGAAATGGAATTTCTCAAGTTGGTGGTTTAACTTCAATTAAAT GGGCTGATAACAATTGTTATTTGTCTAGTGTTTTATTAGCACTTCAACAG CTTGAAGTCAAATTCATGCACCAGCACTTCAAGAGGCTTATTATAGAGC CCGTGCTGGTGATGCTGCTAACTTTTGTGCACTCATACTCGCTTACAGTA ATAAACTGTTGGCGAGCTTGGTGATGTCAGAGAACTATGACCCATCTT CTACAGCATGCTAATTTGGAATCTGCAAAGCGAGTTCTTAATGTGGTGTG TAAACATTGTGGTCAGAAAACCTACTACCTTAACGGGTGTAGAAGCTGTGA TGTATATGGGTACTCTATCTTATGATAATCTTAAGACAGGTGTTTCCATT CCATGTGTGTGTGGTCGTGATGCTACACAATATCTAGTACAACAAGAGTC TTCTTTTGTATGATGTCTGCACCACCTGCTGAGTATAAATTACAGCAAG GTACATTCTTATGTGCGAATGAGTACACTGGTAACCTATCAGTGTGGTCAT TACACTCATATAACTGCTAAGGAGACCTCTATCGTATTGACGGAGCTCA	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	CCTTACAAAGATGTCAGAGTACAAAGGACCAGTGACTGATGTTTTCTACA AGGAAACATCTTACACTACAACCATCAAGCCTGTGTCTGATAAACTCGAT GGAGTTACTTACACAGAGATTGAACCAAAATTGGATGGGTATTATAAAAA GGATAATGCTTACTATACAGAGCAGCCTATAGACCTTGTACCAACTCAAC CATTACCAAATGCGAGTTTTGATAATTTCAAACCTCACATGTTCTAACACA AAATTTGCTGATGATTTAAATCAAATGACAGGCTTCACAAAGCCAGCTTC ACGAGAGCTATCTGTACATTTCTTCCCAGACTTGAATGGCGATGTAGTGG CTATTGACTATAGACACTATTTCAGCGAGTTTCAAGAAAGGTGCTAAATTA CTGCATAAGCCAATTGTTTGGCACATTAACCAGGCTACAACCAAGACAAC GTTCAAACCAAACACTTGGTGTTTACGTTGTCTTTGGAGTACAAAGCCAG TAGATACTTCAAATTCATTTGAAGTTCTGGCAGTAGAAGACACACAAGGA ATGGACAATCTTGCTTGTGAAAGTCAACAACCCACCTCTGAAGAAGTAGT GGAAAATCCTACCATACAGAAGGAAGTCATAGAGTGTGACGTGAAAAC CCGAAGTTGTAGGCAATGTCATACTTAAACCATCAGATGAAGGTGTTAAA GTAACACAAGAGTTAGGTGATGAGGATCTTATGGCTGCTTATGTGGAAAA CACAAGCATTACCATTAAGAAACCTAATGAGCTTTCACTAGCCTTAGGTT TAAAAACAATTGCCACTCATGGTATTGCTGCAATTAATAGTGTTCCTTGG AGTAAAATTTTGGCTTATGTCAAACCATTTCTTAGGACAAGCAGCAATTAC AACATCAAATTGCGCTAAGAGATTAGCACAAACGTGTGTTTAAACAATTATA TGCCTTATGTGTTTACATTATTGTTCCAATTGTGTACTTTTACTAAAAAGT ACCAATTCTAGAATTAGAGCTTCACTACCTACAACCTATTGCTAAAAATAG TGTTAAGAGTGTTGCTAAATTTATGTTTGGATGCCGGCATTAATTATGTGA AGTCACCCAAATTTTCTAAATTGTTTCAATCGCTATGTGGCTATTGTTG TTAAGTATTTGCTTAGGTTCTCTAATCTGTGTAAGTCTGCTTTTGGTGT ACTCTTATCTAATTTTGGTGCTCCTTCTTATTGTAATGGCGTTAGAGAAT TGTATCTTAATTCGTCTAACGTTACTACTATGGATTTCTGTGAAGGTCT TTTCCTTGCAGCATTTGTTTAAAGTGGATTAGACTCCCTTGATTCTTATCC AGCTCTTGAAACCATTCAGGTGACGATTTATCGTACAAGCTAGACTTGA CAATTTTAGGTCTGGCCGCTGAGTGGGTTTTGGCATATATGTTGTTTACA AAATCTTTTATTTATTAGGTCTTTCAGCTATAATGCAGGTGTTCTTTGG CTATTTTGCTAGTCATTTTATCAGCAATTCTTGGCTCATGTGGTTTATCA TTAGTATTGTACAAATGGCACCCGTTTCTGCAATGGTTAGGATGTACATC TTCTTTGCTTCTTTCTACTACATATGGAAGAGCTATGTTTATATCATGGA TGGTTGCACCTCTTCGACTTGCATGATGTGCTATAAGCGCAATCGTGCCA CACGCGTTGAGTGTACAACCTATTGTTAATGGCATGAAGAGATCTTTCTAT GTCTATGCAAATGGAGGCCGTGGCTTCTGCAAGACTCACAATTGGAATTG TCTCAATTGTGACACATTTTGCAGTGGTAGTACATTCATTAGTGATGAAG TTGCTCGTGATTTGTCACTCCAGTTTAAAAGACCAATCAACCCTACTGAC CAGTCATCGTATATTGTTGATAGTGTGCTGTGAAAAATGGCGCGCTTCA CCTCTACTTTTGACAAGGCTGGTCAAAAGACCTATGAGAGACATCCGCTCT CCCATTTTGTCAATTTAGACAATTTGAGAGCTAACAACACTAAAGGTTC CTGCCTATTAATGTCATAGTTTTTGATGGCAAGTCCAAATGCGACGAGTC TGCTTCTAAGTCTGCTTCTGTGTACTACAGTCAGCTGATGTGCCAACCTA TTCTGTTGCTTGACCAAGCTCTTGTATCAGACGTTGGAGATAGTACTGAA GTTTCCGTTAAGATGTTTGATGCTTATGTGCGACACCTTTTTCAGCAACTTT TAGTGTTCCCTATGGAAAACTTAAAGGCACTTGTTGCTACAGCTCACAGCG AGTTAGCAAAGGTGTAGCTTTAGATGGTGTCTTTTCTACATTTCGTGTCA GCTGCCCCGACAAGGTGTTGTTGATACCGATGTTGACACAAAGGATGTTAT TGAATGTCTCAAACCTTTCACATCACTCTGACTTAGAAGTGACAGGTGACA GTTGTAACAATTTTATGCTCACCTATAATAAGGTTGAAAACATGACGCCC AGAGATCTTGGCGCATGTATTGACTGTAATGCAAGGCATATCAATGCCCA AGTAGCAAAAAGTCACAATGTTTCACTCATCTGGAATGTAAAAGACTACA TGTCTTTATCTGAACAGCTGCGTAAACAAATTCGTAGTGCTGCCAAGAAG ACAACATACCTTTTACTAGTAACCTGTGCTACAACCTAGACAGGTTGTCAA	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TGTCATAАСТАСТААААТСТСАСТСААГГГТГГТААГАТТГТТАГТАСТТ ГТТТТАААСТТАТГСТТААГГССАСТАТТАТТГТГСГТТСТТГСТГСАТТГ ГТТТГТТАТАТСТГТТАТГССАГТАСАТАСАТТГТСААТССАТГАТГГТТА САСАААТГАААТСАТТГГТТАСАААГССАТТСАГГАТГГТГТСАСТСГТГ АСАТСАТТТСТАСТГАТГАТТГТТТТГСАААТАААСАТГСТГГТТТТГАС ГСАТГГТТТАГССАГСГТГГТГГТТСАТАСАААААТГАСААААГСТГССС ТГТАГТАГСТГСТАТСАТТАСААГАГАГАТТГГТТТСАТАГТГССТГГСТ ТАССГГТАСТГТГСТГАГАГАСААТСААТГГТГАСТТСТТГСАТТТТСТА ССТСГТГТТТТТАГТГСТГТТГГСААСАТТТГСТАСАСАСТТССАААСТ САТТГАГАТАГАТГАТТТТГСТАСТСТГСТТГСГТТСТТГСТГСТГАГТ ГТАСААТТТТТААГГАТГСТАТГГГСАААСТСТГТГССАТАТТГТТАТГАС АСТААТТТГСТАГАГГГТТСТАТТТСТТАТАГТГАГСТТСТГТССАГАСАС ТСТТАТГТГСТТАТГГАТГГТТССАТСАТАСАГТТТСТТААСАСТТАСС ТГГАГГГТТСТГТТАГАГАТААААСТТТТГАТГСТГАГТАСТГТАГА САТГГТАСАТГССАААГГТСАГААГАТГАТТТГССТАТСТТАССАГТГГ ТАГАТГГГТТСТТААТААТГАГАТТАСАГАГСТСТАТСАГАГАТТТТСТ ГТГГТГТТГАТГССАТГААТСТСАТАГСТААСАТСТТАСТССТСТТГТГ СААСТСТГТГГТГСТТТАГАТГТГТСТГСТТСАГАТГГГТГГТГГТАТ ТАТТГССАТАТТГГТГАСТТГТГСТГССТАСТТАТТАГААТТСАГАС ГТГТТТТТГГТГАГАТАСААССАТГТТГТТГСТГСТААТГСАСТТТТГТТТ ТГАТГТСТТТСАСТТАСТСТГТСТГГТАССАГСТТАСАГСТТТСТГСС ГГГАГТСТАСТСАГТСТТТАСТТГТАСТТГАСАТТСТАТТТТСАССААТГ АТГТТТТСАТТСТТГГСТСАСТТТСААТГГТТТГССАТГТТТТСТССТАТТ ГТГССТТТТТГГАТААСАГАСАТСТАТГАТТТСТГАТТТТСТТГААГСА СТГССАТТГГТТСТТТААААСТТАСТТАГГААААГАГТСАТГТТТААТГ ГАГТТАСАТТАГАТАСТТТГАГАГГГТГСТТТГТГАСТТТТТТГСТС АААААГАААТГАСТТААААТТГСГАТГСАГАСАСТГТТГССАСТТАС АСАГАТАААСАГАТТАСТТГСТСТАТАТААААГАТАААГАТТТТСАГТГ ГАГСТТАГАТАСТТАСАГСТАТСТГТАААГАСАСТТГСТГССАСТТАГСА ААГГСТСТАААТГАСТТТАГСААСТСАГГТГСТГАТГТТСТТАССААСС АССАСАГАСАТАСАТТАСТТСТГСТГТТТТГСАГАГТГГТТТТАГГАААА ТГГСАТТССССТСАГГСАААГТТГААГГГТГСАТГГТАСААГАТААСТГТ ГГААСТТАСААСТСТТААТГГАТТГТГГТТГГАТГАСАСАГАТААСТГТСС ААГАСАТГТСАТТТГСАСАГАСАААГАСАТГСТТААТТСТААСТТАГААГ АТСТГСТСАТТГСАААТТССААССАТАГАСТТТСТТГТТТСАГГСТГГСААТ ГТТСААСТТСТГТТАТТГГССАТТСТАТГСААААТТГТСТГСТТААГСТ ТАААГТТГАТАСТТСТААСССТААГАСАСССААГАТАААТТТГТССГТА ТССААСТТГГТТАААСАТТТТСАГТТСТАГАСАТГСТТААТГГТТТТТТТТ ТСТГГТГТТТАТСАГТГТГССАТГАГАСТТААТТАААААТТАААГГТТТ ТТТТТТТААТГГАТТАТГТГГТАГТГТТГГТТТТААААТТААТТАГАТТ ГСГТГТСТТТСТГСТАТАТГСАТТАТАТГГАГСТТТТТТТТТТТТТТТТТТ ГСТГГТАСТГАСТТАГАААГТТААТТСТАТГГТТТТТТТТТТТТТТТТТТ ААСТГСАСААГГТГСААГТТАСАГАСААААААААААААААААААААААА САТГГСТГТАТГСТГСТГТТАТТААТГГТГАТААГТГГТТТТТТТААТАГА ТТ ТГАААСТТ ААА САГААТГГТАТГААТГГТГСТТААСТТТТТТТТТТТТТТТТТТТТТТТТТ ТГАГТТТААА ААГГТААГТТТАААААААААААААААААААААААААААААААААААААА АСТТТ ГТТТ ТГГСААТТГСТГСАТГТГСТАТГСТГСТТГТТАААААААААААААААААА ТТГТГСТТГТТТ	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GGTCTACATGCCTGCTAGCTGGGTGATGCGTATCATGACATGGCTTGAAT TGGCTGACACTAGCTTGTCTGGTTATAGGCTTAAGGATTGTGTTATGTAT GCTTCAGCTTTAGTTTTGGCTTATTCTCATGACAGCTCGCACTGTTTATGA TGATGCTGCTAGACGTGTTTGGACACTGATGAATGTCATTACACTTGTTT ACAAAGTCTACTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCTATTTCCATGTGGGCC TTAGTTATTTCTGTAACTCTAACTATTCTGGTGTGCTTACGACTATCAT GTTTTTAGCTAGAGCTATAGTGTGTGTGTGAGTATTACCCATTGT TATTTATTACTGGCAACACCTTACAGTGTATCATGCTTGTTTATTGTTTC TTAGGCTATTGTTGCTGCTGCTACTTTGGCCTTTTCTGTTTACTCAACCG TACTTTCAGGCTTACTCTTGGTGTATGACTACTTGGTCTCTACACAAG AATTTAGGTATATGAACCTCCAGGGGCTTTGCCTCCTAAGAGTAGTATT GATGCTTTCAAGCTTAACATTAAGTTGTTGGGTATTGGAGGTAACCATG TATCAAGGTTGCTACTGTACAGTCTAAAATGTCTGACGTAAAGTGCACAT CTGTGGTACTGCTCTCGGTCTTCAACAACCTTAGAGTAGAGTCATCTTCT AAATTGTGGGCACAATGTGTACAACCTCCACAATGATATTCTTCTTGCAAA AGACACAACCTGAAGCTTTCGAGAAGATGGTTTCTCTTTTGTCTGTTTGC TATCCATGCAGGGTGCTGTAGACATTAATAGGTTGTGCGAGGAAATGCTC GATAACCGTGCTACTCTTCAGGCTATTGCTTCAGAATTTAGTTCTTTACC ATCATATGCCGCTTATGCCACTGCCCAGGAGGCCTATGAGCAGGCTGTAG CTAATGGTGATTCTGAAGTCGTTCTCAAAAAGTTAAAGAAATCTTTGAAT GTGGCTAAATCTGAGTTTGACCGTGATGCTGCCATGCAACGCAAGTTGGA AAAGATGGCAGATCAGGCTATGACCCAAATGTACAAACAGGCAAGATCTG AGGACAAGAGGGCAAAAGTAAGTACTAGTGTATGCAAAACAATGCTCTTCACT ATGCTTAGGAAGCTTGATAATGATGCACTTAACAACATTATCAACAATGC GCGTGATGGTTGTGTTCCACTCAACATCATAACCATTGACTACAGCAGCCA AACTCATGGTTGTTGTCCCTGATTATGGTACCTACAAGAACACTTGTGAT GGTAACACCTTTACATATGCATCTGCACTCTGGGAAATCCAGCAAGTTGT TGATGCGGATAGCAAGATTGTTCAACTTAGTGAAATTAACATGGACAATT CACCAAATTTGGCTTGGCCTCTTATTGTTACAGCTCTAAGAGCCAACCTCA GCTGTTAAACTACAGAATAATGAACTGAGTCCAGTAGCACTACGACAGAT GTCCTGTGCGGCTGGTACCACACAAACAGCTTGTACTGATGACAATGCAC TTGCCTACTATAACAATTCGAAGGGAGGTAGGTTTGTGCTGGCATTACTA TCAGACCACCAAGATCTCAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGATGGTAC AGGTACAATTTACACAGAAGTGAACACCTTGTAGGTTTGTACAGACA CACCAAAGGGCCTAAAGTGAAATACTTGTACTTCATCAAAGGCTTAAAC AACCTAAATAGAGGTATGGTGCTGGGCAGTTTAGCTGCTACAGTACGTCT TCAGGCTGGAAATGCTACAGAAGTACCTGCCAATTCACCTGTGCTTTCTCT TCTGTGCTTTTGCAGTAGACCCTGCTAAAGCATATAAGGATTACCTAGCA AGTGGAGGACAACCAATCACCAACTGTGTGAAGATGTTGTGTACACACAC TGGTACAGGACAGGCAATTACTGTAACACCAGAAGCTAACATGGACCAAG AGTCSTTTGGTGGTGCTTCATGTTGTCTGTATTGTAGATGCCACATTGAC CATCCAAATCCTAAAGGATTCTGTGACTTGAAAGGTAAGTACGTCCAAAT ACCTACCACTTGTGCTAATGACCCAGTGGGTTTTACACTTAGAAACACAG TCTGTACCGTCTGCGGAATGTGGAAAGGTATGGCTGTAGTTGTGACCAA CTCCGCGAACCCTTGATGCAGTCTGCGGATGCATCAACGTTTTTAAACGG GTTTGCAGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGTGCGGCACAGGCACTAG TACTGATGTCGTCTACAGGGCTTTTGATATTTACAACGAAAAAGTTGCTG GTTTTGCAAAGTTCCCTAAAACTAATTGCTGTGCTTCCAGGAGAAGGAT GAGGAAGGCAATTTATTAGACTCTTACTTTGTAGTTAAGAGGCATACTAT GTCTAACTACCAACATGAAGAGACTATTTATAACTTGGTTAAAGATTGTC CAGCGGTTGCTGTCCATGACTTTTTCAAGTTTAGAGTAGATGGTGACATG GTACCACATATATCACGTCAGCGTCTAACTAAATACACAATGGCTGATTT AGTCTATGCTCTACGTCATTTTGATGAGGGTAATTGTGATACATTAAG AAATACTCGTCACATACAATTGCTGTGATGATGATTATTTCAATAAGAAG	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GATTGGTATGACTTCGTAGAGAATCCTGACATCTTACGCGTATATGCTAA CTTAGGTGAGCGTGTACGCCAATCATTATTAAAGACTGTACAATTCTGCG ATGCTATGCGTGATGCAGGCATTGTAGGCGTACTGACATTAGATAATCAG GATCTTAATGGGAACCTGGTACGATTTTCGGTGATTTTCGTACAAGTAGCACC AGGCTGCGGAGTTCCTATTGTGGATTCATATTACTCATTGCTGATGCCCA TCCTCACTTTGACTAGGGCATTTGGCTGCTGAGTCCCATATGGATGCTGAT CTCGCAAAACCACTTATTAAGTGGGATTTGCTGAAATATGATTTTACGGA AGAGAGACTTTGTCTCTTCGACCGTTATTTTAAATATTGGGACCAGACAT ACCATCCCAATTGTATTAAGTGTGTTTGGATGATAGGTGTATCCTTCATTGT GCAAACCTTTAATGTGTTATTTTCTACTGTGTTTCCACCTACAAGTTTGG ACCACTAGTAAGAAAAATATTTGTAGATGGTGTTCCTTTTGTGTTTCAA CTGGATACCATTTTTCGTGAGTTAGGAGTCGTACATAATCAGGATGTAAAC TTACATAGCTCGCGTCTCAGTTTCAAGGAACCTTTTAGTGATGCTGCTGA TCCAGCTATGCATGCAGCTTCTGGCAATTTATTGCTAGATAAACGCACTA CATGCTTTTTCAGTAGCTGCACTAACAAACAATGTTGCTTTTCAAACGTGTC AAACCCGGTAATTTTAATAAAGACTTTTATGACTTTGCTGTGTCTAAAGG TTTCTTTAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAACTAAAACACTTCTTCTTTGCTC AGGATGGCAACGCTGCTATCAGTGATTATGACTATTATCGTTATAATCTG CCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTCCTATTCGTAGTTGAAGTTGTTGA TAAATACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCCAACCAAGTAA TCGTTAACAATCTGGATAAATCAGCTGGTTCCTCATTTAATAAATGGGGT AAGGCTAGACTTTATTATGACTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACT TTTCGCGTATACTAAGCGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATC TTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTC TCTATCTGTAGTACTATGACAAATAGACAGTTTCATCAGAAATTATTGAA GTCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTGGTAATTGGAACAAGCAAGT TTTACGGTGGCTGGCATAATATGTTAAAACTGTTTACAGTGATGTAGAA ACTCCACACCTTATGGGTTGGGATTATCCAAAATGTGACAGAGCCATGCC TAACATGCTTAGGATAATGGCCTCTCTTGTTCTTGCTCGCAAACATAACA CTTGCTGTAACTTATCACACCGTTTCTACAGGTTAGCTAACGAGTGTCG CAAGTATTAAGTGAGATGGTCATGTGTGGCGGCTCACTATATGTTAAACC AGGTGGAACATCATCCGGTGATGCTACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTCT TTAACATTTGTCAAGCTGTTACAGCCAATGTAAATGCACTTCTTTCAACT GATGGTAATAAGATAGCTGACAAGTATGTCCGCAATCTACAACACAGGCT CTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGGGATGTTGATCATGAATTCGTGGATG AGTTTTACGCTTACCTGCGTAAACATTTCTCCATGATGATTCTTTCTGAT GATGCCGTTGTGTGCTATAACAGTAACTATGCGGCTCAAGGTTTAGTAGC TAGCATTAAAGAACTTTAAGGCAGTTCTTTATTATCAAAATAATGTGTTCA TGTCTGAGGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCAC GAATTTTGCTCACAGCATACAATGCTAGTTAAACAAGGAGATGATTACGT GTACCTGCCTTACCCAGATCCATCAAGAATATTAGGCGCAGGCTGTTTTG TCGATGATATTGTCAAACAGATGGTACACTTATGATTGAAAGGTTCTGTG TCACTGGCTATTGATGCTTACCCACTTACAAAACATCCTAATCAGGAGTA TGCTGATGTCTTTCACCTTGATTTTACAATACATTAGAAAGTTACATGATG AGCTTACTGGCCACATGTTGGACATGTATTCCGTAATGCTAACTAATGAT AACACCTCACGGTACTGGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACC ACATACAGTCTTGCAGGCTGTAGGTGCTTGTGTATTGTGCAATTCACAGA CTTCACTTCGTTGCGGTGCCTGTATTAGGAGACCATTCTATGTTGCAAG TGCTGCTATGACCATGTCATTTCAACATCACACAAATTAGTGTTGTCTGT TAATCCCTATGTTTGCAATGCCCCAGGTTGTGATGTCACTGATGTGACAC AACTGTATCTAGGAGGTATGAGCTATTATTGCAAGTCACATAAGCCTCCC ATTAGTTTTCCATTATGTGCTAATGGTCAGGTTTTTGGTTTTATACAAAAA CACATGTGTAGGCAGTGACAATGTCACTGACTTCAATGCGATAGCAACAT GTGATTGGACTAATGCTGGCGATTACATACTTGCCAACACTTGTACTGAG	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	AGACTCAAGCTTTTCGCAGCAGAAACGCTCAAAGCCACTGAGGAAACATT TAAGCTGTCATATGGTATTGCCACTGTACGCGAAGTACTCTCTGACAGAG AATTGCATCTTTCATGGGAGGTTGGAAAACCTAGACCACCATTGAACAGA AACTATGTCTTTACTGGTTACCGTGTAACATAAAATAGTAAAGTACAGAT TGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTGTACA GAGGTACTACGACATACAAGTTGAATGTTGGTGATTACTTTGTGTTGACA TCTCACACTGTAATGCCACTTAGTGCACCTACTCTAGTGCCACAAGAGCA CTATGTGAGAATTACTGGCTTGTACCCAACACTCAACATCTCAGATGAGT TTTCTAGCAATGTTGCAATTATCAAAAGGTCGGCATGCAAAAGTACTCT ACACTCCAAGGACCACCTGGTACTGGTAAGAGTCATTTTGCCATCGGACT TGCTCTCTATTACCCATCTGCTCGCATAGTGTATACGGCATGCTCTCATG CAGCTGTTGATGCCCTATGTGAAAAGGCATTAATAATTTGCCCATAGAT AAATGTAGTAGAATCATACCTGCGCGTGCGCGCTAGAGTGTTTTGATAA ATTCAAAGTGAATTCAACACTAGAACAGTATGTTTTCTGCACTGTAAATG CATTGCCAGAAACAACCTGCTGACATTGTAGTCTTTGATGAAATCTCTATG GCTACTAATTATGACTTGAGTGTTGTCAATGCTAGACTTCGTGCAAAACA CTACGTCTATATTGGCGATCCTGCTCAATTACCAGCCCCCGCACATTGC TGAATAAAGGCACACTAGAACCAGAATATTTTAATTCAGTGTGCAGACTT ATGAAAACAATAGGTCCAGACATGTTCCCTTGGAACCTGTCGCCGTTGTCC TGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTAGTTTATGACAATAAGCTAA AAGCACACAAGGATAAGTCAGCTCAATGCTTCAAAATGTTCTACAAAGGT GTTATTACACATGATGTTTCATCTGCAATCAACAGACCTCAAATAGGCGT TGTAAGAGAATTTCTTACACGCAATCCTGCTTGAGAGAAAAGCTGTTTTTA TCTCACCTTATAATTCACAGAACGCTGTAGCTTCAAAAATCTTAGGATTG CCTACGCAGACTGTTGATTCATCACAGGGTCTGAATATGACTATGTCAT ATTCACACAACTACTGAAACAGCACACTCTTGTAATGTCAACCGCTTCA ATGTGGCTATCACAGGGCAAAAATTGGCATTGTTGTGCATAATGTCTGAT AGAGATCTTTATGACAACTGCAATTTACAAGTCTAGAAATACCACGTCG CAATGTGGCTACATTACAAGCAGAAAATGTAAGTGGACTTTTTAAGGACT GTAGTAAGATCATTACTGGTCTTCATCCTACACAGGCACCTACACACCTC AGCGTTGATATAAAGTTCAAGACTGAAGGATTATGTGTTGACATACCAGG CATAACAAAGGACATGACCTACCGTAGACTCATCTCTATGATGGGTTTCA AAATGAATTACCAAGTCAATGGTTACCTAATATGTTTATCACCCGCGAA GAAGCTATTTCGTCACGTTTCGTGCGTGGATTGGCTTTGATGTAGAGGGCTG TCATGCAACTAGAGATGCTGTGGGTACTAACCTACCTCTCCAGCTAGGAT TTTCTACAGGTGTTAACTTAGTAGCTGTACCGACTGGTTATGTTGACACT GAAAATAACACAGAATTCACCAGAGTTAATGCAAAACCTCCACCAGGTGA CCAGTTTAAACATCTTATACCACTCATGTATAAAGGCTTGCCCTGGAATG TAGTGCGTATTAAGATAGTACAAATGCTCAGTGATACACTGAAAGGATTG TCAGACAGAGTCGTGTTTCGTCTTTGGGCGCATGGCTTTGAGCTTACATC AATGAAGTACTTTGTCAAGATTGGACCTGAAAGAACGTGTTGTCTGTGTG ACAAACGTGCAACTTGCTTTTCTACTTCATCAGATACTTATGCCTGCTGG AATCATTCTGTGGGTTTTGACTATGTCTATAACCCATTTATGATTGATGT TCAGCAGTGGGGCTTTACGGGTAACTTCAGAGTAACCATGACCAACATT GCCAGGTACATGGAAATGCACATGTGGCTAGTTGTGATGCTATCATGACT AGATGTTTAGCAGTCCATGAGTGCTTTGTTAAGCGCGTTGATTGGTCTGT TGAATACCCTATTATAGGAGATGAACTGAGGGTTAATTCTGCTTGCAGAA AAGTACAACACATGGTTGTGAAGTCTGCATTGCTTGCTGATAAGTTTCCA GTTCTTCATGACATTGGAAATCCAAAGGCTATCAAGTGTGTGCCTCAGGC TGAAGTAGAATGGAAGTTCTACGATGCTCAGCCATGTAGTGACAAAGCTT ACAAAATAGAGGAACTCTTCTATTCTTATGCTACACATCACGATAAATTC ACTGATGGTGTTTGTGTTTGGTGAATTGTAACGTTGATCGTTACCCAGC CAATGCAATTGTGTGTAGGTTTGACACAAGAGTCTTGTCAAACTTGAAC TACCAGGCTGTGATGGTGGTAGTTTGTATGTGAATAAGCATGCATTCCAC	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GATAATGCATTTAATTGCACTTTTCGAGTACATATCTGATGCCTTTTCGCT TGATGTTTTAGAAAAGTCAGGTAATTTTAAACACTTACGAGAGTTTGTGT TTAAAAATAAAGATGGGTTTCTCTATGTTTATAAGGGCTATCAACCTATA GATGTAGTTTCGTGATCTACCTTCTGGTTTTAACACTTTGAAACCTATTTT TAAGTTGCCTCTTGGTATTAACATTACAAATTTTAGAGCCATTCTTACAG CCTTTTCACCTGCTCAAGACATTTGGGGCACGTCAGCTGCAGCCTATTTT GTTGGCTATTTAAAGCCAACTACATTTATGCTCAAGTATGATGAAAATGG TACAATCACAGATGCTGTTGATTGTTCTCAAAATCCACTTGCTGAACTCA AATGCTCTGTTAAGAGCTTTGAGATTGACAAAGGAATTTACCAGACCTCT AATTTTCAGGGTTGTTCCCTCAGGAGATGTTGTGAGATTCCTAATATTAC AACTTGTGTCTTTTGGAGAGGTTTTTAATGCTACTAAATTCCTTCTG TCTATGCATGGGAGAGAAAAAAATTTCTAATTGTGTGCTGATTACTCT GTGCTCTACAACCAACATTTTTTTCAACCTTTAAGTGCATGGCGTTTC TGCCACTAAGTTGAATGATCTTTGCTTCTCCAATGTCTATGCAGATTCTT TTGTAGTCAAGGGAGATGATGTAAGACAAATAGCGCCAGGACAACTGGT GTTATTGCTGATTATAATTATAAATTGCCAGATGATTTTCATGGGTTGTGT CCTTGCTTGGAACTACTAGGAACATTGATGCTACTTCAACTGGTAATTATA ATTATAAATATAGGTATCTTAGACATGGCAAGCTTAGGCCCTTTGAGAGA GACATATCTAATGTGCCTTTCTCCCCTGATGGCAAACCTTGCACCCACC TGCTCTTAATTGTTATTGGCCATTAAATGATTATGGTTTTTACACCACTA CTGGCATTGGCTACCAACCTTACAGAGTTGTAGTACTTTCTTTTGAACCTT TTAAATGCACCGGCCACGGTTTGTGGACCAAATTTATCCACTGACCTTAT TAAGAACCAGTGTGTCAATTTTAATTTTAATGGACTCACTGGTACTGGTG TGTTAACTCCTTCTTCAAAGAGATTTCAACCATTTCAACAATTTGGCCGT GATGTTTCTGATTTCACTGATTCGGTTTCGAGATCCTAAAACATCTGAAAT ATTAGACATTTACCTTGCCTTTTGGGGGTGTAAGTGAATTACACCTG GAACAAATGCTTCATCTGAAGTTGCTGTTCTATATCAAGATGTTAACTGC ACTGATGTTTCTACAGCAATTCATGCAGATCAACTCACACCAGCTTGGCG CATATATTCTACTGGAAACAATGTATTCCAGACTCAAGCAGGCTGTCTTA TAGGAGCTGAGCATGTCGACACTTCTTATGAGTGCGACATTCTTATTGGA GCTGGCATTGTGCTAGTTACCATACAGTTTCTTTATTACGTAGTACTAG CCAAAAATCTATTGTGGCTTATACTATGTCTTTAGGTGCTGATAGTTCAA TTGCTTACTCTAATAACACCATTGCTATACCTACTAACTTTTCAATTAGC ATTACTACAGAAGTAATGCCTGTTTCTATGGCTAAAACCTCCGTAGATTG TAATATGTACATCTGCGGAGATTCTACTGAATGTGCTAATTTGCTTCTCC AATATGGTAGCTTTTGCACACAACCTAAATCGTGCACCTCTCAGGTATTGCT GCTGAACAGGATCGCAACACACGTTGAAGTGTTCGCTCAAGTCAAACAAAT GTACAAAACCCCAACTTTGAAATATTTTGGTGGTTTTAATTTTTCACAAA TATTACCTGACCTCTAAAGCCAACTAAGAGGTCTTTTATTGAGGACTTG CTCTTTAATAAGGTGACACTCGCTGATGCTGGCTTCATGAAGCAATATGG CGAATGCCTAGGTGATATTAATGCTAGAGATCTCATTTGTGCGCAGAAGT TCAATGGACTTACAGTGTGTCACCTCTGCTCACTGATGATATGATTGCT GCCTACACTGCTGCTCTAGTTAGTGGTACTGCCACTGCTGGATGGACATT TGGTGCTGGCGCTGCTCTTCAAATACCTTTTGCTATGCAAATGGCATATA GGTTCAATGGCATTGGAGTTACCCAAAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAA CAAATCGCCAACCAATTTAACAAGGCGATTAGTCAAATTCAGAATCACT TACAACAACATCAACTGCATTGGGCAAGCTGCAAGACGTTGTTAACCAGA ATGCTCAAGCATTAACACACACTTGTAAACAACCTTAGCTCTAATTTTGGT GCAATTTCAAGTGTGCTAAATGATATCCTTTTCGCGACTTGATAAAGTCGA GGCGGAGGTACAAATTGACAGGTTAATTACAGGCAGACTTCAAAGCCTTC AAACCTATGTAAACACAACCTAATCAGGGCTGCTGAAATCAGGGCTTCT GCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCTGAGTGTGTTCTTGGACAATCAAA AAGAGTTGACTTTTGTGAAAGGGCTACCACCTTATGTCCTTCCACAAG CAGCCCCGCATGGTGTGCTTCTTCTACATGTCACGTATGTGCCATCCCAG	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GAGAGGAACTTCACCACAGCGCCAGCAATTTGTCATGAAGGCAAAGCATA CTTCCCTCGTGAAGGTGTTTTTGTGTTTAATGGCACTTCTTGTTTATTA CACAGAGGAACTTCTTTTCTCCACAAATAATTACTACAGACAATACATTT GTCTCAGGAAATTGTGATGTCGTTATTGGCATCATTAACAACACAGTTTA TGATCCTCTGCAACCTGAGCTTGACTCATTCAAAGAAGAGCTGGACAAGT ACTTCAAAAATCATACATCACCAGATGTTGATCTTGGCGACATTTCAGGC ATTAACGCTTCTGTCGTCAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGA GGTCGCTAAAAATTTAAATGAATCACTCATTGACCTTCAAGAATTGGGAA AATATGAGCAATATATTAATGGCCTTGGTATGTTTGGCTCGGCTTCATT GCTGGACTAATTGCCATCGTCATGGTTACAATCTTGCTTTGTTGCATGAC TAGTTGTTGCAGTTGCCTCAAGGGTGCATGCTCTTGTGGTTCTTGCTGCA AGTTTGATGAGGATGACTCTGAGCCAGTTCTCAAGGGTGTCAAATTACAT TACACATAAACGAACTTATGGATTTGTTTATGAGATTTTTTACTCTTAGA TCAATTACTGCACAGCCAGTAAAAATTGACAATGCTTCTCCTGCAAGTAC TGTTTCATGCTACAGCAACGATAACCGCTACAAGCCTCACTCCCTTTCGGAT GGCTTGTTATTGGCGTTGCATTTCTTGCTGTTTTTTCAGAGCGCTACCAAA ATAATTGCGCTCAATAAAAGATGGCAGCTAGCCCTTTATAAGGGCTTCCA GTTCAATTTGCAATTTACTGCTGCTATTTGTTACCATCTATTCACATCTTT TGCTTGTCGCTGCAGGTATGGAGGCGCAATTTTTTGACCTCTATGCCTTG ATATATTTTCTACAATGCATCAACGCATGTAGAATTATTATGAGATGTTG GCTTTGTTGGAAGTGCAATCCAAGAACCCATTACTTTATGATGCCAACT ACTTTGTTTGCTGGCACACACATAACTATGACTACTGTATACCATATAAC AGTGTCACAGATACAATTGTCGTTACTGAAGGTGACGGCATTTCAACACC AAAACCTCAAAGAAGACTACCAAATTGGTGGTTATTCTGAGGATAGGCACT CAGGTGTTAAAGACTATGTCGTTGTACATGGCTATTTCAACGAAGTTTAC TACCAGCTTGAGTCTACACAAATTACTACAGACACTGGTATTGAAAATGC TACATTCTTCATCTTTAACAAGCTTGTTAAAGACCCACCGAATGTGCAAA TACACACAATCGACGGCTCTTCAGGAGTTGCTAATCCAGCAATGGATCCA ATTTATGATGAGCCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGA AAGTGAGTACGAACCTTATGTACTCATTCGTTTCGGAAGAAACAGGTACGT TAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTTCGTGGTATTCTTGCTA GTCACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAA TATTGTTAACGTGAGTTTAGTAAAACCAACGGTTTACGTCTACTCGCGTG TTAAAAATCTGAACTCTTCTGAAGGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACG AACTAACTATTATTATTATTCTGTTTGGAACCTTTAACATTGCTTATCATG GCAGACAACGGTACTATTACCGTTGAGGAGCTTAACAACCTCCTGGAACA ATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCTTAGCCTGGATTATGTTACTAC AATTTGCCTATTCTAATCGGAACAGGTTTTTGTACATAATAAGCTTGTT TTCCTCTGGCTCTTGTGGCCAGTAACACTTGCTTGTTTTGTGCTTGCTGC TGTCTACAGAATTAATTGGGTGACTGGCGGGATTGCGATTGCAATGGCTT GTATTGTAGGCTTGATGTGGCTTAGCTACTTCGTTGCTTCCTTCAGGCTG TTTGCTCGTACCCGCTCAATGTGGTCATTCAACCCAGAAACAAACATTCT TCTCAATGTGCCCTCTCCGGGGGACAATTGTGACCAGACCGCTCATGGAAA GTGAACTTGTCAATTGGTGCTGTGATCATTCGTGGTCACTTGCGAATGGCC GGACACTCCCTAGGGCGCTGTGACATTAAGGACCTGCCAAAAGAGATCAC TGTGGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTAGGAGCGTCGCAGC GTGTAGGCACTGATTCAGGTTTTGCTGCATACAACCGCTACCGTATTGGA AACTATAAATTAAATACAGACCACGCCGGTAGCAACGACAATATTGCTTT GCTAGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTTGTTGACTTCCAGGTT ACAATAGCAGAGATATTGATTATCATTATGAGGACTTTCAGGATTGCTAT TTGGAATCTTGACGTTATAATAAGTTCAATAGTGAGACAATTATTTAAGC CTCTAACTAAGAAGAATTATTTCGGAGTTAGATGATGAAGAACCTATGGAG TTAGATTATCCATAAAACGAACATGAAAATTATTCTCTCCTGACATTGA TTGTATTTACATCTTGCGAGCTATATCACTATCAGGAGTGTGTTAGAGGT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	ACGACTGТАCTACTAAAAGAACCTTGCCCATCAGGAACATACGAGGGCAA TTCACCATTTTACCCTCTTGCTGACAATAAATTTGCACTAACTTGCACTA GCACACACTTTGCTTTTGTGCTGTGCTGACGGTACTCGACATACCTATCAG CTGCGTGCAAGATCAGTTTACCCAAAACCTTTTCATCAGACAAGAGGAGGT TCAACAAGAGCTCTACTCGCCACTTTTTCTCATTGTTGCTGCTCTAGTAT TTTTAATACTTTGCTTACCATTAAAGAGAAAGACAGAATGAATGAGCTCA CTTTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTGTAGCCTTTCTGCTATTCCTTGT TTAATAATGCTTATTATATTTTGGTTTTCTACTCGAAATCCAGGATCTAGA AGAACCTTGTACCAAAGTCTAAACGAACATGAACTTCTCATTGTTTTGA CTTGATTTTCTCTATGCAGTTGCATATGCACTGTAGTACAGCGCTGTGCA TCTAATAAACCTCATGTGCTTGAAGATCCTTGTAAAGGTACAACACTAGGG GTAATACTTATAGCACTGCTTGGCTTTGTGCTCTAGGAAAGGTTTTACCT TTTCATAGATGGCACACTATGGTTCAAACATGCACACCTAATGTTACTAT CAACTGTCAAGATCCAGCTGGTGGTGCGCTTATAGCTAGGTGTTGGTACC TTCATGAAGGTCACCAAACCTGCTGCATTTAGAGACGTACTTGTGTTTTA AATAAACGAACAAATTAATAATGTCTGATAATGGACCCCAATCAAACCAAC GTAGTGCCCCCGCATTACATTTGGTGGACCCACAGATTCAACTGACAAT AACCAGAATGGAGGACGCAATGGGGCAAGGCCAAAACAGCGCCGACCCCA AGGTTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACAGCTCTCACTCAGCATG GCAAGGAGGAACCTTAGATTCCCTCGAGGCCAGGGCGTTCCAATCAACACC AATAGTGGTCCAGATGACCAAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCCGACG AGTTCGTGGTGGTGACGGCAAAATGAAAGAGCTCAGCCCCAGATGGTACT TCTATTACCTAGGAACCTGGCCCAGAAGCTTCACTTCCCTACGGCGCTAAC AAAGAAGGCATCGTATGGGTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCCAA AGACCACATTGGCACCCGCAATCCTAATAACAATGCTGCCACCGTGCTAC AACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAGGGAAGC AGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGCTCCTCATCACGTAGTCGCGGTAA TTCAAGAAATTCAACTCCTGGCAGCAGTAGGGGAAATTTCTCTGCTCGAA TGGCTAGCGGAGGTGGTGAAACTGCCCTCGCGCTATTGCTGCTAGACAGA TTGAACCAGCTTGAGAGCAAAGTTTCTGGTAAAGGCCAACAACAACAAGG CCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCATCTAAAAGCCTCGCC AAAAACGTACTGCCACAAAACAGTACAACGTCACTCAAGCATTTGGGAGA CGTGGTCCAGAACAAACCCAAAGGAAATTTCTGGGGACCAAGACCTAATCAG ACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCTCCAA GTGCCTCTGCATTCTTTGGAATGTACGCATTGGCATGGAAGTCACACCT TCGGGAACATGGCTGACTTATCATGGAGCCATTAAATTGGATGACAAAGA TCCACAATTCAAAGACAACGTCATACTGCTGAACAAGCACATTGACGCAT ACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAAAAGACT GATGAAGCTCAGCCTTTGCCGAGAGACAAAAGAAGCAGCCCACTGTGAC TCTTCTTCTGCGGCTGACATGGATGATTCTCCAGACAACCTCAAAAT CCATGAGTGGAGCTTCTGCTGATTCAACTCAGGCATAAACACTCATGATG ACCACACAAGGCAGATGGGCTATGTAAACGTTTTTCGCAATTCGGTTTACG ATACATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTAAACAGCACA AGTAGGTTTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAATGTGT AACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTCATCGAGGCCACGC GGAGTACGATCGAGGGTACAGTGAATAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATAT GGAAGAGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTG ATTTTAATAGCTTCTTAGGAGAATGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA A	
MERS CoV_Refseq	GATTTAAGTGAATAGCTTGGCTATCTCACTTCCCCTCGTTCTCTTGCAGA ACTTTGATTTTAACGAACCTTAAATAAAAGCCCTGTTGTTTAGCGTATCGT TGCACTTGTCTGGTGGGATTGTGGCATTAATTTGCCTGCTCATCTAGGCA GTGGACATATGCTCAACACTGGGTATAATTCTAATTGAATACTATTTTTC AGTTAGAGCGTCGTGTCTTGTACGTCTCGGTCACAATACACGGTTTCG	79

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TCCGGTGCGTGGCAATTCTGGGGCACATCATGTCTTTCTGGTGGCTGGTGTGA CCGCGCAAGGTGCGCGCGGTACGTATCGAGCAGCGCTCAACTCTGAAAAA CATCAAGACCATGTGTCTCTAACTGTGCCACTCTGTGGTTTCAGGAAACCT GGTTGAAAAAATTTTACCATGGTTTCATGGATGGCGAAAAATGCCTATGAAG TGGTGAAGGCCATGTTACTTAAAAAGGAGCCACTTCTCTATGTGCCCATC CGGCTGGCTGGACACACTAGACACCTCCCAGGTCCTCGTGTGTACCTGGT TGAGAGGCTCATTTGCTTGTGAAAATCCATTTCATGGTTAACCAATTGGCTT ATAGCTCTAGTGCAAATGGCAGCCTGGTTGGCACAACCTTTCAGGGCAAG CCTATTGGTATGTTCTTCCCTTATGACATCGAAGTTGTCACAGGAAAGCA AAATATTCTCCTGCGCAAGTATGGCCGTGGTGGTTATCACTACACCCCAT TCCACTATGAGCGAGACAACACCTCTTGCCCTGAGTGGATGGACGATTTT GAGGCGGATCCTAAAGGCAAATATGCCAGAATCTGCTTAAGAAGTTGAT TGGCGGTGATGTCACTCCAGTTGACCAATACATGTGTGGCGTTGATGGAA AACCATTAGTGCCTACGCATTTTTAATGGCCAAGGATGGAATAACCAAA CTGGCTGATGTTGAAGCGGACGTCGCAGCACGTGCTGATGACGAAGGCTT CATCACATTAAAGAACAATCTATATAGATTGGTTTGGCATGTTGAGCGTA AAGACGTTCCATATCCTAAGCAATCTATTTTTACTATTAATAGTGTGGTC CAAAAGGATGGTGTGAAAAACACTCCTCCTCACTATTTTACTCTTGGATG CAAAATTTTAACGCTCACCCACGCAACAAGTGGAGTGGCGTTTCTGACT TGTCCTCAAAACAAAAACTCCTTTACACCTTCTATGGTAAGGAGTCACTT GAGAACCCAACCTACATTTACCACTCCGCATTCATTGAGTGTGGAAGTTG TGTAATGATTCTGGCTTACAGGGAATGCTATCCAAGGGTTTGCCTGTG GATGTGGGGCATCATATACAGCTAATGATGTCGAAGTCCAATCATCTGGC ATGATTAAGCCAAATGCTCTTCTTTGTGCTACTTGCCCCTTTGTAAAGG TGATAGCTGTTCTTCTAATTGCAAACATTCAGTTGCTCAGTTGGTTAGTT ACCTTTCTGAACGCTGTAATGTTATTGCTGATTCTAAGTCCTTCACACTT ATCTTTGGTGGCGTAGCTTACGCCTACTTTGGATGTGAGGAAGGTAATAT GTAATTTGTGCCTAGAGCTAAGTCTGTTGTCTCAAGGATTGGAGACTCCA TCTTTACAGGCTGTAAGTGGCTCTTGAACAAGGTCACTCAAATTGCTAAC ATGTTCTTGAACAGACTCAGCATTCCCTTAACTTTGTGGGAGAGTTTCGT TGTCACGATGTTGTCTCGCAATTCTCTCTGGAACCACAATAATGTTG ACAAAATACGCCAGCTTCTCAAAGGTGTCACCCTTGACAAGTTGCGTGAT TATTTAGCTGACTATGACGTAGCAGTCACTGCCGGCCCATTCATGGATAA TGCTATTAATGTTGGTGGTACAGGATTACAGTATGCCGCCATTACTGCAC CTTATGTAGTTCTCACTGGCTTAGGTGAGTCCTTTAAGAAAGTTGCAACC ATACCGTATAAGGTTTGCACACTCTGTTAAGGATACTCTGGCTTATTATGC TCACAGCGTGTGTACAGAGTTTTTTCCTTATGACATGGATTCTGGTGTGT CATCCTTTAGTGAACACTACTTTTTGATTGCGTTGATCTTTCAGTAGCTTCT ACCTATTTTTTAGTCCGCATCTTGCAAGATAAGACTGGCGACTTTATGTC TACAATTATTACTTCTGCCAAACTGCTGTTAGTAAGCTTCTAGATACAT GTTTTGAAGCTACAGAAGCAACATTTAACTTCTTGTAGATTTGGCAGGA TTGTTTCAAGATCTTTCTCCGCAATGCCTATGTGTACACTTCACAAGGGTT TGTGGTGGTCAATGGCAAAGTTTCTACACTTGTCAAACAAGTGTAGACT TGCTTAATAAGGGTATGCAACTTTTGCATACAAAGGTCTCCTGGGCTGGT TCTAAAATCATTTGCTGTTATCTACAGCGGCAGGGAGTCTCTAATATTTCC ATCGGGAACCTATTACTGTGTCAACCTAAGGCTAAGTCCGTTCAACAAG ATCTTGACGTTATTTTGCCTGGTGAGTTTCCAAGAAGCAGTTAGGACTG CTCCAACCTACTGACAATTCTACAACCTGTTAGTGTTACTGTATCCAGTAA CATGGTTGAAACTGTTGTGGGTCAACTTGAGCAAACCTAATATGCATAGTC CTGATGTTATAGTAGGTGACTATGTCATTATTAGTGAAAAATTGTTTGTG CGTAGTAAGGAAGAAGACGGATTTGCCTTCTACCCTGCTTGCCTAATGG TCATGCTGTACCGACTCTCTTTAGACTTAAGGGAGGTGCACCTGTAAAAA AAGTAGCCTTTGGCGGTGATCAAGTACATGAGGTTGCTGCTGTAAGAAGT GTTACTGTGAGTACAACATTCATGCTGTATTAGACACACTACTTGCTTC	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TTCTAGTCTTAGAACCTTTGTTGTAGATAAGTCTTTGTCAATTGAGGAGT TTGCTGACGTAGTAAAGGAACAAGTCTCAGACTTGCTTGTTAAATTACTG CGTGGAATGCCGATTCCAGATTTTGTATTTAGACGATTTTATTGACGCACC ATGCTATTGCTTTAACGCTGAGGGTGATGCATCCTGGTCTTCTACTATGA TCTTCTCTCTCACCCCGTCGAGTGTGACGAGGAGTGTCTGAAGTAGAG GCTTCAGATTTAGAAAGGAAGGTGAATCAGAGTGCATTTCTGAGACTTCAAC TGAACAAGTTGACGTTTCTCATGAGACTTCTGACGACGAGTGGGCTGCTG CAGTTGATGAAGCGTTCCCTCTCGATGAAGCAGAAGATGTTACTGAATCT GTGCAAGAAGAAGCACAACCAGTAGAAGTACCTGTTGAAGATATTGCGCA GGTTGTCATAGCTGACACCTTACAGGAAACTCCTGTTGTGCCTGATACTG TTGAAGTCCCACCGCAAGTGGTGAAACTCCGTCTGCACCTCAGACTATC CAGCCCCGAGGTAAAAGAAGTTGCACCTGTCTATGAGGCTGATACCGAACA GACACAGAATGTTACTGTTAAACCTAAGAGGTTACGCAAAAAGCGTAATG TTGACCCTTTGTCCAATTTTGAACATAAGGTTATTACAGAGTGCCTTACC ATAGTTTTAGGTGACGCAATTCAGTAGCCAAGTGCTATGGGGAGTCTGT GTTAGTTAATGCTGCTAACACACATCTTAAGCATGGCGGTGGTATCGCTG GTGCTATTAAATGCGGCTTCAAAAGGGGCTGTCCAAAAGAGTCAGATGAG TATATTCTGGCTAAAGGGCCGTTACAAGTAGGAGATTCAGTTCTCTTGCA AGGCCATTCTCTAGCTAAGAATATCCTGCATGTCGTAGGCCCAGATGCCC GCGCTAAACAGGATGTTTCTCTCCTTAGTAAGTGCTATAAGGCTATGAAT GCATATCCTCTTGTAGTCACTCCTCTTGTTCAGCAGGCATATTTGGTGT AAAACCAGCTGTGTCTTTTGATTATCTTATTAGGGAGGCTAAGACTAGAG TTTTAGTCGTCGTTAATTCCCAAGATGTCTATAAGAGTCTTACCATAGTT GACATTCACAGAGTTTGACTTTTTTCATATGATGGGTACGTGGCGCAAT ACGTAAAGCTAAAGATTATGGTTTTTACTGTTTTTGTGTGCACAGACAAC CTGCTAACACTAAAGTTCTTAGGAACAAGGGTGTGATTATACTAAGAAG TTTCTTACAGTTGACGGTGTGCAATATTATTGCTACACGTCTAAGGACAC TTTAGATGATATCTTACAACAGGCTAATAAGTCTGTTGGTATTATATCTA TGCCTTTGGGATATGTGTCTCATGGTTTAGACTTAATGCAAGCAGGGAGT GTCGTGCGTAGAGTTAACGTGCCCTACGTGTGTCTCCTAGCTAATAAAGA GCAAGAAGCTATTTTGATGTCTGAAGACGTTAAGTTAAACCCTTCAGAAG ATTTTATAAAGCACGTCCGCACTAATGGTGGTTACAATTCTTGGCATTTA GTCGAGGGTGAACCTATTGGTGCAAGACTTACGCTTAAATAAGCTCCTGCA TTGGTCTGATCAAACCATATGCTACAAGGATAGTGTGTTTTATGTTGTAA AGAATAGTACAGCTTTTCCATTTGAAACACTTTTCAGCATGTCGTGCGTAT TTGGATTACGCACGACACAGCAGTTAACAATCGAAGTCTTAGTGACTGT CGATGGTGTAATTTTGAACAGTCGTTCTAAATAATAAGAACAACCTTATA GATCACAGCTTGGATGCGTTTTCTTTAATGGTGCTGATATTTCTGACACC ATTCCTGATGAGAAACAGAATGGTCACAGTTTATATCTAGCAGACAATTT GACTGCTGATGAAACAAAGGCGCTTAAAGAGTTATATGGCCCCGTTGATC CTACTTTCTTACACAGATTCTATTCACCTAAGGCTGCAGTCCATGGGTGG AAGATGGTTGTGTGTGATAAGGTACGTTCTCTCAAATTGAGTGATAATAA TTGTTATCTTAATGCAGTTATTATGACACTTGATTTATTGAAGGACATTA AATTTGTTATACCTGCTCTACAGCATGCATTTATGAAACATAAGGGCGGT GATTCAACTGACTTCATAGCCCTCATTATGGCTTATGGCAATTGCACATT TGGTGCTCCAGATGATGCCTCTCGGTTACTTCATACCGTGCTTGCAAAGG CTGAGTTATGCTGTTCTGCACGCATGGTTTGGAGAGAGTGGTGCAATGTC TGTGGCATAAAAGATGTTGTTCTACAAGGCTTAAAAGCTTGTTGTTACGT GGGTGTGCAAACCTGTTGAAGATCTGCGTGCTCGCATGACATATGTATGCC AGTGTGGTGGTGAACGTCATCGGCAATTAGTCGAACACACCACCCCTGG TTGCTGCTCTCAGGCACACCAATGAAAAATTGGTGACAACCTCCACGGC GCCTGATTTTGTAGCATTTAATGTCTTTCAGGGCATTGAAACGGCTGTTG GCCATTATGTTTCATGCTCGCCTGAAGGGTGGTCTTATTTTAAAGTTTGAC TCTGGCACCGTTAGCAAGACTTCAGACTGGAAGTGCAAGGTGACAGATGT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	АСТТТТСССССГСССААААТАСАГТАСГСАТТГТААТГТСГТАСГГТАТТ СТТТГСАСГГТААТТТСАГААСАГАГГТГАТСССГАССТАТСТГСТТТ ТАТГТТААГГАТГГТАААТАСТТТАСААГТААССАСССГТААСАТАТТ АССАГСТАСААТТТТАГСТГГТАГТГТТАСАСТААТАГСТГССТТГТАТ СГТСТГАТГСАААСТТГСАСГТГАТГСТАТТАГТТТГАГТТТТААТААА СТТТТААГГТТТГАТТСТАГТАААССАГТСАСТААГААТАСАСТТАСТС СТТСТТГССТАААГААГАСГСАСГАТГТГТТГТТГСАГТТТГАСАСТТ АТГАСССТАТТТАТААГААТГГТГССАТГТАТАААГСАААССААТТСТТ ТГГГТСАТАААГСАТСТТАТГАТАСТААТСТТААТААГТТСАТААГАС ТАГТТТГСАТСАААТТТТГАСГАТГССССАТТГААСТСААААТАААТ ТАСАССТТТГАГТГТГСАГТСТАССАГТТГААСТТССААСТГТАГАТ ГТГГТАСАСТТТААСАГАААТГАСААТТГТСАААТГТААГГГТТТААА ТАААСТТТТГАТГААГСААТГТСАГТТТГТТГСТГАТГАТТСАГГТА СТСССГТТГТГАГТАТСТГТСТТАААГААГАССТАСТААТТГАТГТА ГАСССТААГТАТСААГТСАТТГТСТТААААГАСААТГАСТТТСТТСТАТ ГСТТАГАТТГСААССГТТГАГТСАГГТГАТАТТААСГТТГТТГСАГСТТ ССГГАТСТТТГАСАСГТАААГТГААГТТАСТАТТТААГГГСТТСАТТТТАТ ТТАААГААТТТГСТАСССГСАСТТТТАСТГСТАССАСТГСТГТААГТАГ ТТГТАТАААГАГТГТАГТГСАСГАТСТАГГТГТТАСТАААГСАТАТТГА САГГСТГТТТТАГТТТТГСААГАТГТТАТТТТАГСТТССАСТАГСТТАС ТТТАГТГАТТСАААСТСГСАССАСАГАГГТТАААГТГАГТГСТТТГАА ААСАСГСАСГТТГТГАСАГГТААТГТТГТААААСАГТТТГСАСТГСТГ СТГТТГАТТТААГТАТГГАТААГТТГСАСГТТГСАСГТТГГААТТААА САСТАСТГТТАСТТАТГТТАТГСАААСТАТГГТАТТГТТГТСТТСТГТ ГТАСАСТТГТАТГТСТТААТСААГТСТТАТТААГТГАТТТАТГТТТГ ААГАТГССААГГТТТГАААААГТТТАСАААГААГТТААГСТТААСТА ГГААТСТСТТГСТТГТГАСГГТСТТГСТТСАГСТТАТААГГГСААТТ СТТТГАТГАСТТААТТСТГСАААААСТТТГСААТГТГААТТГГТ ГСТТГАТТААГААТТТАААСТТААСТТААСТТАААГТТТААГАТГГТ САААСАТАСТТАААСТТАТГТТСТТАААТАГАТТГГТТГТГГТТТГ АТТТГААСТГГТТТГСАТААТГСТТААСТТААСТТААСТТААСТГГТ ТГТТГТТГСАГГТААТТГАТТАТТТСТТТГСАСАГСТТТААТАТТ ГТААСТГСАСГТТАААТААТТАГТГТГТТААСТТААСТТААСТТАА САААСАТАТТААТГСАСГГТТТГГТАСААТТААТТТГТТААГАТ ГССТТТГСАТТТАААГАТТТТААТТААГАТТААТТААТТААТТАА ГАТАСГСАТГСТТГСТТАААГААААААСТТААСТТААСТТААСТТАА АГСТТТААСТТГТТГТТГТТГГАААААААААААААААААААААААА АТГСАСГТТАТТТААТТГТТАААААААААААААААААААААААААА ГАСТТГСАСГТТГТТГТТГТТГТТГТТГТТГТТГТТГТТГТТГТТГТ САСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТАА ССТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТАА АТТАТГТГГАТТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТТААСТ СГТААГААААААААААААААААААААААААААААААААААААААА АААТТААГАТААГТТГААГТТТАААААААААААААААААААААААА ТАСТТААГАТААААААААААААААААААААААААААААААААААА АГТТТААГАТААААААААААААААААААААААААААААААААААА ААТТСТТТТГГТТГАСТТАААААААААААААААААААААААААААА АААТТААГАТААААААААААААААААААААААААААААААААААА ТАААТТААГАТАААААААААААААААААААААААААААААААААА ТГСАСГТААААААААААААААААААААААААААААААААААААААА АСГАСАСАААААААААААААААААААААААААААААААААААААА АТТГТТГАСТТГТГАГАТАТГСТТАААААААААААААААААААААА ТАА ТАА СТТАА САААТТГТСТТГСАТААТТТААТГГТГСТТГСАТТТГАААААААААА	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	АТАТАТГАААСТСТСГГАТГСАСТТАААСГАСАГАТТСГАТТГСАТГСС ГТААГТГААТТТАГСТТТССГГТТААССАСТСАААГСТАСГСГСТААТ ГАТААТАСТТАТСАГТТАГАТТАСТГСТААААААТТГТТГГТГГТГС ТССТАСАТГГТТТААТГСГТТГСГТГАСТТТАСГТТАААГГГТТАТГТТ ТТГСТАССАТТАТТГТГТТТСТГТГТГСТГТАСТГАТГАТТТГТГТТА ССТАСАТТТТСТАТГГСАСТГТТГААТТТТАТГААГАССГСАТСТТГГА СТТТАААГТТСТТГАТААТГГТАТКАТТАГГГАТГАААТССТАТГАТА АГТГСТТТГСТААТААГАССГГТСТТКАСААТГГТАТКАТГАСАТ ГТТГГТГГТГТСТАТГАСАСТСТАТКАСАТГССАТТАГАСАТТГСАГТ ААТТГСТГГАГТТГСТГГТГСТСГАТТТКАСАСТТАСТТАСАТТГГ СТТГГГТГАААТКАГАТААТТТТСТТТГТТТСТСГАСТСТТГСТААТ АСАГГСАГТГТТГСТАСАСТСТАТАГАТГАГАТАСССТАТААГАГТТТ СТСТГАТАГТГГТТГСАТТСТТКАСАСТГСАГТГСАСТАТГТТТАГГГАТ САГАГГГССГАТГАСАСТАСТАТГСАТТАСТТАСТГТТТГССТГГГ ГСТТТТГСГАТКАГАТГАГГСССТАТГТТГТТАСАСТТГТАТГА ТГГТААСАТГТТТАТТАААТТТСТТГААГАТАТТТГААГАТАСАСТТА ГГАТТАСТАГААСТСТАТГТААСТКАСТАТГССГГТТСГГАТТГТГАГ ТАТГСАААГАГГГТГТТТГАТТАССАААТГГСТСГАТГГГССАТТТТ ТААТГАССАСАТСТТААТАГАСТТГГТГТСТАТТГТГГСТСТАТТТА ТТГАСАТТГТКАГГССГТТАГАСАТАСТАТГТТКАСАСТТАСТАТТА ТТКААТТГАСТАСАСТКАТТГГТСТТГГГТАТАГГТТГТГТГСГТТСТ ГАСТТТГСТСТТАТТАТАТАТААТАААГАТААААСТГСТТТТГСАГАТ АСАССАСТГТГСТГААТТГСТГТТГТТГСТГСТГТТСТТААТАГАСТТГ ТГСАТСТГСТТТГТТАСАСТСТАТАССАТТГТГАТАГАТАСАСТТАСАСТГ АТТГТАСТАТАТАГСТАСАТТСТАТТТАСТААТГАСССТГСАТТТАТА ТГСАТГТТТСТТГГТАСАТТАТГТТССГГССТАТСГАТТССАТАТГАГАТ АССТГСГАТСТАКАГАТТГСААТГТГСТТТАГАСАСТТСТТГГГТТТТ АГСТТАТТТТАГАТААГАААКАТГАГААГТТТТАСТАГАТГГТААГАСТТА АТТГТАГТТТССАГАСГАТГСССТААТАСТАТТТГТТАТААААГАГ АСТТАТГСАГАСТТТАГАААСТТТААСТААТГАТГССАТТАТКАСАТТ ТТТГГГГТТГТТТААААГАТААГАТАСТТСТТГГТГСТАТГГАААКА ССГАТТАТСГАГААСТГСАГАТГТКАСТТГСТААААГССТААААКА ТАСАГСАГАСТТГГАТГАТСТТТТААААССАССААСТТАГАСАТ ААСТСТГГСГАТТГСААААГССГТТТГГТГААААТГТКАСАТССАГАТГ ГАГАТГТТГААГСТТГАТАТГГТТАГАТТАСТТГССГАТГАСТАСТТ ААТГГТСТТТГГСТТГАСААКАСАГТСТГГТГССАКАСАГАТААТГТ СССГГСТГААГАТТГТСТГАТСТТААТТАГАТГССТТГТТГАТТТСТА ТГАСТААТКАТАГТТТКАГТГТГАААААКААТТГГСГАТТССАГААА ТТГСГАТТГТТГГТКАТГССАТГААААГАСТСТТТГААГТТГАСТГТ СГАТГТТГСТААСССТАГАСТАТССАССТАСАСТТТТАААКАГАТГААА СТГГСГАГАСАТТАГАТГТТГАСАТГСТАААТГГТСГАТССАГАСТГГТ АСАТТАСТАГТТГААТГСГСССТААСТАСААТТАААГГТТСТТТСТ ГТГТГГТТСТТГТГГАТГАТТГГТТАСААААААААГАТГАТГТАСА АТТТСТГТТАСАТГСАТАААТГГААСТТГСТААТГГТАСАТААССГГТ ТКАСАТТТГАТГГТАСТАТГАТГГТГССТТТАТГГАТАААААГАТГСА ССААГТТКАГТТААКАГАСАААТАСТАГАТГТТААТГАТАГАСТТГГ ТТТАСГАГААТАСТАТТААТГГТТГСГАТТГГТТТГТААААСТТААТСГА АСТАГАТТГТТТСТТТТААТГААТГГГСТТТГССААССААТТАСТАГА АТТТГТТГГСАСТААТССГТТГАСАТГТТАГАТГТГААААКАААГГСТТГ СТАТТГААКАГАСТГСТТТАТГСАТААААААСТГТАСТАТГГГТТССА ГГАААГААААТСТТГГСАГАТАСАТГТТГГААГАТГААТТАСАСАСТГА ГГАТГТТААТАТГАГАТТАТГГГТГТГГТТАТГСАГАТГГТГТГААА ААГТТАСАТАТГГАТАСТАГАСАТТГГТТГТТТГСААССТТГТСТКААА ТАТГТАГААТСТТААААААСТАААТТАСТТТГТГААСТАСТАТТГТ	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TGAGACTATTCCCACACAGTTGTTCCCACTCTTATTTGTGACTATGGCCT TCGTTATGTTGTTGGTTAAACACAAACACACCTTTTTTGACACTTTTCTTG TTGCCTGTGGCTATTTGTTTGACTTATGCAAACATAGTCTACGAGCCCAC TACTCCCATTTTCGTCAGCGCTGATTGCAGTTGCAAATTGGCCTTGCCCCCA СТААТGCTTATATGCGCACTACACATACTGATATTGGTGTCTACATTAGT ATGTCACCTTGATTAGTCATTGTAGTGAAGAGATTGTACAACCCATCACT TTCTAACTTTGCGTTAGCATTGTGCAGTGGTGTAAATGTGGTTGTACACTT АТАGCAТTGGAGAAGCCTCAAGCCCCATTGCCTATCTGGTTTTTGTCACT ACACTCACTAGTGATTATACGATTACAGTCTTTGTTACTGTCAACCTTGC AAAAGTTTGCACCTTATGCCATCTTTGCTTACTCACCACAGCTTACACTTG TGTTTCCGGAAGTGAAGATGATACTTTTATTATACACATGTTTAGGTTTC ATGTGTACTTGCTATTTTGGTGTCTTCTCTCTTTTGAACCTTAAGCTTAG AGCACCTATGGGTGTCTATGACTTTAAGGTCTCAACACAAGAGTTCAGAT TCATGACTGCTAACAATCTAACTGCACCTAGAAATTCTTGGGAGGCTATG GCTCTGAACTTTAAGTTAATAGGTATTGGCGGTACACCTTGTATAAAGGT TGCTGCTATGCAGTCTAACTTACAGATCTTAAATGCACATCTGTGGTTC TCCTCTCTGTGCTCCAACAGTTACACTTAGAGGCTAATAGTAGGGCCTGG GCTTTCTGTGTAAATGCCATAATGATATATTGGCAGCAACAGACCCCAG TGAGGCTTTTCGAGAAATTCGTAAGTCTCTTTGCTACTTTAATGACTTTTT CTGGTAATGTAGATCTTGATGCGTTAGCTAGTGATATTTTGTGACTCCT AGCGTACTTCAAGCTACTCTTTCTGAGTTTTTCACACTTAGCTACCTTTCG TGAGTTGGAAGCTGCGCAGAAAGCCTATCAGGAAGCTATGGACTCTGGTG ACACCTCACCACAAGTTCTTAAGGCTTTGCAGAAGGCTGTTAATATAGCT AAAAACGCCTATGAGAAGGATAAGGCAGTGGCCCGTAAGTTAGAACGTAT GGCTGATCAGGCTATGACTTCTATGTATAAGCAAGCACGTGCTGAAGACA AGAAAGCAAAAATTGTCAGTGCTATGCAAACATATGTTGTTTGGTATGATT AAGAAGCTCGACAACGATGTTCTTAATGGTATCATTTCTAACGCTAGGAA TGGTTGTATACCTCTTAGTGTCATCCCACTGTGTGCTTCAAATAAACTTC GCGTTGTAATTCCTGACTTCACCGTCTGGAATCAGGTAGTCACATATCCC TCGCTTAACTACGCTGGGGCTTTGTGGGACATTACAGTTATAAACAATGT GGACAATGAAATTGTTAAGTCTTCAGATGTTGTAGACAGCAATGAAAATT TAACATGGCCACTTGTTTTAGAATGCACTAGGGCATCCACTTCTGCCGTT AAGTTGCAAAAATAATGAGATCAAACCTTCAGGTCTAAAAACCATGGTTGT GTCTGCGGGTCAAGAGCAAACTAACTGTAATACTAGTTCCTTAGCTTATT ACGAACCTGTGCAGGGTCGTAAAATGCTGATGGCTCTTCTTTCTGATAAT GCCTATCTCAAATGGGCGCGTGTTGAAGGTAAGGACGGATTTGTCAGTGT AGAGCTACAACCTCCTTGCAAATTCCTTGATTGCGGGACCAAAGGACCTG AAATCCGATATCTCTATTTTGTTAAAAATCTTAACAACCTTCATCGCGGG CAAGTGTTAGGGCACATTGCTGCGACTGTAGATTGCAAGCTGGTTCTAA CACCGAGTTTGCCCTCTAATTCCTCGGTGTTGTCACTTGTTAACTTCACCG TTGATCCTCAAAAAGCTTATCTCGATTTCTGTCATGCGGGAGGTGCCCCA TTGACAAATTGTGTAAAGATGCTTACTCCTAAAACCTGGTACAGGTATAGC TATATCTGTAAACCAGAGAGTACAGCTGATCAAGAGACTTATGGTGGAG CTTCAGTGTGTCTCTATTGCCGTGCGCATATAGAACATCCTGATGTCTCT GGTGTGTGTAAATATAAGGGTAAGTTTGTCCAAATCCCTGCTCAGTGTGT CCGTGACCCTGTGGGATTTTGTGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTG AATATTGGATTGGATATGGGTGCAATTGTGACTCGCTTAGGCAAGCAGCA CTGCCCCAATCTAAAGATTCCAATTTTTTAAACGAGTCCGGGGTTCTATT GTAAATGCCCCGAATAGAACCCTGTTCAAGTGTTTGTCCACTGATGTGCT CTTTAGGGCATTGACATCTGCAACTATAAGGCTAAGGTTGCTGGTATTG GAAAATACTACAAGACTAATACTTGTAGGTTTGTAGAATTAGATGACCAA GGGCATCATTTAGACTCCTATTTTGTGTTAAGAGGCATACTATGGAGAA TTATGAACTAGAGAAGCACTGTTACGACTTGTTACGTGACTGTGATGCTG TAGCTCCCATGATTTCTTCATCTTTGATGTAGACAAAGTTAAAACACCT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	CATATTGTACGTCAGCGTTTAACTGAGTACACTATGATGGATCTTGTATA TGCCCTGAGGCACTTTGATCAAAATAGCGAAGTGCTTAAGGCTATCTTAG TGAAGTATGGTTGCTGTGATGTTACCTACTTTGAAAATAAACTCTGGTTT GATTTTGTGAAAATCCCAGTGTTATTGGTGTTTATCATAAACTTGGAGA ACGTGTACGCCAAGCTATCTTAAACACTGTTAAATTTTGTGACCACATGG TCAAGGCTGGTTTAGTTCGGTGTGCTCACACTAGACAACCAGGACCTTAAT GGCAAGTGGTATGATTTTGGTGACTTCGTAATCACTCAACCTGGTTCAGG AGTAGCTATAGTTGATAGCTACTATTCTTATTTGATGCCTGTGCTCTCAA TGACCGATTGTCTGGCCGCTGAGACACATAGGGATTGTGATTTTAATAAAA CCACTCATTGAGTGGCCACTTACTGAGTATGATTTTACTGATTATAAGGT ACAACTCTTTGAGAAGTACTTTAAATATTGGGATCAGACGTATCACGCAA ATTGCGTTAATTGTACTGATGACCGTTGTGTGTTACATTGTGCTAATTTT AATGTATTGTTTGCTATGACCATGCCTAAGACTTGTTCGGACCCATAGT CCGAAAGATCTTTGTTGATGGCGTGCCATTTGTAGTATCTTGTGGTTATC ACTACAAAGAATTAGGTTTAGTCATGAATATGGATGTTAGTCTCCATAGA CATAGGCTCTCTCTTAAGGAGTTGATGATGTATGCCGCTGATCCAGCCAT GCACATTGCCCTCCTCTAACGCTTTTCTTGATTTGAGGACATCATGTTTTA GTGTCGCTGCACTTACAACCTGGTTTGAAGTTTCAAAGTGTGCGGCTGGC AATTTTAACCAAGACTTCTATGATTTTCGTGGTATCTAAAGGTTTCTTTAA GGAGGGCTCTTCAGTGACGCTCAAACATTTTTTCTTTGCTCAAGATGGTA ATGCTGCTATTACAGATTATAATTACTATTCTTATAATCTGCCTACTATG TGTGACATCAAACAAATGTTGTTCTGCATGGAAGTTGTAAACAAGTACTT CGAAATCTATGACGGTGGTTGTCTTAATGCTTCTGAAGTGGTTGTTAATA ATTTAGACAAGAGTGCTGGCCATCCTTTTAATAAGTTTGGCAAAGCTCGT GTCTATTATGAGAGCATGTCTTACCAGGAGCAAGATGAAGTTTGGCCAT GACAAAGCGTAACGTCATTCTTACCATGACTCAAATGAATCTAAAATATG CTATTAGTGCTAAGAATAGAGCTCGCACTGTTGCAGGCGTGTCCATACTT AGCACAATGACTAATCGCCAGTACCATCAGAAAATGCTTAAGTCCATGGC TGCAACTCGTGGAGCGACTTGCGTCATTGGTACTACAAAGTTCTACGGTG GCTGGGATTTTATGCTTAAAACATTGTACAAAGATGTTGATAATCCGCAT CTTATGGGTTGGGATTACCCTAAGTGTGATAGAGCTATGCCTAATATGTG TAGAATCTTCGCTTCACTCATATTAGCTCGTAAACATGGCACTTGTTGTA CTACAAGGGACAGATTTTATCGCTTGGCAAATGAGTGTGCTCAGGTGCTA AGCGAATATGTTCTATGTGGTGGTGGTTACTACGTCAAACCTGGAGGTAC CAGTAGCGGAGATGCCACCCTGCATATGCCAATAGTGTCTTTAACATTT TGCAGGCGACAACCTGCTAATGTCAGTGCACCTTATGGGTGCTAATGGCAAC AAGATTGTTGACAAAGAAGTTAAAGACATGCAGTTTGATTTGTATGTCAA TGTTTACAGGAGCACTAGCCCAGACCCCAAATTTGTTGATAAATACTATG CTTTTCTTAATAAGCACTTTTCTATGATGATACTGTCTGATGACGGTGTC GTTTGCTATAATAGTGATTATGCAGCTAAGGGTTACATTGCTGGAATACA GAATTTTAAGGAAACGCTGTATTATCAGAACAATGTCTTTATGTCTGAAG CTAAATGCTGGGTGGAACCGATCTGAAGAAAGGGCCACATGAATTTCTGT TCACAGCATACGCTTTATATTAAGGATGGCGACGATGGTTACTTCCTTCC TTATCCAGACCCCTCAAGAATTTTGTCTGCCGGTTGCTTTGTAGATGATA TCGTTAAGACTGACGGTACACTCATGGTAGAGCGGTTTGTGTCTTTGGCT ATAGATGCTTACCCTCTCACAAAGCATGAAGATATAGAATACCAGAATGT ATTCTGGGTCTACTTACAGTATATAGAAAACTGTATAAAGACCTTACAG GACACATGCTTGACAGTTATTCTGTGCTATGTGGTGATAATTCTGCT AAGTTTTGGGAAGAGGCATTCTATAGAGATCTCTATAGTTTCGCCTACCAC TTTGCAGGCTGTGCGTTTCATGCGTTGTATGCCATTACAGACTTCCCTAC GCTGTGGGACATGCATCCGTAGACCATTTCTCTGCTGTAAATGCTGCTAT GATCATGTTATAGCAACTCCACATAAGATGGTTTTGTCTGTTTCTCCTTA CGTTTGTAATGCCCTGGTTGTGGCGTTTCAGACGTTACTAAGCTATATT TAGGTGGTATGAGCTACTTTTGTGTAGATCATAGACCTGTGTGTAGTTTT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	CCACTTTGCGCTAATGGTCTTGTATTTCGGCTTATACAAGAATATGTGCAC AGGTAGTCSTTCTATAGTTGAATTTAATAGGTTGGCTACCTGTGACTGGA CTGAAAGTGGTGATTACACCCTTGCCAATACTACAACAGAACCACTCAAA CTTTTTGCTGCTGAGACTTTACGTGCCACTGAAGAGGCGTCTAAGCAGTC TTATGCTATTGCCACCATCAAAGAAATTGTTGGTGAGCGCCAACCTATTAC TTGTGTGGGAGGCTGGCAAGTCCAAACCACCACTCAATCGTAATTATGTT TTTACTGGTTATCATATAACCAAAAATAGTAAAGTGCAGCTCGGTGAGTA CATTTTCGAGCGCATTGATTATAGTGATGCTGTATCCTACAAGTCTAGTA CAACGTATAAACTGACTGTAGGTGACATCTTCGTACTTACCTCTCACTCT GTGGCTACCTTGACGGCGCCCACAATTGTGAATCAAGAGAGGTATGTTAA AATTACTGGGTGTACCCAACCATTACGGTACCTGAAGAGTTCGCAAGTC ATGTTGCCAACTTCCAAAAATCAGGTTATAGTAAATATGTCACCTGTTTCA GGACCACCTGGCACTGGCAAAAGTCATTTTGCTATAGGGTTAGCGATTTA CTACCCTACAGCACGTGTTGTTTATACAGCATGTTACACGCAGCTGTTG ATGCTTTGTGTGAAAAAGCTTTTAAATATTTGAACATTGCTAAATGTTCC CGTATCATTCCTGCAAAGGCACGTGTTGAGTGCTATGACAGGTTTAAAGT TAATGAGACAAATTCTCAATATTTGTTTAGTACTATTAATGCTCTACCAG AACTTCTGCCGATATTCTGGTGGTTGATGAGGTTAGTATGTGCACTAAT TATGATCTTTCAATTATTAATGCACGTATTAAAGCTAAGCACATTGTCTA TGTAGGAGATCCAGCACAGTTGCCAGCTCCTAGGACTTTGTTGACTAGAG GCACATTGGAACCAGAAAAATTTCAATAGTGCTACTAGATTGATGTGTAAC TTAGGTCCTGACATATTTTTTAAGTATGTGCTACAGGTGTCCTAAGGAAAT AGTAAGCACTGTGAGCGCTCTTGTCTACAATAATAAATTGTTAGCCAAGA AGGAGCTTTCAGGCCAGTGCTTTAAAATACTCTATAAGGGCAATGTGACG CATGATGCTAGCTCTGCCATTAATAGACCACAACCTCACATTTGTGAAGAA TTTTATTACTGCCAATCCGGCATGGAGTAAGGCAGTCTTTATTTTCGCCTT ACAATTCACAGAATGCTGTGTCTCGTTCAATGCTGGGTCTTACCACTCAG ACTGTTGATTCCCTCACAGGGTTCAGAATACCAGTACGTTATCTTCTGTCA AACAGCAGATACGGCACATGCTAACAACATTAACAGATTTAATGTTGCAA TCACTCGTGCCCAAAAAGGTATTCTTTGTGTTATGACATCTCAGGCACTC TTTGAGTCCTTAGAGTTTACTGAATTGTCTTTTACTAATTACAAGCTCCA GTCTCAGATTGTAAGTGGCCTTTTTTAAAGATTGCTCTAGAGAACTTCTG GCCTCTCACCTGCTTATGCACCAACATATGTTAGTGTTGATGACAAGTAT AAGACGAGTGATGAGCTTTGCGTGAATCTTAATTTACCCGCAATGTCCC ATACTCTCGTGTTATTTCCAGGATGGGCTTTAAACTCGATGCAACAGTTC CTGGATATCCTAAGCTTTTTCATTACTCGTGAAGAGGCTGTAAGGCAAGTT CGAAGCTGGATAGGCTTCGATGTTGAGGGTGCTCATGCTTCCCGTAATGC ATGTGGCACCAATGTGCCTCTACAATTAGGATTTTCAACTGGTGTGAAC TTGTTGTTTCAAGCAGTTGGTGTGTAGACACTGAGTGGGGTAACATGTTA ACGGGCATTGCTGCACGTCTCCACCAGGTGAACAGTTTAAGCACCTCGT GCCTCTTATGCATAAGGGGGCTGCGTGGCCTATTGTTAGACGACGTATAG TGCAAATGTTGTCAGACACTTTAGACAAATTGTCTGATTACTGTACGTTT GTTGTTGGGCTCATGGCTTTGAATTAACGTCTGCATCATACTTTTGCAA GATAGGTAAGGAACAGAAGTGTGTCATGTGCAATAGACGCGCTGCAGCGT ACTCTTCACCTCTGCAATCTTATGCCTGCTGGACTCATTCCTGCGGTTAT GATTATGTCTACAACCCTTTCTTTGTGCGATGTTCAACAGTGGGGTTATGT AGGCAATCTTGCTACTAATCACGATCGTTATTGCTCTGTCCATCAAGGAG CTCATGTGGCTTCTAATGATGCAATAATGACTCGTTGTTTAGCTATTTCAT TCTTGTTTTATAGAACGTGTGGATTGGGATATAGAGTATCCTTATATCTC ACATGAAAAGAAATTGAATTCCTGTTGTAGAATCGTTGAGCGCAACGTCG TACGTGCTGCTCTTCTTGCCGGTTCATTTGACAAAGTCTATGATATTGGC AATCCTAAAGGAATTCCTATTGTTGATGACCCTGTGGTTGATTGGCATTA TTTTGATGCACAGCCCTTGACCAGGAAGGTACAACAGCTTTTCTATACAG AGGACATGGCCTCAAGATTTGCTGATGGGCTCTGCTTATTTTGGAAGTGT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	AATGTACCAAAATATCCTAATAATGCAATTGTATGCAGGTTTGACACACG TGTGCATTCTGAGTTCAATTTGCCAGGTTGTGATGGCGGTAGTTTGTATG TTAACAAGCACGCTTTTCATACACCAGCATATGATGTGAGTGCATTCCGT GATCTGAAACCTTTACCATTCTTTTATTATTCTACTACACCATGTGAAGT GCATGGTAATGGTAGTATGATAGAGGATATTGATTATGTACCCCTAAAAT CTGCAGTCTGTATTACAGCTTGTAAATTTAGGGGGCGCTGTTTGTAGGAAG CATGCTACAGAGTACAGAGAGTATATGGAAGCATATAATCTTGTCTCTGC ATCAGGTTTCCGCCTTTGGTGTATAAGACCTTTGATATTTATAATCTCT GGTCTACTTTTACAAAAGTTCAAGGTTTGAAAACATTGCTTTTAAATGTT GTTAAACAAGGCCATTTTATTGGTGTGAGGGTGAACCTGTAGCTGT AGTCAATGATAAGATCTTCACCAAGAGTGGCGTTAATGACATTTGTATGT TTGAGAATAAAACCACTTTGCCTACTAATATAGCTTTTGAACCTCTATGCT AAGCGTGCTGTACGCTCGCATCCCGATTTCAAATTGCTACACAATTTACA AGCAGACATTTGCTACAAGTTCGTCCTTTGGGATTATGAACGTAGCAATA TTTATGGTACTGCTACTATTGGTGTATGTAAGTACACTGATATTGATGTT AATTCAGCTTTGAATATATGTTTTGACATACGCGATAATTGTTTCATTGGA GAAGTTCATGTCTACTCCCAATGCCATCTTTATTTCTGATAGAAAAATCA AGAAATACCCCTTGATGGTAGGTCCTGATTATGCTTACTTCAATGGTGCT ATCATCCGTGATAGTGATGTTGTTAAACAACCAAGTGAAGTTCTACTTGTA TAAGAAAGTCAATAATGAGTTTATTGATCCTACTGAGTGTATTTACACTC AGAGTCGCTCTTGTAGTGACTTCCTACCCCTTTCTGACATGGAGAAAAGAC TTTCTATCTTTTGATAGTGATGTTTTTCATTAAGAAGTATGGCTTGGAAAA CTATGCTTTTGAGCACGTAGTCTATGGAGACTTCTCTCATACTACGTTAG GCGGTCTTCACTTGCTTATTGGTTTTATACAAGAAGCAACAGGAAGGTCAT ATTATTATGGAAGAAATGCTAAAAGGTAGCTCAACTATTCATAACTATTT TATTACTGAGACTAACACAGCGGCTTTTAAGGCGGTGTGTTCTGTTATAG ATTTAAAGCTTGACGACTTTGTTATGATTTTAAAGAGTCAAGACCTTGGC GTAGTATCCAAGGTTGTCAAGGTCCTATTGACTTAACAATGATTGAGTT TATGTTATGGTGTAAGGATGGACAGGTTCAAACCTTCTACCCTCGACTCC AGGCTTCTGCAGATTGGAACCTGGTCATGCAATGCCATCCCTCTTTAAA GTTCAAAATGTAAACCTTGAACGTTGTGAGCTTGCTAATTACAAGCAATC TATTCCTATGCCTCGCGGTGTGCACATGAACATCGCTAAATATATGCAAT TGTGCCAGTATTTAAATACTTGCACATTAGCCGTGCCTGCCAATATGCGT GTTATACATTTTGGCGCTGGTTCTGATAAAGGTATCGCTCCTGGTACCTC AGTTTTACGACAGTGGCTTCCTACAGATGCCATTATTATAGATAATGATT TAAATGAGTTCGTGTCAGATGCTGACATAACTTTATTTGGAGATTGTGTA ACTGTACGTGTCGGCCAACAAGTGGATCTTGTTATTTCCGACATGTATGA TCCTACTACTAAGAATGTAACAGGTAGTAATGAGTCAAAGGCTTTATCT TACTTACCTGTGTAACCTCATTAATAATAATCTTGCTCTTGGTGGGTCT GTTGCTATTTAAATAACAGAACACTCTTGGAGCGTTGAACTTTATGAACT TATGGGAAAATTTGCTTGGTGGACTGTTTTCTGCACCAATGCAAATGCAT CCTCATCTGAAGGATTCCTCTTAGGTATTAATTACTTGGGTACTATTAAA GAAAATATAGATGGTGGTGCTATGCACGCCAACTATATATTTTGGAGAAA TTCCACTCCTATGAATCTGAGTACTTACTCACTTTTTGATTTATCCAAGT TTCAATTTAAATTTAAAGGAACACCAGTTCTTCAATTTAAAGGAGAGTCAA ATTAACGAACTCGTAATATCTCTCCTGTGCGCAGGGTAAGTTACTTATCCG TGACAATGATACACTCAGTGTCTTCTACTGATGTTCTTGTTAACACCTACA GAAAGTTACGTTGATGTAGGGCCAGATTCTGTTAAGTCTGCTTGTATTGA GGTTGATATACAACAGACTTTCTTTGATAAACTTGGCCTAGGCCAATTG ATGTTTTCTAAGGCTGACGGTATTATATACCCTCAAGGCCGTACATATTCT AACATAACTATCACTTATCAAGGTCTTTTCCCTATCAGGGAGACCATGG TGATATGTATGTTTACTCTGCAGGACATGCTACAGGCACAACCTCCACAAA AGTTGTTTGTAGCTAACTATTCTCAGGACGTCAAACAGTTTGCTAATGGG TTTGTGCTCCGTATAGGAGCAGCTGCCAATTCCTACTGGCACTGTTATTAT	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TAGCCCATCTACCAGCGCTACTATACGAAAAATTTACCTGCTTTTATGCTGGGTTCTTCAGTTGGTAATTTCTCAGATGGTAAAATGGGCCGCTTCTTC AATCATACTCTAGTTCTTTTGCCCGATGGATGTGGCACTTTACTTAGAGC TTTTTATTGTATTCTAGAGCCTCGCTCTGGAAATCATTTGTCCTGCTGGCA ATTCCTATACTTCTTTTGCCACTTATCACACTCCTGCAACAGATTGTTCT GATGGCAATTACAATCGTAATGCCAGTCTGAACTCTTTTAAGGAGTATTT TAATTTACGTAACCTGCACCTTTATGTACACTTATAACATTACCGAAGATG AGATTTTAGAGTGGTTTGGCATTACACAAACTGCTCAAGGTGTTACCTC TTCTCATCTCGGTATGTTGATTTGTACGGCGGCAATATGTTTCAATTTGC CACCTTGCCTGTTTATGATACTATTAAGTATTATTCTATTCCTCACA GTATTCGTTCTATCCAAAGTGATAGAAAAGCTTGGGCTGCCTTCTACGTA TATAAACTTCAACCGTTAACTTTCTGTTGGATTTTCTGTTGATGGTTA TATACGCAGAGCTATAGACTGTGGTTTAAATGATTTGTCACAACTCCACT GCTCATATGAATCCTTCGATGTTGAATCTGGAGTTTATTCAGTTTCGTCT TTCGAAGCAAAACCTTCTGGCTCAGTTGTGGAACAGGCTGAAGGTGTTGA ATGTGATTTTTCACCTCTTCTGTCTGGCACACCTCCTCAGGTTTATAATT TCAAGCGTTTGGTTTTTACCAATTGCAATTATAATCTTACCAAATTGCTT TCACTTTTTTCTGTGAATGATTTTACTTGTAGTCAAATATCTCCAGCAGC AATTGCTAGCAACTGTTATTTCTTCACTGATTTTGGATTACTTTTCATACC CACTTAGTATGAAATCCGATCTCAGTGTAGTTCTGCTGGTCCAATATCC CAGTTTAATTATAAACAGTCCTTTTCTAATCCCACATGTTTGATTTTAGC GACTGTTCCCTCATAACCTTACTACTATTACTAAGCCTCTTAAGTACAGCT ATATTAACAAGTGCTCTCGTCTTCTTTCTGATGATCGTACTGAAGTACCT CAGTTAGTGAACGCTAATCAATACTCACCTGTGTATCCATTGTCCCATC CACTGTGTGGGAAGACGGTGATTATTATAGGAAACAACCTATCTCCACTTG AAGGTGGTGGCTGGCTTGTGCTAGTGGCTCAACTGTTGCCATGACTGAG CAATTACAGATGGGCTTTGGTATTACAGTTCAATATGGTACAGACACCAA TAGTGTTTGCCCCAAGCTTGAATTTGCTAATGACACAAAAATTGCCTCTC AATTAGGCAATTGCGTGGAATATTCCTCTATGGTGTTCGGGCGGTGGT GTTTTTTCAGAATTGCACAGCTGTAGGTGTTCGACAGCAGCGCTTTGTTTA TGATGCGTACCAGAATTTAGTTGGCTATTATTCTGATGATGGCAACTACT ACTGTTTGCGTGCTTGTGTTAGTGTTCCCTGTTTCTGTCATCTATGATAAA GAACTAAAACCCACGCTACTCTATTTGGTAGTGTTGCATGTGAACACAT TTCTTCTACCATGTCTCAATACTCCCCTTCTACGCGATCAATGCTTAAAC GGCGAGATTCTACATATGGCCCCCTTCAGACACCTGTTGGTTGTGTCTTA GACTTGTTAATTCCTCTTTGTTTCGTAGAGGACTGCAAGTTGCCTCTTGG TCAATCTCTCTGTGCTCTTCCTGACACACCTAGTACTCTCACACCTCGCA GTGTGCGCTCTGTTCCAGGTGAAATGCGCTTGGCATCCATTGCTTTTAAAT CATCCTATTCAAGTTGATCAACTTAATAGTAGTTATTTTAAATTAAGTAT ACCCACTAATTTTTCTTTGGTGTGACTCAGGAGTACATTCAGACAACCA TTCAGAAAGTTACTGTTGATTGTAAACAGTACGTTTGCAATGGTTTCCAG AAGTGTGAGCAATTACTGCGCGAGTATGGCCAGTTTGTTCAAAATAAA CCAGGCTCTCCATGGTGCCAAATTTACGCCAGGATGATTCTGTACGTAATT TGTGCGAGCGTGAAAAGCTCTCAATCATCTCCTATCATACCAGGTTT GGAGGTGACTTTAATTTGACACTTCTAGAACCTGTTTCTATATCTACTGG CAGTCGTAGTGACGCTAGTGCTATTGAGGATTTGCTATTTGACAAAGTCA CTATAGCTGATCCTGGTTATATGCAAGGTTACGATGATTGCATGCAGCAA GGTCCAGCATCAGCTCGTGATCTTATTTGTGCTCAATATGTGGCTGGTTA CAAAGTATTACCTCCTCTTATGGATGTTAATATGGAAGCCGCGTATACTT CATCTTTGCTTGGCAGCATAGCAGGTGTTGGCTGGACTGCTGGCTTATCC TCCTTTGCTGCTATTCCATTTGCACAGAGTATCTTTTATAGGTTAAACGG TGTTGGCATTACTCAACAGGTTCTTTTTCAGAGAACCAAAAGCTTATTGCCA ATAAGTTTAAATCAGGCTCTGGGAGCTATGCAAACAGGCTTCACTACAAC T AATGAAGCTTTTCAGAAGGTTTCAAGGATGCTGTGAACAACAATGCACAGGC	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TCTATCCAAATTAGCTAGCGAGCTATCTAATACTTTTGGTGCTATTTCCG CCTCTATTGGAGACATCATACAACGTCTTGATGTTCTCGAACAGGACGCC CAAATAGACAGACTTATTAATGGCCGTTTGACAACACTAAATGCTTTTGT TGCACAGCAGCTTGTTTCGTTCCGAATCAGCTGCTCTTTCCGCTCAATTGG CTAAAGATAAAGTCAATGAGTGTGTCAAGGCACAATCCAAGCGTTCTGGA TTTTGCGGTCAAGGCACACATATAGTGTCTTTGTTGTAAATGCCCCTAA TGGCCTTTACTTTCATGCATGTTGGTTATTACCCTAGCAACCACATTGAGG TTGTTTCTGCTTATGGTCTTTGCGATGCAGCTAACCTACTAATTGTATA GCCCCGTGTTAATGGCTACTTTATTAAAACTAATAACACTAGGATTGTTGA TGAGTGGTCATATACTGGCTCGTCCTTCTATGCACCTGAGCCATTACCT CCCTTAATACTAAGTATGTTGCACCACAGGTGACATACCAAACATTTCT ACTAACCTCCCTCCTCCTCTTCTCGGCAATTCCACCGGGATTGACTTCCA AGATGAGTTGGATGAGTTTTTCAAAAATGTTAGCACCAGTATACCTAATT TTGGTTCCCTAACACAGATTAATACTACATTACTCGATCTTACCTACGAG ATGTTGTCTCTTCAACAAGTTGTTAAAGCCCTTAATGAGTCTTACATAGA CCTTAAAGAGCTTGGCAATTATACTTATTACAACAAATGGCCGTGGTACA TTTGGCTTGGTTTCATTGCTGGGCTTGTGTCCTTAGCTCTATGCGTCTTC TTCATACTGTGCTGCACTGGTTGTGGCACAACTGTATGGGAAAACCTTAA GTGTAATCGTTGTTGTGATAGATACGAGGAATACGACCTCGAGCCGCATA AGGTTTCATGTTCACTAATTAACGAACCTATTAATGAGAGTTCAAAGACCAC CCACTCTCTTGTTAGTGTTTTTCACTCTCTCTTTTGGTCACTGCATCCTCA AAACCTCTCTATGTACCTGAGCATTGTCAGAATTATTCTGGTTGCATGCT TAGGGCTTGTATTAAAACTGCCCAAGCTGATACAGCTGGTCTTTATACAA ATTTTCGAATTGACGTCCCCTCTGCAGAATCACTGGTACTCAATCAGTT TCTGTGATCTTGAGTCAACTTCACTCATGATGGTCCTACCGAACATGT TACTAGTGTGAATCTTTTGGACGTTGGTTACTCAGTTAATTAACGAACCTC TATGGATTACGTGTCTCTGCTTAATCAAATTTGGCAGAAGTACCTTAACCT CACCGTATACTACTTGTGTTGTACATCCCTAAACCCACAGCTAAGTATACA CCTTTAGTTGGCACTTCATTGCACCCTGTGCTGTGGAACGTGCAGCTATC CTTTGCTGGTTATACTGAATCTGCTGTTAATTCTACAAAAGCTTTGGCCA AACAGGACGCAGCTCAGCGAATCGCTTGGTTGCTACATAAGGATGGAGGA ATCCCTGATGGATGTTCCCTCTACCTCCGGCACTCAAGTTTATTCGCGCA AAGCGAGGAAGAGGAGCCATTCTCCAATAAGAACTGCGCTACGTTAAG CGTAGATTTTCTCTTCTGCGCCATGAAGACCTTAGTGTTATTGTCCAACC AACACACTATGTCAGGGTTACATTTTTCAGACCCCAACATGTGGTATCTAC GTTTCGGGTCATCATTTTACACTCAGTTTACAATTGGCTTAAACCTTATGGC GGCCAACCTGTTTCTGAGTACCATATTACTCTAGCTTTTGCTAAATCTCAC TGATGAAGATTTAGCTAGAGATTTTTCACCCATTGCGCTCTTTTTCGCA ATGTCAGATTTGAGCTACATGAGTTTCGCTTGCTGCGCAAACTCTTGTT CTTAATGCATCAGAGATCTACTGTGCTAACATACATAGATTTAAGCCTGT GTATAGAGTTAACACGGCAATCCCTACTATTAAGGATTGGCTTCTCGTTC AGGGATTTTCCCTTTACCATAGTGGCCTCCCTTTACATATGTCAATCTCT AAATTGCATGCACTGGATGATGTTACTCGCAATTACATCATTACAATGCC ATGCTTTAGAACTTACCCTCAACAAATGTTTGTTACTCCTTTGGCCGTAG ATGTTGTCTCCATACGGTCTTCCAATCAGGGTAATAAACAAATGTTTCAT TCTTATCCCATTTTACATCATCCAGGATTTTAACGAACTATGGCTTTCTC GGCGTCTTTATTTAAACCCGTCCAGCTAGTCCCAGTTTCTCCTGCATTTCT ATCGCATTGAGTCTACTGACTCTATTGTTTTTACATACATTCCTGCTAGC GGCTATGTAGCTGCTTTAGCTGTCAATGTGTGTCTCATTTCCCTATTATT ACTGCTACGTCAAGATACTTGTGTCGCGAGCATTATCAGAACTATGGTTC TCTATTTCCCTGTTCTGTATAACTTTTTATTAGCCATTGTACTAGTCAAT GGTGTACATTATCCAACCTGGAAGTTGCCTGATAGCCTTCTTAGTTATCCT CATAATACTTTGGTTTGTAGATAGAATTCGTTTCTGTCTCATGCTGAATT CCTACATTCCACTGTTTGACATGCGTTCCCACTTTATTTCGTGTTAGTACA	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GTTTCTTCTCATGGTATGGTCCCTGTAATACACACCAAACCATTTATTTAT TAGAAACTTCGATCAGCGTTGCAGCTGTTCTCGTTGTTTTTATTTGCACT CTTCCACTTATATAGAGTGCACCTATATTAGCCGTTTTAGTAAGATTAGC CTAGTTTCTGTAACCTGACTTCTCCTTAAACGGCAATGTTTCCACTGTTTT CGTGCCTGCAACGCGCGATTTCAGTTCCTCTTCACATAATCGCCCCGAGCT CGCTTATCGTTTTAAGCAGCTCTGCGCTACTATGGGTCCCCTGTAGAGGCT AATCCATTAGTCTCTCTTTGGACATATGGAAAACGAACTATGTTACCCCTT TGTCCAAGAACGAATAGGGTTGTTTCATAGTAAACTTTTTTCATTTTTTACCG TAGTATGTGCTATAACACTCTTGGTGTGTATGGCTTTTCTTACGGCTACT AGATTATGTGTGCAATGTATGACAGGCTTCAATACCCCTGTTAGTTTACGCC CGCATTATACTTGTATAATACTGGACGTTTCACTATGTAAAATTCCAGG ATAGTAAACCCCTCTACCACTGACGAGTGGGTTTAAACGAACTCCTTCA TAATGTCTAATATGACGCAACTCACTGAGGCGCAGATTATTGCCATTATT AAAGACTGGAACTTTGCATGGTCCCTGATCTTTCTCTTAATTACTATCGT ACTACAGTATGGATACCCATCCCGTAGTATGACTGTCTATGTCTTTAAAA TGTTTGTTTTATGGCTCCTATGGCCATCTTCCATGGCGCTATCAATATTT AGCGCCGTTTATCCAATTGATCTAGCTTCCCAGATAATCTCTGGCATTTGT AGCAGCTGTTTCAGCTATGATGTGGATTTTCTACTTTGTGCAGAGTATCC GGCTGTTTATGAGAACTGGATCATGGTGGTCATTCAATCCTGAGACTAAT TGCCTTTTGAACGTTCCATTTGGTGGTACAACGTGCTGACGTCCACTCGT AGAGGACTCTACCACTGTAACCTGCTGTTGTAACCAATGGCCACCTCAAAA TGGCTGGCATGCATTTTCGGTGCTTGTGACTACGACAGACTTTCCTAATGAA GTCACCGTGGCCAAACCAATGTGCTGATTGCTTTAAAAATGGTGAAGCG GCAAAGCTACGGAATAATTCCGGCGTTGCCATTTACCATAGATATAAGG CAGGTAATTACAGGAGTCCGCCTATTACGGCGGATATTGAACTTGCATTG CTTCGAGCTTAGGCTCTTTAGTAAGAGTATCTTAATTGATTTTAAACGAAT CTCAATTTTCAATTGTTATGGCATCCCCTGCTGCACCTCGTGCTGTTTCTT TGCCGATAACAATGATATAACAAATACAAACCTATCTCGAGGTAGAGGAC GTAATCCAAAACACGAGCTGCACCAATAACACTGTCTCTTGGTACACT GGGCTTACCAACACGGGAAAGTCCCTCTTACCTTTCCACCTGGGCAGGG TGTACCTCTTAATGCCAATTCTACCCCTGCGCAAAATGCTGGGTATTGGC GGAGACAGGACAGAAAAATTAATACCGGGAATGGAATTAAGCAACTGGCT CCCAGGTGGTACTTCTACTACACTGGAACCTGGACCCGAAGCAGCACTCCC ATTCCGGGCTGTTAAGGATGGCATCGTTTGGGTCCATGAAGATGGCGCCA CTGATGCTCCTTCAACTTTTGGGACGCGGAACCCCTAACAATGATTTCAGCT ATTGTTACACAATTTCGCGCCCGGTACTAAGCTTCTTAAAAACTTCCACAT TGAGGGGACTGGAGGCAATAGTCAATCATCTTCAAGAGCCTCTAGCTTAA GCAGAACTCTTCCAGATCTAGTTTACAAGGTTCAAGATCAGGAACTCT ACCCGCGGCACCTTCTCCAGGTCCATCTGGAATCGGAGCAGTAGGAGGTGA TCTACTTTACCTTGATCTTCTGAACAGACTACAAGCCCTTGAGTCTGGCA AAGTAAAGCAATCGCAGCCAAAAGTAATCACTAAGAAAGATGCTGCTGCT GCTAAAAATAAGATGCGCCACAAGCGCACTTCCACCAAAAGTTTCAACAT GGTGCAAGCTTTTGGTCTTCGCGGACCAGGAGACCTCCAGGGAACTTTG GTGATCTTCAATTGAATAAACTCGGCACTGAGGACCCACGTTGGCCCCAA ATTGCTGAGCTTGCTCCTACAGCCAGTGCTTTTATGGGTATGTGCAATT TAACTTACCCATCAGAACAATGATGATCATGGCAACCCCTGTGTACTTCC TTCGGTACAGTGGAGCCATTAACTTGACCCAAAGAATCCCAACTACAAT AAGTGGTTGGAGCTTCTTGAGCAAAATATTGATGCCTACAAAACCTTCCC TAAGAAGGAAAAGAAACAAAAGGCACCAAAAGAAGAATCAACAGACCAAA TGTCTGAACCTCCAAAGGAGCAGCGTGTGCAAGGTAGCATCACTCAGCGC ACTCGCACCCGTCCAAGTGTTTACGCTGGTCCAATGATTGATGTTAACAC TGATTAGTGTCACTCAAAGTAACAAGATCGCGGCAATCGTTTGTGTTTGG CAACCCATCTCACCATCGCTTGTCCACTCTTGCACAGAATGGAATCATG TTGTAATTACAGTGCAATAAGGTAATTATAACCCATTTAATTGATAGCTA	

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	TGCTTTATTAAAGTGTGTAGCTGTAGAGAGAATGTTAAAGACTGTCACCT CTGCTTGATTGCAAGTGAACAGTGCCCCCGGGAAGAGCTCTACAGTGTG AAATGTAAATAAAAAATAGCTATTATTCAATTAGATTAGGCTAATTAGAT GATTTGCAAAAAAAAAAAAAA	
Смысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A1, миРНК A4)	CAAGGAAGTGCTAAAGAA	80
Смысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A2, миРНК A3-1, миРНК A5-1)	CAAGGAGTGCTAAAGAA	81
Смысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A3-2, миРНК A5-2)	GAGAGTGATTGAGAGTGG	82
Смысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A3-3, миРНК A5-3)	GAGAGCTCTGTCTGGACC	83
Смысловая цепь миРНК IL-1-бета (миРНК A6, миРНК A7-1)	GAAAGATGATAAGCCCACTCT	84
Смысловая цепь миРНК IL-1-бета (миРНК A7-2)	GGTGATGTCTGGTCCATATGA	85
Смысловая цепь миРНК IL-1-бета (миРНК A7-3)	GATGATAAGCCCACTCTA	86
TNF-альфа, смысловая цепь (миРНК A8-1)	GGCGTGAGCTGAGAGATAA	87
TNF-альфа, смысловая цепь (миРНК A8-2)	GGGCCTGTACCTCATCTACT	88
TNF-альфа, смысловая цепь (миРНК A8-3)	GGTATGAGCCCATCTATCT	89
IL-17, смысловая цепь (миРНК A8-4)	GCAATGAGGACCCTGAGAGAT	90
IL-17, смысловая цепь (миРНК A8-5)	GCTGATGGGAACGTGGACTA	91
IL-17, смысловая цепь (миРНК A8-6)	GGTCCTCAGATTACTACAA	92

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
IL-6, смысловая цепь (миРНК B1-1)	GCCCTGAGAAAGGAGACATGT	93
IL-6, смысловая цепь (миРНК B1-2, B2, B15-1, B16-1, B17-1)	GAGGAGACTTGCCTGGTGAAA	94
IL-6, смысловая цепь (миРНК B1-3)	GAGGGCTCTTCGGCAAATGTA	95
IL6R-альфа, смысловая цепь (миРНК B3-1, B4)	GTGAGGAAGTTTCAGAACAGT	96
IL6R-альфа, смысловая цепь (миРНК B3-2)	GAACGGTCAAAGACATTCACA	97
IL6R-бета, смысловая цепь (миРНК B3-3, B5)	GGGAAGGTTACATCAGATCAT	98
ACE2, смысловая цепь (миРНК B6-1, B7, B15-2, B16-2, B17-2)	GCAGCTGAGGCCATTATATGA	99
ACE2, смысловая цепь (миРНК B6-2)	GGACCCAGGAAATGTTTCAGAA	100
ACE2, смысловая цепь (миРНК B6-3)	GGCTGAAAGACCAGAACAAGA	101
SARS CoV-2_ORF1ab, смысловая цепь (миРНК B8-1, B14, B18-1)	GTGTGACCGAAAGGTAAGATG	102
SARS CoV-2_ORF1ab, смысловая цепь (миРНК B12-1)	TTTAAATATTGGGATCAGAC	103
SARS CoV-2_ORF1ab, смысловая цепь (миРНК B12-2, B13)	AAGAATAGAGCTCGCAC	104
SARS CoV-2_ORF1ab, смысловая цепь (миРНК B12-3)	ACTGTTGATTCATCACAGGG	105
Шиповидный белок SARS	GTTGCTGATTATTCTGTCCCTA	106

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
CoV-2, смысловая цепь (миРНК B11-1, B19-1)		
Шиповидный белок SARS CoV-2, смысловая цепь (миРНК B8-2, B9, B11-2, B18-2, B19-2)	GAGGTGATGAAGTCAGACAAA	107
Шиповидный белок SARS CoV-2, смысловая цепь (миРНК B11-3, B19-3)	GCCGGTAGCACACCTTGAAT	108
Нуклеокапсидный белок SARS CoV-2, смысловая цепь (миРНК B8-3, B10, B15-3, B16-3, B17-3, B18-3)	GCAACTGAGGGAGCCTTGAAT	109
Антисмысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A1, миРНК A4)	TTCTTTAGCACTTCCTTG	110
Антисмысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A2, миРНК A3-1, миРНК A5-1)	TTCTTTAGCACTCCTTG	111
Антисмысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A3-2, миРНК A5-2)	CCACTCTCAATCACTCTC	112
Антисмысловая цепь миРНК IL-8 (миРНК A3-3, миРНК A5-3)	GGTCCAGACAGAGCTCTC	113
Антисмысловая цепь миРНК IL-1-бета (миРНК A6, миРНК A7-1)	AGAGTGGGCTTATCATCTTTC	114
Антисмысловая цепь миРНК IL-1-бета	TCATATGGACCAGACATCACC	115

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
(миРНК A7-2)		
Антисмысловая цепь миРНК IL-1-бета (миРНК A7-3)	TAGAGTGGGCTTATCATC	116
TNF-альфа, антисмысловая цепь (миРНК A8-1)	TTATCTCTCAGCTCCACGCC	117
TNF-альфа, антисмысловая цепь (миРНК A8-2)	AGTAGATGAGGTACAGGCCC	118
TNF-альфа, антисмысловая цепь (миРНК A8-3)	AGATAGATGGGCTCATACC	119
IL-17, антисмысловая цепь (миРНК A8-4)	ATCTCTCAGGGTCCTCATTC	120
IL-17, антисмысловая цепь (миРНК A8-5)	TAGTCCACGTTCCCATCAGC	121
IL-17, антисмысловая цепь (миРНК A8-6)	TTGTAGTAATCTGAGGACC	122
IL-6, антисмысловая цепь (миРНК B1-1)	ACATGTCTCCTTTCTCAGGGC	123
IL-6, антисмысловая цепь (миРНК B1-2, B2, B15-1, B16-1, B17-1)	TTTCACCAGGCAAGTCTCCTC	124
IL-6, антисмысловая цепь (миРНК B1-3)	TACATTTGCCGAAGAGCCCTC	125
IL6R-альфа, антисмысловая цепь (миРНК B3-1, B4)	ACTGTTCTGAACTTCCTCAC	126
IL6R-альфа, антисмысловая цепь (миРНК B3-2)	TGTGAATGTCTTTGACCGTTC	127
IL6R-бета, антисмысловая цепь	ATGATCTGATGTAACCTTCCC	128

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
(миРНК В3-3, В5)		
ACE2, антисмысловая цепь (миРНК В6-1, В7, В15-2, В16-2, В17-2)	TCATATAATGGCCTCAGCTGC	129
ACE2, антисмысловая цепь (миРНК В6-2)	TTCTGAACATTTCTGGGTCC	130
ACE2, антисмысловая цепь (миРНК В6-3)	TCTTGTTCTGGTCTTTCAGCC	131
SARS CoV-2_ORF1ab, антисмысловая цепь (миРНК В8-1, В14, В18-1)	CATCTTACCTTTCGGTCACAC	132
SARS CoV-2_ORF1ab, антисмысловая цепь (миРНК В12-1)	GTCTGATCCCAATATTTAAA	133
SARS CoV-2_ORF1ab, антисмысловая цепь (миРНК В12-2, В13)	GTGCGAGCTCTATTCTT	134
SARS CoV-2_ORF1ab, антисмысловая цепь (миРНК В12-3)	CCCTGTGATGAATCAACAGT	135
Шиповидный белок SARS CoV-2, антисмысловая цепь (миРНК В11-1, В19-1)	TAGGACAGAATAATCAGCAAC	136
Шиповидный белок SARS CoV-2, антисмысловая цепь (миРНК В8-2, В9, В11-2, В18-2, В19-2)	TTTGTCTGACTTCATCACCTC	137
Шиповидный белок SARS CoV-2, антисмысловая	ATTACAAGGTGTGCTACCGGC	138

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
цепь (миРНК B11-3, B19-3)		
Нуклеокапсидный белок SARS CoV-2, антисмысловая цепь (миРНК B8-3, B10, B15-3, B16-3, B17-3, B18-3)	ATTCAAGGCTCCCTCAGTTGC	139
ALK2, смысловая цепь (миРНК A11-1)	GGCCTCATTTATTCTCTCT	140
ALK2, смысловая цепь (миРНК A11-2)	GTGTTTCGCAGTATGTCTT	141
ALK2, смысловая цепь (миРНК A11-3)	GCCTGCCTGCTGGGAGTT	142
SOD1, смысловая цепь (миРНК A12-1, A13-1)	GAAGGAAAGTAATGGACCAGT	143
SOD1, смысловая цепь (миРНК A12-2, A13-2)	GGTCCTCACTTTAATCCTCTA	144
SOD1, смысловая цепь (миРНК A12-3, A13-3)	GGAGACTTGGGCAATGTGACT	145
ALK2, антисмысловая цепь (миРНК A11-1)	AGAGAGAATAATGAGGCC	146
ALK2, антисмысловая цепь (миРНК A11-2)	AAGACATACTGCGAACAC	147
ALK2, антисмысловая цепь (миРНК A11-3)	AACTCCCAGCAGGCAGGC	148
SOD1, антисмысловая цепь (миРНК A12-1, A13-1)	ACTGGTCCATTACTTTCTCTC	149
SOD1, антисмысловая цепь (миРНК A12-2, A13-2)	TAGAGGATTAAAGTGAGGACC	150
SOD1, антисмысловая	AGTCACATTGCCCAAGTCTCC	151

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
цепь (миРНК A12-3, A13-3)		
Соединения A9 - A15	См. таблицу 9	152 - 158
Соединения B18 и A9 - A15 (последовательности плазмид)	См. таблицу 10	159 - 166
IL-4 Последовательность аминокислот IL-4 человека (Genbank NM_000589.4)	ATCGTTAGCTTCTCCTGATAAACTAATTGCCTCACATTGTCACTGCAAATCGACACCTATTAATGGGTCTCACCTCCCAACTGCTTCCCCCTCTGTTCTTCCTGCTAGCATGTGCCGGCAACTTTGTCCACGGACACAAGTGCGATATCACTTACAGGAGATCATCAAACTTTGAACAGCCTCACAGAGCAGAAGACTCTGTGCACCGAGTTGACCGTAACAGACATCTTTGCTGCCTCCAAGAACACAACTGAGAAGGAAACCTTCTGCAGGGCTGCGACTGTGCTCCGGCAGTTCTACAGCCACCATGAGAAGGACACTCGCTGCCTGGGTGCGACTGCACAGCAGTTCCACAGGCACAAGCAGCTGATCCGATTCTTGAACGGCTCGACAGGAACTCTGGGGCCTGGCGGGCTTGAATTCTGTCTGTGAAGGAAGCCAACCAGAGTACGTTGGAAAACCTTCTTGGAAAGGCTAAAGACGATCATGAGAGAGAAATATTCAAAGTGTTTCGAGCTGAATATTTTAATTTATGAGTTTTTGATAGCTTTATTTTTTAAGTATTTATATATTTATAACTCATCATAAAATAAAGTATATATAGAATCTAA	167
IL-4 Последовательность аминокислот IL-4 человека (Genbank NP_000580.1) <u>Подчеркнута:</u> сигнальная последовательность	MGLTSQLLPPLFLLACAGNFVHGHKCDITLQEIIKTLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKDTRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENFLERLKTIMREKYSKCSS	168
Эритропоэтин (ЕРО) Последовательность аминокислот ЕРО человека (Genbank NM_000799.4)	CCTTTCCCAGATAGCACGCTCCGCCAGTCCCAAGGGTGCGCAACCGGCTGCACTCCCCTCCCGCGACCCAGGGCCCGGGAGCAGCCCCCATGACCCACACGCACGTCTGCAGCAGCCCCGCTCACGCCCCGGCGAGCCTCAACCCAGGCGTCCTGCCCCCTGCTCTGACCCCGGGTGCCCCCTACCCCTGGCGACCCCTCACGCACACAGCCTCTCCCCCACCCCAACCGCGCACGCACACATGCAGATAACAGCCCCGACCCCGGCCAGAGCCGAGAGTCCCTGGGGCACCCCGGCCGCTCGCTGCGCTGCGCCGCACCGCGCTGTCTCCCGGAGCCGGACCGGGGCCACCGCGCCCGCTCTGCTCCGACACCGCGCCCCCTGGACAGCCGCCCTCTCCTCCAGGCCCCTGGGGCTGGCCCTGCACCGCCGAGCTTCCCGGGATGAGGGCCCCCGGTGTGGTCACCCGGCGCGCCCCAGGTGCTGAGGGACCCCGGCCAGGCGCGGAGATGGGGGTGCACGAATGTCTGCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCCTCTGGGCCTCCAGTCTGGGCGCCCCAACACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCTGGAGAGGTACCTCTTGGAGGC CAAGGAGGCCGAGAATATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAACTGTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGGAAGCTGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCCTTCGCAGCCTCACCACTCTGCTTCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTG	169

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	ACACTTTCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGACCAGGTGTGTCCACCTGGGCATATCCACCACCTCCCTCACCAACATTGCTTGTGCACACCCCTCCCCCGCCACTCCTGAACCCCGTCGAGGGGCTCTCAGCTCAGCGCCAGCCTGTCCCATGGACACTCCAGTGCCAGCAATGACATCTCAGGGGCCAGAGGAACTGTCCAGAGAGCAACTCTGAGATCTAAGGATGTCACAGGGCCAACCTTGAGGGCCCAGAGCAGGAAGCATTTCAGAGAGCAGCTTTAAACTCAGGGACAGAGCCATGCTGGGAAGACGCCTGAGCTCACTCGGCACCCTGCAAAATTTGATGCCAGGACACGCTTTGGAGGCGATTTACCTGTTTTTCGCACCTACCATCAGGGACAGGATGACCTGGATAACTTAGGTGGCAAGCTGTGACTTCTCCAGGTCTCACGGGCATGGGCACTCCCTTGGTGGCAAGAGCCCCCTTGACACCGGGGTGGTGGGAACCATGAAGACAGGATGGGGGCTGGCCTCTGGCTCTCATGGGGTCCAAGTTTGTGTATTCTTCAACCTCATTGACAAGAACTGAAACCACCAA	
Эритропоэтин (ЕРО) Последовательность аминокислот ЕРО человека (Genbank NP_000790.2) <u>Подчеркнута:</u> сигнальная последовательность	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKEAISPDDAASAAPLRTITADTFRKLFVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR	170
мРНК ALK2, прямой праймер	GACGTGGAGTATGGCACTATCG	171
мРНК ALK2, обратный праймер	CACTCCAACAGTGTAATCTGGCG	172
18S рРНК человека, прямой праймер	ACCCGTTGAACCCCATTCGTGA	173
18S рРНК человека, обратный праймер	GCCTCACTAAACCATCCAATCGG	174
мРНК SOD1 человека, прямой праймер	CTCACTCTCAGGAGACCATTGC	175
мРНК SOD1 человека, обратный праймер	CCACAAGCCAAACGACTTCCAG	176
Последовательность РНК Соединения A1	AUAGUGAGUCGUUUUACGUACCAACAACAAGGAAGUGCUAAAGAAACUUGUUCUUUAGCACUUCUUGUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCUGCCACCAUGACCAUCCUGUUUCUGACAAUGGUCAUCAGCUACUUCGGCUGCAUGAAGGC	177

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	CGUGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCCACCUGUUCUAUCUGGCCUGU GCCUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACCGCCGGACCUGAGACACUUUGU GCGCUGAACUGGUGGACGCCCUGCAGUUUGUGUGUGGCGACAGAGGCUU CUACUUCAACAAGCCCACAGGCUACGGCAGCAGCUCUAGAAGGGCUCCUC AGACCGGAAUCGUGGACGAGUGCUGCUUCAGAAGCUGCGACCUGCGGCGG CUGGAAUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCCUGCCAAGAGCGCCUAAUUUAU CUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	
Последовательность РНК Соединения А2	AUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAACAAGGAGUGCUAAAGAAACUUG UUCUUUAGCACUCCUUGUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUGCCACCAUGAC CAUCCUGUUUCUGACAAUGGUCAUCAGCUACUUCGGCUGCAUGAAGGCCG UGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCCACCUGUUCUAUCUGGCCUGUGC CUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACCGCCGGACCUGAGACACUUUGUGG CGCUGAACUGGUGGACGCCCUGCAGUUUGUGUGUGGCGACAGAGGCUUCU ACUUCAACAAGCCCACAGGCUACGGCAGCAGCUCUAGAAGGGCUCCUCAG ACCGGAUUCGUGGACGAGUGCUGCUUCAGAAGCUGCGACCUGCGGCGGCU GGAAUUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCCUGCCAAGAGCGCCUAAUUUAUCU UAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	178
Последовательность РНК Соединения А3	AUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAACAAGGAGUGCUAAAGAAACUUG UUCUUUAGCACUCCUUGUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACA AGAGAGUGAUUGAGAGUGGACUUGCCACUCUCAUCACUCUCUUUAUCUU AGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGAGAGCUCUGUCUGGACCACUUGG GUCCAGACAGAGCUCUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUGCCACCAUGAC CAUCCUGUUUCUGACAAUGGUCAUCAGCUACUUCGGCUGCAUGAAGGCCG UGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCCACCUGUUCUAUCUGGCCUGUGC CUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACCGCCGGACCUGAGACACUUUGUGG CGCUGAACUGGUGGACGCCCUGCAGUUUGUGUGUGGCGACAGAGGCUUCU ACUUCAACAAGCCCACAGGCUACGGCAGCAGCUCUAGAAGGGCUCCUCAG ACCGGAUUCGUGGACGAGUGCUGCUUCAGAAGCUGCGACCUGCGGCGGCU GGAAUUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCCUGCCAAGAGCGCCUAAUUUAUCU UAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	179
Последовательность РНК Соединения А6	AUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAAGAAAGAUGAUAAGCCACUCUA CUUGAGAGUGGGCUUAUCAUCUUUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUGCC ACCAUGACCAUCCUGUUUCUGACAAUGGUCAUCAGCUACUUCGGCUGCAU GAAGGCCGUGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCCACCUGUUCUAUCUGG CCCUGUGCCUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACCGCCGGACCUGAGACA CUUUGUGGCGCUGAACUGGUGGACGCCCUGCAGUUUGUGUGUGGCGACAG AGGCUUCUACUUCAACAAGCCCACAGGCUACGGCAGCAGCUCUAGAAGGG CUCCUCAGACCGGAUUCGUGGACGAGUGCUGCUUCAGAAGCUGCGACCUG CGGCGGCUGGAAUUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCCUGCCAAGAGCGCCUA AUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	180
Последовательность РНК Соединения А7	AUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAAGAAAGAUGAUAAGCCACUCUA CUUGAGAGUGGGCUUAUCAUCUUUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACG UACCAACAAGGUGAUGUCUGGUCAUAUGAACUUGUCAUAUGGACCAGAC AUCACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGAUGAUAAGC CCACUCUAACUUGUAGAGUGGGCUUAUCAUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUC CCUGCCACCAUGACCAUCCUGUUUCUGACAAUGGUCAUCAGCUACUUCGG CUGCAUGAAGGCCGUGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCCACCUGUUCU AUCUGGCCUGUGCCUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACCGCCGGACCU GAGACACUUUGUGGCGCUGAACUGGUGGACGCCCUGCAGUUUGUGUGUGG CGACAGAGGCUUCUACUUCAACAAGCCCACAGGCUACGGCAGCAGCUCUA	181

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GAAGGGCUCCUCAGACCGGAAUCGUGGACGAGUGCUGCUUCAGAAGCUGC GACCUGCGGCGGCUGGAAAUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCCUGCCAAGAG CGCCUAAUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	
Последовательность РНК Соединения А8	AUAGUGAGUCGUUUUACGUACCAACAAGGCGUGGAGCUGAGAGAUAAAC UUGUUUAUCUCUCAGCUCCACGCCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUA CCAACAAGGGCCUGUACCUCACUACUACUUGAGUAGAUGAGGUACAGGC CCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGGUAUGAGCCCAUC UAUCUACUUGAGAUAGAUGGGCUCUACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU UACGUACCAACAAGCAAUGAGGACCCUGAGAGAUACUUGAUCUCUCAGGG UCCUCAUUGCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGCUGAU GGGAACGUGGACUAAUCUUGUAGUCCACGUUCCCAUCAGCUUUUAUCUUAGA GGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGGUCCUCAGAUUACUACAACUUGUUG UAGUAAUCUGAGGACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUGCCACCAUGGGA CUGACAUCUCAACUGCUGCCUCCACUGUUCUUUCUGCUGGCCUGCGCCGG CAAUUUUGUGCACGGCCACAAGUGCGACAUCACCCUGCAAGAGAUCAUCA AGACCCUGAACAGCCUGACCGAGCAGAAAACCCUGUGCACCAGCUGACCC GUGACCGAUUAUCUUUGCCGCCAGCAAGAACACAACCGAGAAAGAGACAUU CUGCAGAGCCGCCACCGUGCUGAGACAGUUCUACAGCCACCACGAGAAGG ACACCAGAUGCCUGGGAGCUACAGCCAGCAGUCCACAGACACAAGCAG CUGAUCCGGUUCUGAAGCGGCUGGACAGAAAUCUGUGGGGACUCGCCGG CCUGAAUAGCUGCCCUGUGAAAGAGGGCAACCAGUCUACCCUGGAAAACU UCCUGGAACGGCUGAAAACCAUCAUGCGCGAGAAGUACAGCAAGUGCAGC AGCUGAUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	182
Последовательность РНК Соединения А9	AUAGUGAGUCGUUUUACGUACCAACAAGGCGUGGAGCUGAGAGAUAAAC UUGUUUAUCUCUCAGCUCCACGCCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUA CCAACAAGGGCCUGUACCUCACUACUACUUGAGUAGAUGAGGUACAGGC CCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGGUAUGAGCCCAUC UAUCUACUUGAGAUAGAUGGGCUCUACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU UGCCACCAUGGGACUGACAUCUCAACUGCUGCCUCCACUGUUCUUUCUGC UGGCCUGCGCCGGCAAUUUUGUGCACGGCCACAAGUGCGACAUCACCCUG CAAGAGAUCAUCAAGACCCUGAACAGCCUGACCGAGCAGAAAACCCUGUG CACCGAGCUGACCGUGACCGAUUAUCUUUGCCGCCAGCAAGAACACAACCG AGAAAGAGACAUUCUGCAGAGCCGCCACCGUGCUGAGACAGUUCUACAGC CACACGAGAAGGACACCAGAUGCCUGGGAGCUACAGCCAGCAGUUCCA CAGACACAAGCAGCUGAUCCGGUUCUGAAGCGGCUGGACAGAAAUCUGU GGGACUCGCCGGCCUGAAUAGCUGCCCUGUGAAAGAGGGCAACCAGUCU ACCCUGGAAAACUUCUGGAACGGCUGAAAACCAUCAUGCGCGAGAAGUA CAGCAAGUGCAGCAGCUGAUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	183
Последовательность РНК Соединения А10	GCCACCAUGGGACUGACAUCUCAACUGCUGCCUCCACUGUUCUUUCUGCU GGCCUGCGCCGGCAAUUUUGUGCACGGCCACAAGUGCGACAUCACCCUGC AAGAGAUCAUCAAGACCCUGAACAGCCUGACCGAGCAGAAAACCCUGUGC ACCGAGCUGACCGUGACCGAUUAUCUUUGCCGCCAGCAAGAACAACCGA GAAAGAGACAUUCUGCAGAGCCGCCACCGUGCUGAGACAGUUCUACAGCC ACCACGAGAAGGACACCAGAUGCCUGGGAGCUACAGCCCAGCAGUUCCAC AGACACAAGCAGCUGAUCCGGUUCUGAAGCGGCUGGACAGAAAUCUGUG GGGACUCGCCGGCCUGAAUAGCUGCCCUGUGAAAGAGGGCAACCAGUCUA CCCUGGAAAACUUCUGGAACGGCUGAAAACCAUCAUGCGCGAGAAGUAC AGCAAGUGCAGCAGCUGAAUAGUGAGUCGUUUUACGUACCAACAAGGCG UGGAGCUGAGAGAUAAACUUGUUUAUCUCUCAGCUCCACGCCUUUAUCUU GAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGGGCCUGUACCUCACUACUACUUG AGUAGAUGAGGUACAGGCCCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCA	184

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	ACAAGGUAUGAGCCCAUCUAUCUACUUGAGAUAGAUGGGCUCAUACCUUU AUCUUAGAGGCAUAUCCCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	
Последовательность РНК Соединения A11	GCCACCAUGACCAUCCUGUUUCUGACAAUGGUCACAGCUACUUCGGCUG CAUGAAGGCCGUGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCCACCUGUUCUAUC UGGCCCUGUGCCUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACCGCCGGACCUGAG ACACUUUGUGGCGCUGAACUGGUGGACGCCUCGAGUUUGUGUGUGGCGA CAGAGGCUUCUACUUCAACAAGCCACAGGCUACGGCAGCAGCUCUAGAA GGGCUCCUCAGACCGGAAUCGUGGACGAGUGCUGCUUCAGAAGCUGCGAC CUGCGGCGGCUGGAAAUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCCUGCCAAGAGCGC CUAAAUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAAGGCCUCAUUAUUCUCUCU ACUUGAGAGAGAAUAAUGAGGCCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUA CCAACAAGUGUUCGAGUAUGUCUUACUUGAAGACAUACUGCGAACACUU UAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGCCUGCCUGCUGGGAGUU ACUUGAACUCCAGCAGGCAGGCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUUUUAU CUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	185
Последовательность РНК Соединения A12	AUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAAGAAGGAAAGUAAUGGACCAGUA CUUGACUGGUCCAUAUACUUCCUUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACG UACCAACAAGGUCCUCACUUUAUCCUCUAACUUGUAGAGGAUUAAGUG AGGACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGGAGACUUGG GCAAUGUGACUACUUGAGUCACAUUGCCCAAGUCUCCUUUAUCUUAGAGG CAUAUCCCUGCCACCAUGGGCAAGAUUAGCAGCCUGCCUACACAGCUGUU CAAGUGCUGCUUCUGCGACUUCUGAAAGUGAAGAUGCACACCAUGAGCA GCAGCCACCUGUUCUAUCUGGCCCUUGGCCUGCUGACCUUUACCAGCUCU GCUACCGCCGGACCUGAGACACUUUGUGGCGCUGAACUGGUGGACGCCCU GCAGUUUGUGUGUGGCGACAGAGGCUUCUACUUAACAAGCCACAGGCU ACGGCAGCAGCUCUAGAAGGGCUCCUCAGACCGGAAUCGUGGACGAGUGC UGUUUCAGAAGCUGCGACCUGCGGCGGCUGGAAUGUAUUGUGCCCCUCU GAAGCCUGCCAAGAGCGCCUAAUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	186
Последовательность РНК Соединения A13	AUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAAGAAGGAAAGUAAUGGACCAGUA CUUGACUGGUCCAUAUACUUCCUUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACG UACCAACAAGGUCCUCACUUUAUCCUCUAACUUGUAGAGGAUUAAGUG AGGACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGGAGACUUGG GCAAUGUGACUACUUGAGUCACAUUGCCCAAGUCUCCUUUAUCUUAGAGG CAUAUCCCUGCCACCAUGGGAGUGCAUGAAUGUCCUGCUUGGCUGUGGCU GCUGCUGAGCCUGCUGUCUCUGCCUCUGGGACUGCCUGUUCUUGGAGCCC CUCCUAGACUGAUCUGCGACAGCAGAGUGCUGGAAAGAUACCUGCUGGAA GCCAAAGAGGCCGAGAACAUCACCACAGGCUGUGCCGAGCACUGCAGCCU GAACGAGAAUAUACCGUGCCUGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGA AGCGGAUGGAAGUGGGCCAGCAGGCUGUGGAAGUUUGGCAAGGACUGGCC CUGCUGAGCGAAGCUGUUCUGAGAGGACAGGCUCUGCUGGUCAACAGCUC UCAGCCUUGGGAACCUCUGCAACUGCACGUGGACAAGGCCGUGUCUGGCC UGAGAAGCCUGACCACACUGCUGAGAGCACUGGGAGCCCAGAAAGAGGCC AUCUCUCCACCUGAUGCUGCCUCUGCUGCCCCUCUGAGAACCAUACCCGC CGACACCUUCAGAAAGCUGUUCGGGUGUACAGCAACUCCUGCGGGGCA AGCUGAAGCUGUACACAGGCGAGGCUUGCAGAACC GGCGACAGAUAAUUU AUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	187
Последовательность РНК Соединения A14	AUAGUGAGUCGUAUUAACGUACCAACAAGAAGAUUAAGCCCACUCUA CUUGAGAGUGGGCUUAUCAUCUUUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACG UACCAACAAGGUGAUGUCUGGUCCAUAUGAACUUGUCAUAUGGACCAGAC AUCACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGAUGAUAGC	188

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	CCACUCUAACUUGUAGAGUGGGCUUAUCAUCUUUAUCUUAGAGGCAUAUC CCUGCCACCAUGGGCAAGAUUAGCAGCCUGCCUACACAGCUGUUCAAGUG CUGCUUCUGCGACUUCUGAAAGUGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCC ACCGUUCUAUCUGGGCCUGUGCCUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACC GCCGGACCUGAGACACUUUGUGGCGCUGAACUGGUGGACGCCCUGCAGUU UGUGUGUGGCGACAGAGGCUUCUACUUAACAAGCCCACAGGCUACGGCA GCAGCUCUAGAAGGGCUCUCAGACCGGAAUCGUGGACGAGUGCUGUUUC AGAAGCUGCGACCUGCGGCGGUGGAAAUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCC UGCCAAGAGCGCCUAAUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	
Последовательность РНК Соединения A15	GCCACCAUGGGCAAGAUUAGCAGCCUGCCUACACAGCUGUUCAAGUGCUG CUUCUGCGACUUCUGAAAGUGAAGAUGCACACCAUGAGCAGCAGCCACC UGUUCUAUCUGGGCCUGUGCCUGCUGACCUUUACCAGCUCUGCUACCGCC GGACCUGAGACACUUUGUGGCGCUGAACUGGUGGACGCCCUGCAGUUUGU GUGUGGCGACAGAGGCUUCUACUUAACAAGCCCACAGGCUACGGCAGCA GCUCUAGAAGGGCUCUCAGACCGGAAUCGUGGACGAGUGCUGUUUCAGA AGCUGCGACCUGCGGCGGCGUGGAAAUGUAUUGUGCCCCUCUGAAGCCUGC CAAGAGCGCCUAAUAGUGAGUCGUUUUAACGUACCAACAAGAAAGAUGA UAAGCCCACUCUACUUGAGAGUGGGCUUAUCAUCUUUCUUUAUCUUAGAG GCAUAUCCCUACGUACCAACAAGGUGAUGUCUGGUCCAUAUGAACUUGUC AUAUGGACCAGACAUCACCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAA CAAGAUGAUAAGCCCACUCUAACUUGUAGAGUGGGCUUAUCAUCUUUAUC UUAGAGGCAUAUCCCUUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	189
Последовательность РНК Соединения B18	GCCACCAUGUCUAGCAGCUCUUGGCUGCUGCUGUCUCUGGUGGCUGUGAC AGCCGCUCAGAGCACC AUUGAGGAACAGGCCAAGACCUUCCUGGACAAGU UCAACCACGAGGCCGAGGACCUGUUCUACCAGUCUAGCCUGGCCAGCUGG AACUACAACACCAACAUCACCGAAGAGAACGUGCAGAACAUAACAACGC CGGCGACAAGUGGAGCGCCUUCUGAAAGAGCAGAGCACACUGGCCCAGA UGUACCCUCUGCAAGAGAUCCAGAACCUGACCGUGAAGCUCCAGCUGCAG GCCUCCAGCAGAAUGGAAGCUCUGUGCUGAGCGAGGACAAGAGCAAGCG GCUGAACACCAUCCUGAAUACCAUGAGCACC AUUCUACAGCACC GGCAAAG UGUGCAACCCCGACAAUCCCCAAGAGUGCCUGCUGCUGGAACCCGGCCUG AAUGAGAUCAUGGCCAACAGCCUGGACUACAACGAGAGACUGUGGGCCUG GGAGUCUUGGAGAAGCGAAGUGGGAAAGCAGCUGCGGCCCCUGUACGAGG AAUACGUGGUGCUGAAGAACGAGAUGGCCAGAGCCAACCACUACGAGGAC UACGGCGACUAUUGGAGAGGCGACUACGAAGUGAAUGGCGUGGACGGCUA CGACUACAGCAGAGGCCAGCUGAUCGAGGACGUGGAACACACCUUCGAGG AAUCAAGCCUCUGUACGAGCAUCUGCACGCCUACGUGCGGGCCAAGCUG AUGAUGCUUACCCAGCUACAUCAGCCCCAUCGGCUGUCUGCCUGCUCA UCUGCUGGGGAGACAUGUGGGGCGAGAUUCUGGACCAACCUGUACAGCCUGA CAGUGCCCUUCGGCCAGAAACCUAACAU CGACGUGACCGACGCCAUGGUG GAUCAGGCUUGGGAUGCCCAGCGGAUCUUCAAAGAGGCCGAGAAGUUCUU CGUGUCCGUGGGCCUGCCUAAUAUGACCCAAGGCUUCUGGGAGAACUCCA UGCUGACAGACCCCGCAAUGUGCAGAAAAGCCGUGUGUCAUCCUACCGCC UGGGAUCUCGGCAAGGGCGACUUCAGAAUCCUGAUGUGCACCAAAGUGAC GAUGGACGACUUCUGACAGCCACCACGAGAUGGGCCACAUC CAGUACG AUAUGGCCUACGCCGUCAGCCCUUCCUGCUGAGAAAUGGCGCCAAUGAG GGCUUCCACGAAGCCGUGGGAGAGAUCAUGAGCCUGUCUGCCGCCACACC UAAGCACCUGAAGUCUAUCGGACUGCUGAGCCCCGACUCCAAGAGGACA ACGAGACAGAGAUCAACUUCUGCUCAAGCAGGCCCUGACCAUCGUGGGC ACACUGCCCUUUACCUACAUGCUGGAAAAGUGGCGGUGGAUGGUCUUUAA GGGCGAGA UCCCCAAGGACCAGUGGAUGAAGAAAUGGUGGGAGAUGAAGC GCGAGAUCGUGGGCGUUGUGGAACCUUGGCCUCACGACGAGACAUACUGC	190

Белок или нуклеиновая кислота	Последовательность (белок: от N-конца к С-концу; нуклеиновая кислота: от 5' к 3')	SEQ ID NO:
	GAUCCUGCCAGCCUGUUUCACGUGUCCAACGACUACUCCUUCAUCCGGUA CUACACCCCGGACACUGUACCAGUUCAGUUUCAAGAGGCUCUGUGCCAGG CCGCCAAGCACGAAGGACCUCUGCACAAGUGCGACAUCAGCAACUCUACA GAGGCCGGACAGAAACUGUUAACAUGCUGCGGCUGGGCAAGAGCGAGCC UUGGACACUGGCUCUGGAAAAUGUCGUGGGCGCCAAGAAUAUGAACGUGC GGCCACUGCUGAACUACUUCGAGCCCCUGUUCACCUGGCUGAAGGACCAG AACAGAACAGCUUCGUCGGCUGGUCCACCGAUUGGAGCCCUUACGCCGA CCAGAGCAUCAAGUGCGGAUCAGCCUGAAAAGCGCCUGGGCGAUAAAG CCUAUGAGUGGAACGACAAUGAGAUGUACCUGUUCGGUCCAGCGUGGCC UAUGCUAUGCGGCAGUACUUCUGAAAGUCAAGAACCAGAUGAUCCUGUU CGGCGAAGAGGAUGUGCGCGUGGCCAACCUGAAGCCUCGGAUCAGCUUCA ACUUCUUCGUGACUGCCCCUAAGAACGUGUCCGACAUAUCCCCAGAACC GAGGUGGAAAAGGCCAUCAGAAUGAGCAGAAGCCGGAUCAACGACGCCUU CCGGCUGAACGACAACUCCUGGAAUCCUGGGCAUUCAGCCCACACUGG GCCUCCAAAUCAGCCUCCUGUGUCCUAAAUAGUGAGUCGUUUAAACGUA CCAACAAGUGUGACCGAAAGGUAAGAUGACUUGCAUCUUACCUUUCGGUC ACACUUUAUCUUAGAGGCAUAUCCCUACGUACCAACAAGAGGUGAUGAAG UCAGACAAAACUUGUUUGUCUGACUUCAUACCUCUUUAUCUUAGAGGCA UAUCCCUACGUACCAACAAGCAACUGAGGGAGCCUUGAAUACUUGAUUCA AGGCUCUCCUCAGUUGCUUUUUCUUAGAGGCAUAUCCCUUUUAUCUUAGAG GCAUAUCCCU (все U модифицированы; N ¹ -метилпсевдоуридин)	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую:
 - (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и
 - (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;
- причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном, и
- причем по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, содержатся последовательно.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, разделены.
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.
4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.
5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что миРНК не ингибирует экспрессию интересующего гена.
6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что экспрессия интересующего гена модулируется и необязательно повышающим образом регулируется посредством экспрессии мРНК или белка, кодируемого интересующим геном.

7. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что экспрессия интересующего гена повышается по сравнению с экспрессией интересующего гена с рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой РНК; и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, в которой последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена против хода транскрипции от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.
8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что экспрессия целевой РНК модулируется, и необязательно понижающим образом регулируется посредством миРНК, способной связываться с целевой РНК.
9. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что понижающая регуляция целевой РНК повышается по сравнению с понижающей регуляцией целевой РНК с рекомбинантной конструкции полинуклеиновой кислоты, содержащей: по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой РНК; и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген; в которой последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена против хода транскрипции от последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.
10. Композиция по любому из пп. 1 - 9, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК или с отличной целевой РНК.
11. Композиция по любому из пп. 1 - 10, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует один и тот же интересующий ген или отличный интересующий ген.

12. Композиция по любому из пп. 1 - 11, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер.
- 5 13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (а) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой РНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, (b) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, и/или (с) каждую
- 10 из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген.
14. Композиция по п. 12 или 13, отличающаяся тем, что линкер включает тРНК-линкер, пептидный линкер 2А или гибкий линкер.
- 15 15. Композиция по любому из пп. 12 - 14, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 80 остатков нуклеиновой кислоты.
16. Композиция по любому из пп. 1 - 15, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК.
- 20 17. Композиция по любому из пп. 1 - 15, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), киназы 2, подобной рецептору активина (ALK2), и супероксиддисмутазы 1 (SOD1).
- 25 18. Композиция по любому из пп. 1 - 17, отличающаяся тем, что интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4) и эритропоэтина (EPO).
19. Композиция по любому из пп. 1 - 18, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит
- 30 последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив, функционально связанный с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, причем указанный нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому,
- 35

сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал центросомной локализации (CLS).

20. Композиция по п. 19, отличающаяся тем, что нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из:

(a) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном;

(b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты;

(c) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и

(d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

21. Композиция по любому из пп. 1 - 20, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую 5'-кэп, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую промотор, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую последовательность Козак.

22. Композиция по любому из пп. 1 - 21, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой конструкцию РНК.

23. Композиция по любому из пп. 1 - 21, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой вектор, подходящий для генотерапии.

24. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из

группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 1 - 8 и последовательностей SEQ ID NO: 152 - 158.

25. Композиция по любому из пп. 1 - 24, отличающаяся тем, что миРНК содержит последовательность смысловой цепи, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 80 - 92 и последовательностей SEQ ID NO: 140 - 145.

26. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, для лечения или предотвращения вирусного заболевания или состояния у субъекта, указанная конструкция содержит:

(i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и

(ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;

причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.

27. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует или содержит миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК или с отличной целевой РНК.

28. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит три или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой РНК, причем по меньшей мере две последовательности нуклеиновых кислот кодируют или содержат миРНК, способную связываться с одной и той же целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты кодирует или содержит миРНК, способную связываться с отличной целевой РНК.

29. Композиция по любому из пп. 26 - 28, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК.

30. Композиция по любому из пп. 26 - 28, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой не кодирующую РНК.

31. Композиция по любому из пп. 26 - 28, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: интерлейкина, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2.
- 5 32. Композиция по п. 31, отличающаяся тем, что интерлейкин выбран из группы, состоящей из: IL-1-альфа, IL-1-бета, IL-6, IL-6R, IL-6R-альфа, интерлейкина IL-6R-бета, IL-18, IL-36-альфа, IL-36-бета, IL-36-гамма и IL-33.
- 10 33. Композиция по любому из пп. 26 - 28, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: IL-6, IL-6R, IL-6R-альфа, IL-6R-бета, ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2), ORF1ab SARS CoV-2, S SARS CoV-2 и N SARS CoV-2.
- 15 34. Композиция по любому из пп. 26 - 33, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты содержит две или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген, причем каждая из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот кодирует один и тот же интересующий ген или отличный интересующий ген.
35. Композиция по любому из пп. 26 - 34, отличающаяся тем, что интересующий ген выбран из группы генов, кодирующих: IFN-альфа-n3, IFN-альфа-2a, IFN-альфа-2b, IFN-бета-1a, IFN-бета-1b, растворимый рецептор ACE2, IL-37 и IL-38.
- 20 36. Композиция по любому из пп. 26 - 34, отличающаяся тем, что интересующий ген выбран из группы генов, кодирующих: IFN-бета и растворимый рецептор ACE2.
- 25 37. Композиция по любому из пп. 26 - 36, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеливающий мотив, функционально связанный с по меньшей мере одной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген, причем указанный нацеливающий мотив включает сигнальный пептид, сигнал ядерной локализации (NLS), сигнал ядрышковой локализации (NoLS), сигнал, направляющий в лизосому, сигнал, направляющий в митохондрию, сигнал, направляющий в пероксисому,
- 30 сигнал локализации на конце микротрубочки (MtLS), сигнал, направляющий в эндосому, сигнал, направляющий в хлоропласт, сигнал, направляющий в аппарат Гольджи, сигнал, направляющий в эндоплазматический ретикулум (ER), сигнал, направляющий в протеасому, сигнал, направляющий на мембрану, сигнал, направляющий через мембрану, или сигнал centrosomal локализации (CLS).

38. Композиция по п. 37, отличающаяся тем, что нацеливающий мотив выбран из группы, состоящей из:

(а) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном;

5 (b) нацеливающего мотива, гетерологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гетерологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты;

10 (с) нацеливающего мотива, гомологичного белку, кодируемому интересующим геном, причем указанный нацеливающий мотив, гомологичный белку, кодируемому интересующим геном, модифицирован путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты; и

15 (d) встречающейся в природе последовательности аминокислот, у которой в природе нет функции нацеливающего мотива, причем указанная встречающаяся в природе последовательность аминокислот необязательно модифицирована путем вставки, делеции и/или замены по меньшей мере одной аминокислоты.

20 39. Композиция по любому из пп. 26 - 38, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.

25 40. Композиция по любому из пп. 26 - 38, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.

30 41. Композиция по любому из пп. 26 - 40, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую поли(А)-хвост, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую 5'-кэп, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую промотор, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую последовательность Козак.

42. Композиция по любому из пп. 26 - 41, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую линкер.
- 5 43. Композиция по п. 42, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, соединяет (а) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген, (b) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих или содержащих миРНК, способную связываться с целевой мРНК, и/или (с) каждую из двух или более последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих интересующий ген.
- 10 44. Композиция по п. 42 или 43, отличающаяся тем, что линкер включает тРНК-линкер, пептидный линкер 2А или гибкий линкер.
- 15 45. Композиция по любому из пп. 42 - 44, отличающаяся тем, что последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая линкер, имеет длину от приблизительно 6 до приблизительно 80 остатков нуклеиновой кислоты.
46. Композиция по любому из пп. 26 - 45, отличающаяся тем, что рекомбинантная конструкция полинуклеиновой кислоты представляет собой конструкцию РНК.
- 20 47. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, содержащую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 29 - 47.
48. Композиция по любому из пп. 26 - 47, отличающаяся тем, что композиция присутствует в количестве, достаточном для лечения или предотвращения вирусного заболевания или состояния у субъекта.
- 25 49. Композиция по любому из пп. 26 - 47, отличающаяся тем, что миРНК содержит последовательность смысловой цепи, кодируемую последовательностью, выбранной из последовательностей SEQ ID NO: 93 - 109.
50. Композиция по любому из пп. 1 - 49 для применения для одновременной модуляции экспрессии двух или более генов в клетке.
- 30 51. Композиция по любому из пп. 1 - 50, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, связывается с экзоном целевой РНК.
52. Композиция по любому из пп. 1 - 51, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, специфично связывается с одной целевой РНК.

53. Композиция по любому из пп. 1 - 52, отличающаяся тем, что миРНК, способная связываться с целевой РНК, не кодируется последовательностью интрона интересующего гена или не состоит из нее.
54. Композиция по любому из пп. 1 - 53, отличающаяся тем, что интересующий ген экспрессируется без сплайсинга РНК.
55. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, для лечения или предотвращения кожного заболевания или состояния у субъекта, указанная конструкция содержит:
- (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и
 - (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;
- причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.
56. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, для лечения или предотвращения заболевания или состояния мышц у субъекта, указанная конструкция содержит:
- (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и
 - (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;
- причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.
57. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, для лечения или предотвращения нейродегенеративного заболевания или состояния у субъекта, указанная конструкция содержит:
- (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и
 - (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;
- причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.

58. Композиция, содержащая рекомбинантную конструкцию полинуклеиновой кислоты, для лечения или предотвращения заболевания или состояния сустава у субъекта, указанная конструкция содержит:

- (i) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую или содержащую малую интерферирующую РНК (миРНК), способную связываться с целевой РНК; и
- (ii) по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую интересующий ген;

причем указанная целевая РНК отличается от мРНК, кодируемой интересующим геном.

59. Композиция по любому из пп. 55 - 58, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, и по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая интересующий ген, содержатся последовательно.

60. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена против хода транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.

61. Композиция по п. 59, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая или содержащая миРНК, способную связываться с целевой РНК, расположена по ходу транскрипции от по меньшей мере одной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей интересующий ген.

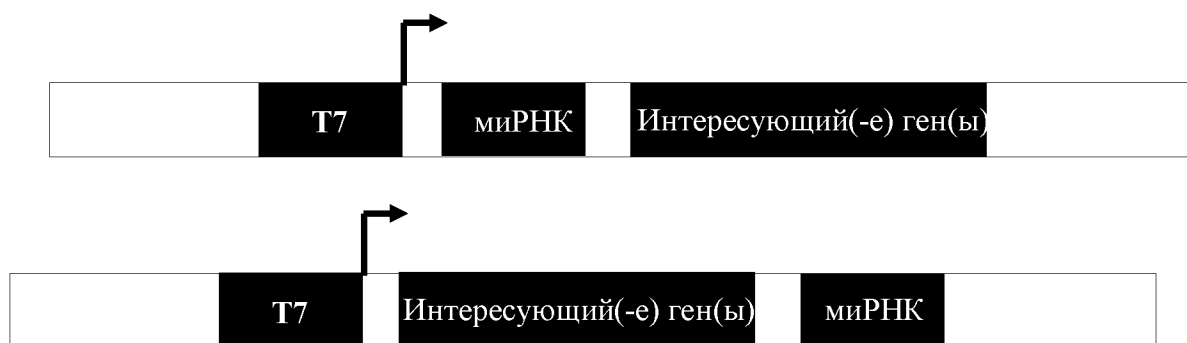
62. Композиция по любому из пп. 55 - 61, отличающаяся тем, что целевая РНК представляет собой мРНК, кодирующую белок, выбранный из группы, состоящей из: интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 1-бета (IL-1-бета), интерлейкина 17 (IL-17), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), киназы 2, подобной рецептору активина (ALK2), и супероксиддисмутазы 1 (SOD1).

63. Композиция по любому из пп. 55 - 61, отличающаяся тем, что интересующий ген выбран из группы, состоящей из инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), интерлейкина 4 (IL-4) и эритропоэтина (EPO).

64. Композиция по любому из пп. 55 - 63, отличающаяся тем, что субъект представляет собой человека.

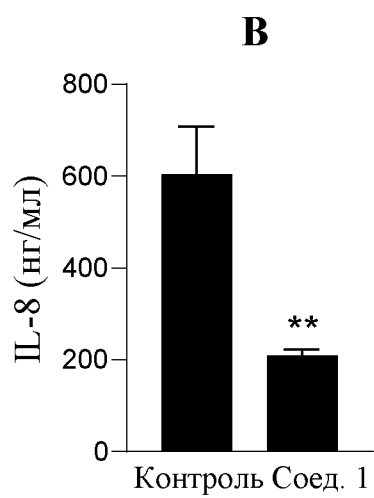
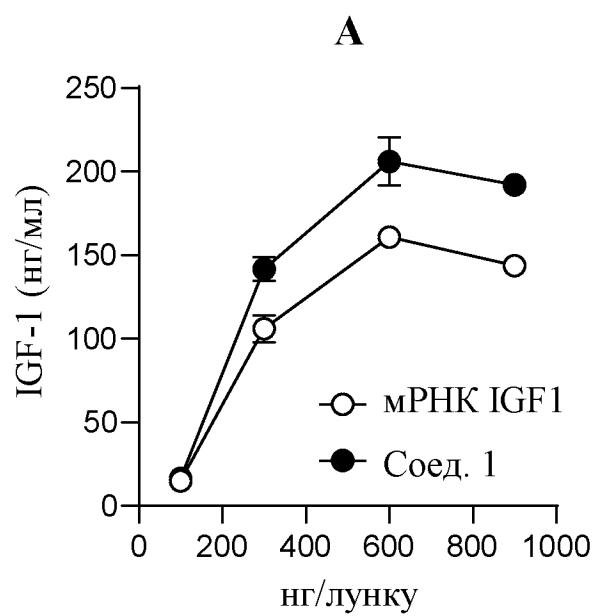
65. Способ лечения кожного заболевания или состояния, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции по любому из пп. 1 - 25 и 50 - 54.
66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что кожное заболевание или состояние включает воспалительное заболевание кожи.
- 5 67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что воспалительное заболевание кожи включает псориаз.
68. Способ лечения заболевания или состояния мышц, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции по любому из пп. 1 - 25 и 50 - 54.
69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что заболевание или состояние мышц включает
- 10 заболевание скелетных мышц.
70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что заболевание скелетных мышц включает прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию (ПОФ).
71. Способ лечения нейродегенеративного заболевания или состояния, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции по любому из пп. 1 - 25 и 50
- 15 - 54.
72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание или состояние включает расстройство двигательного нейрона.
73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что расстройство двигательного нейрона включает боковой амиотрофический склероз (БАС).
- 20 74. Способ лечения заболевания или состояния сустава, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции по любому из пп. 1 - 25 и 50 - 54.
75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что заболевание или состояние сустава включает разрушение сустава.
76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что разрушение сустава включает болезнь
- 25 межпозвоночных дисков (БМПД) или остеоартрит (ОА).
77. Способ по любому из пп. 65 - 76, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

ФИГ. 1



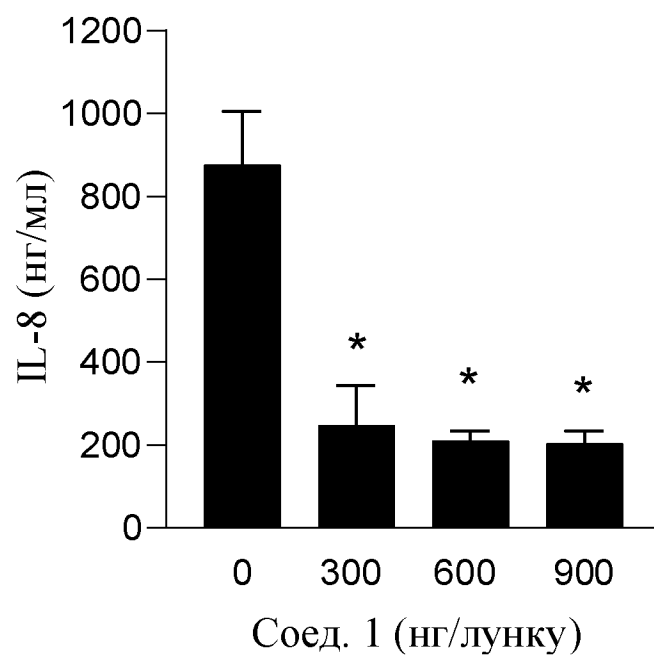
2/17

ФИГ. 2



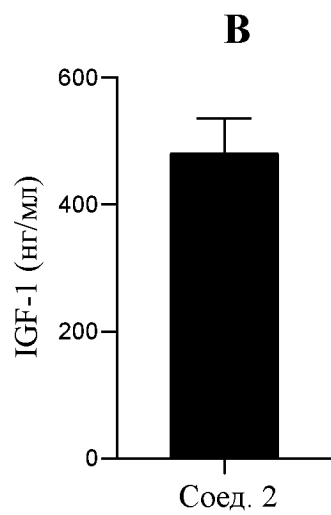
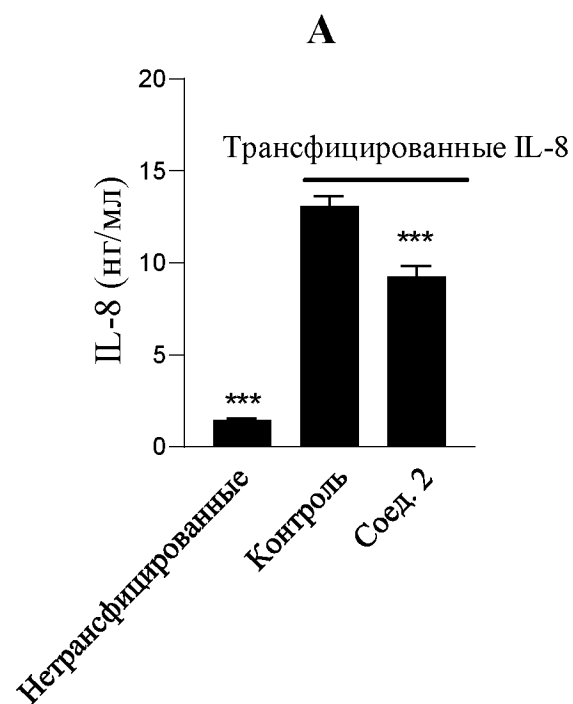
3/17

ФИГ. 3

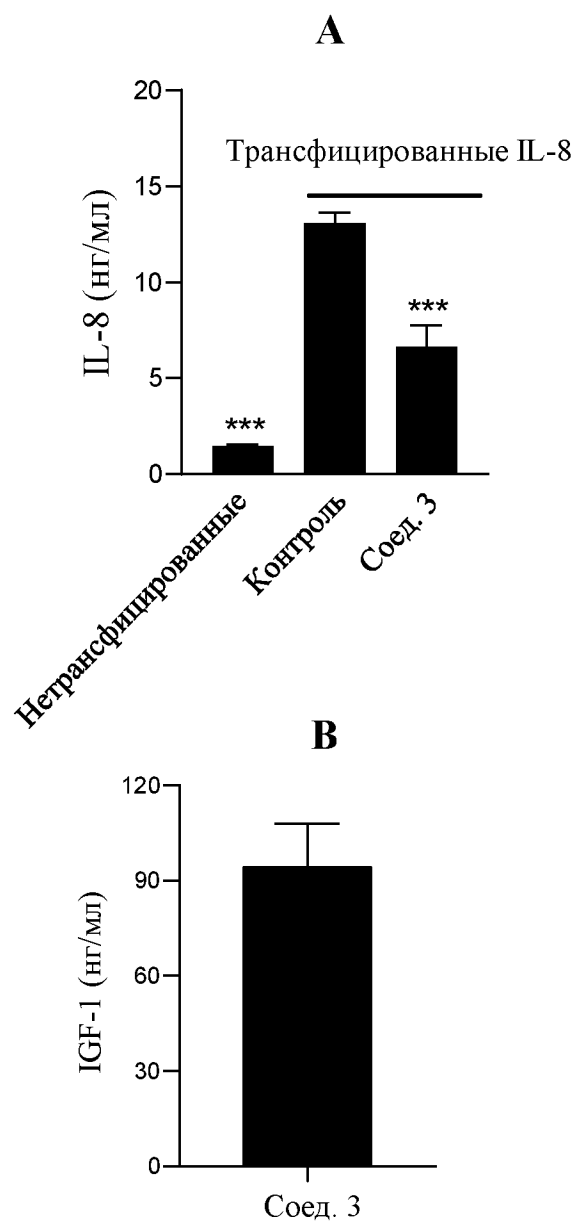


4/17

ФИГ. 4

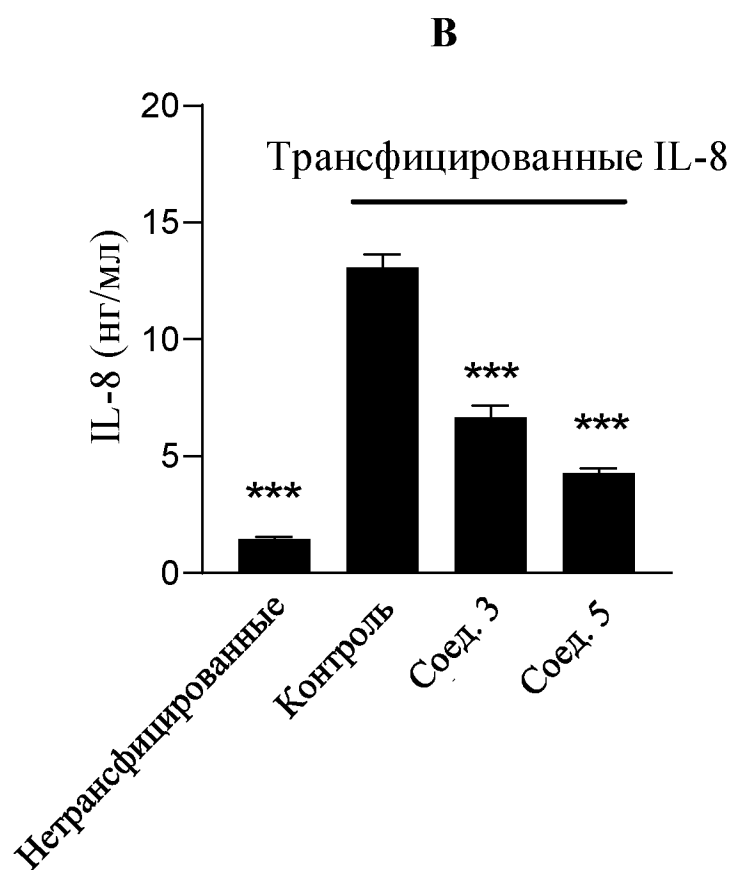
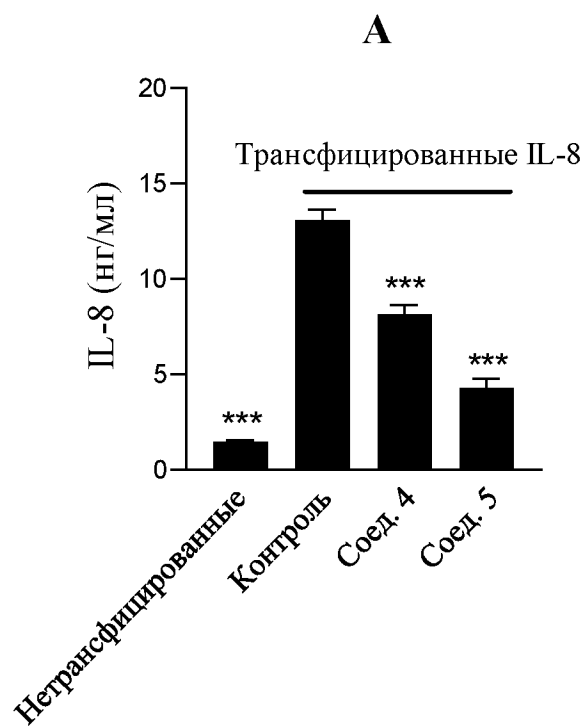


ФИГ. 5



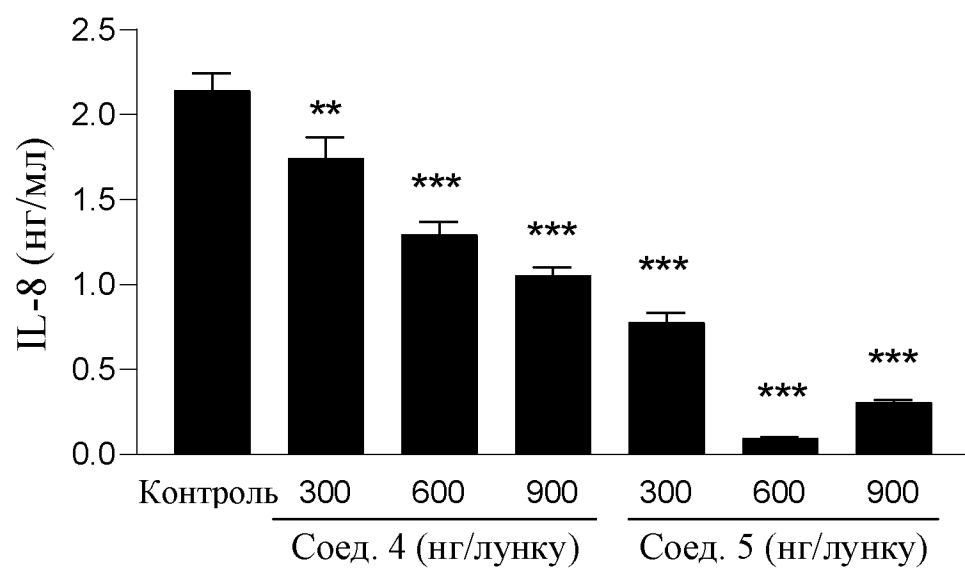
6/17

ФИГ. 6



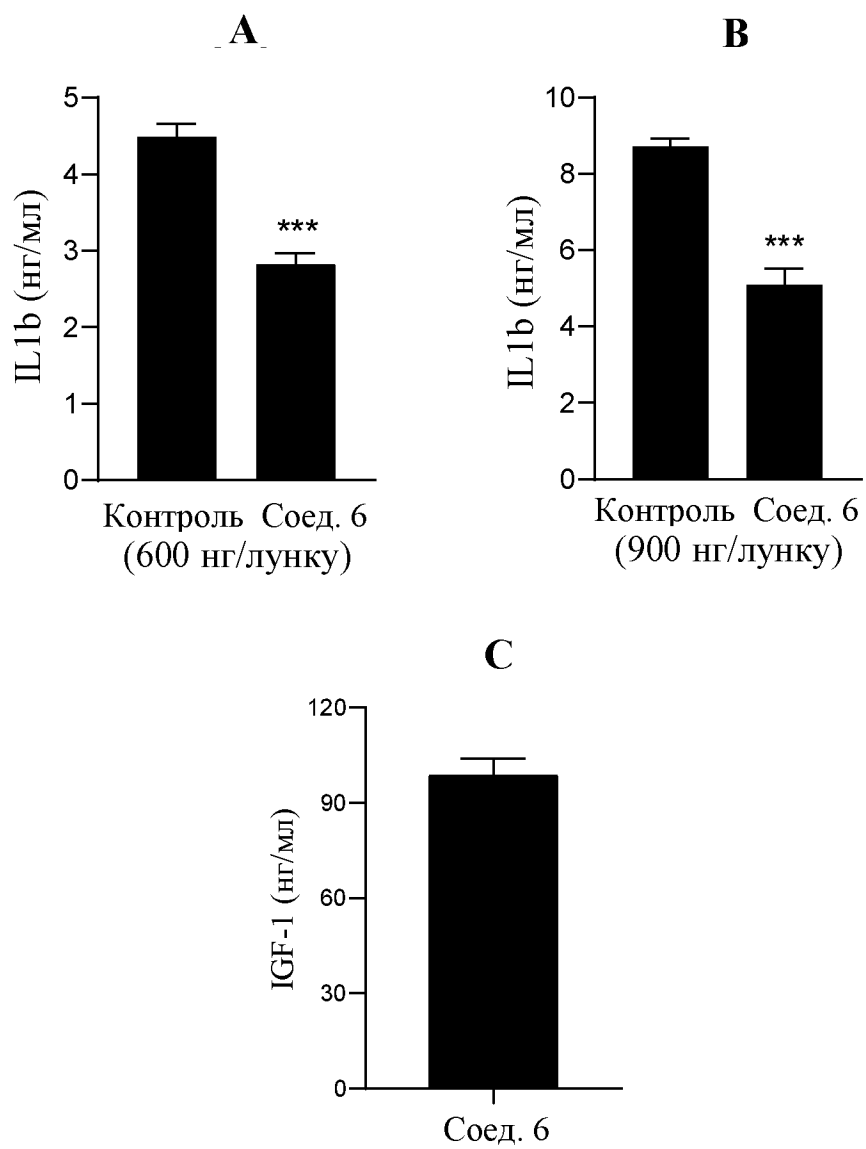
7/17

ФИГ. 7



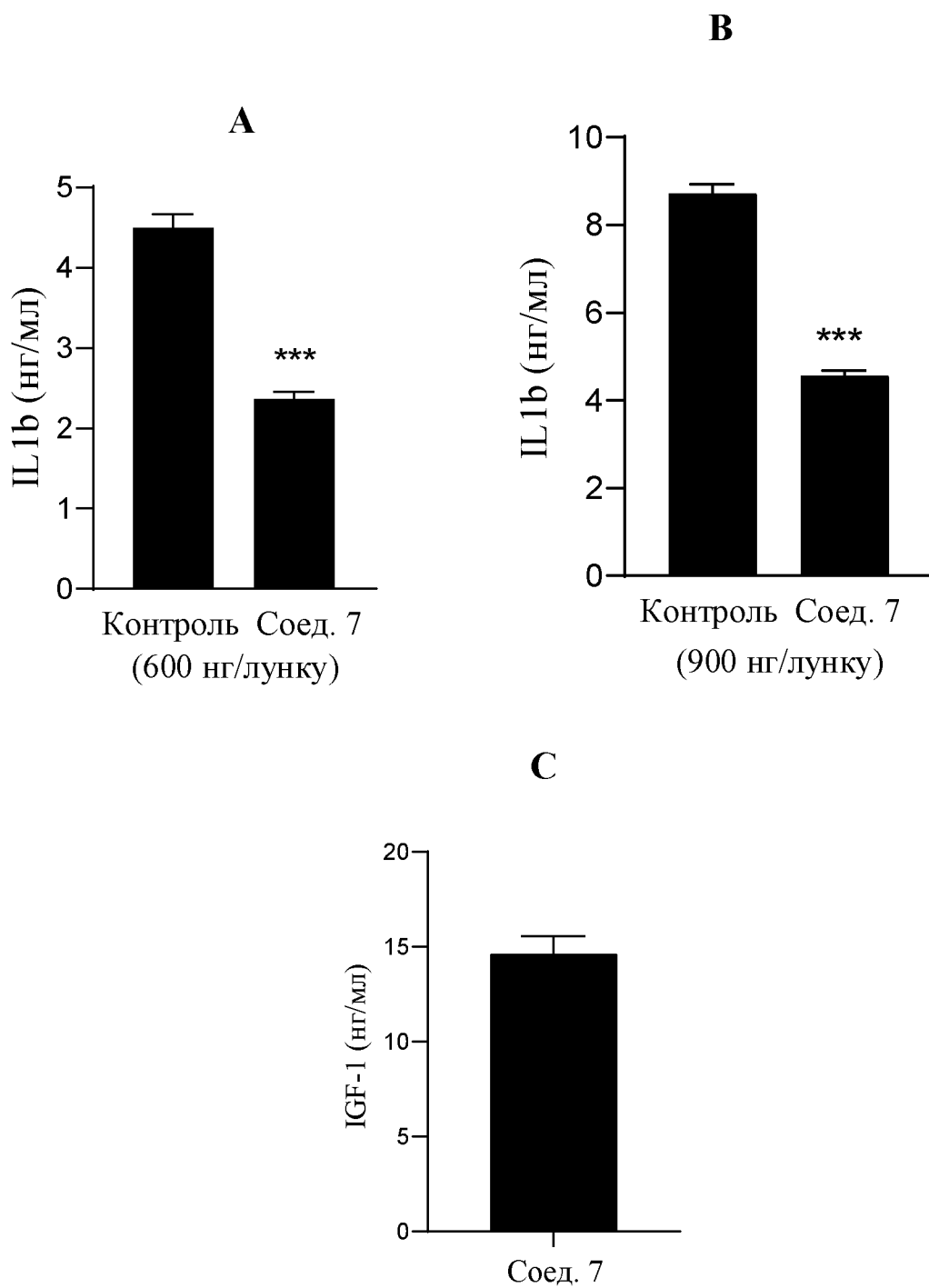
8/17

ФИГ. 8

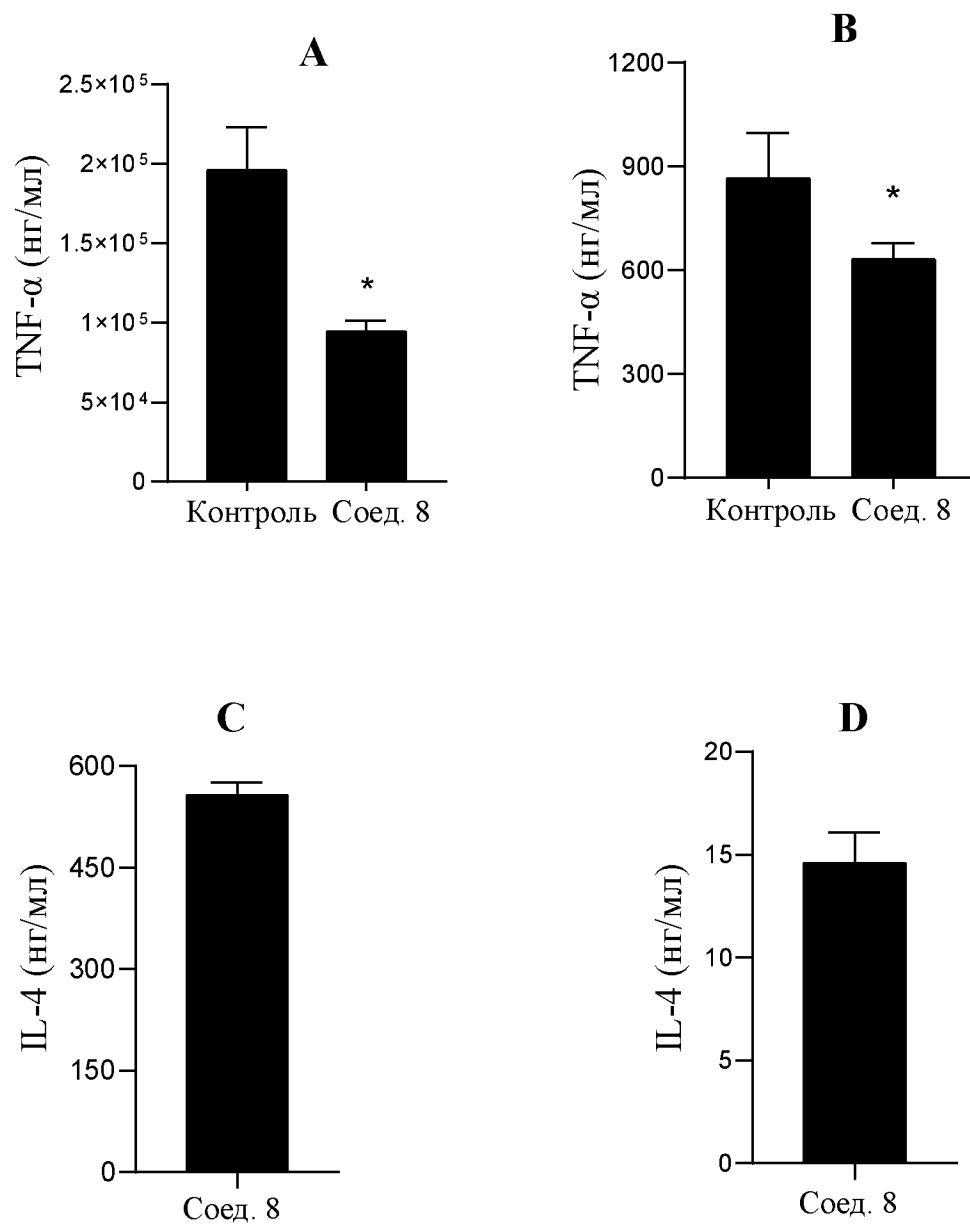


9/17

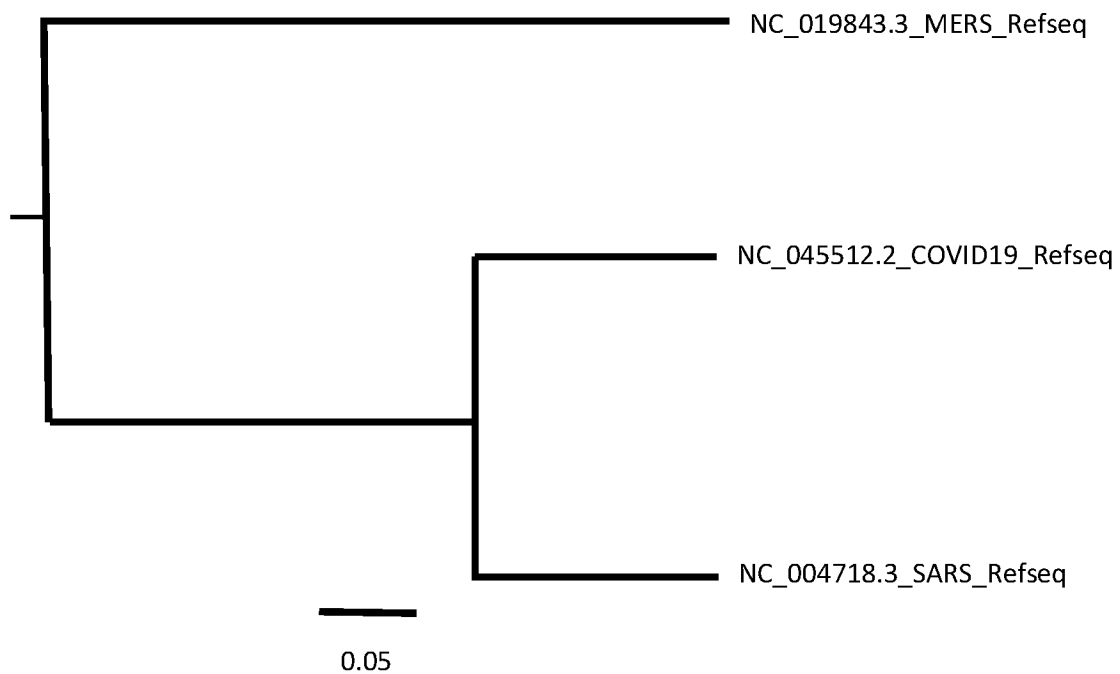
ФИГ. 9



10/17
ФИГ. 10

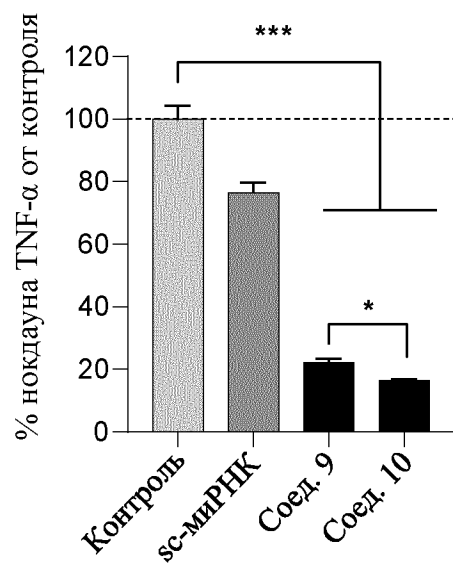


11/17
ФИГ. 11

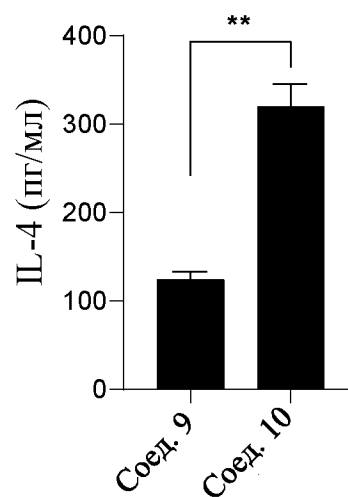


12/17
ФИГ. 12

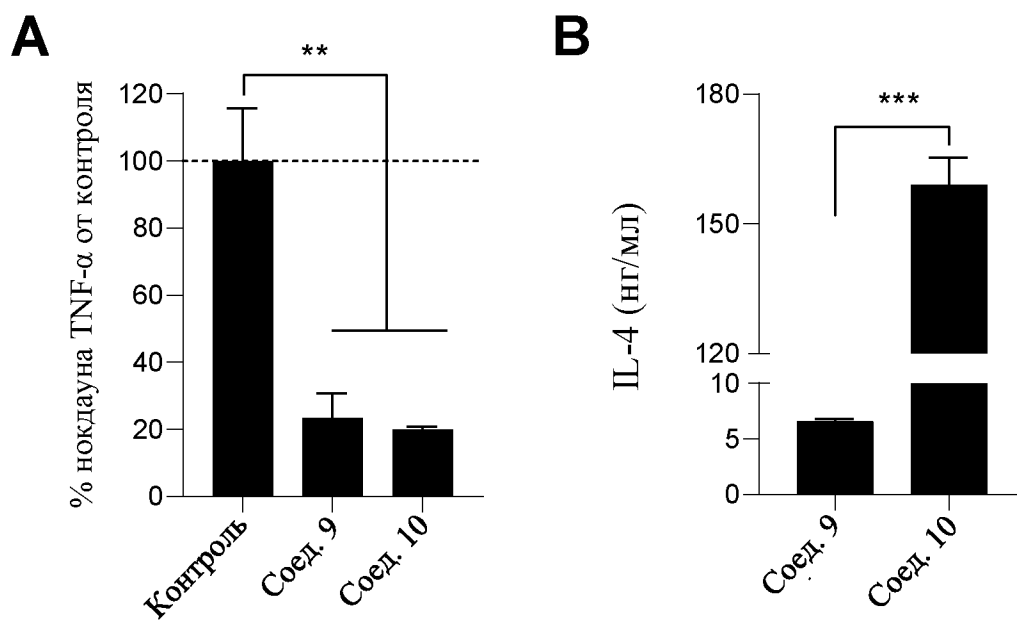
A



B

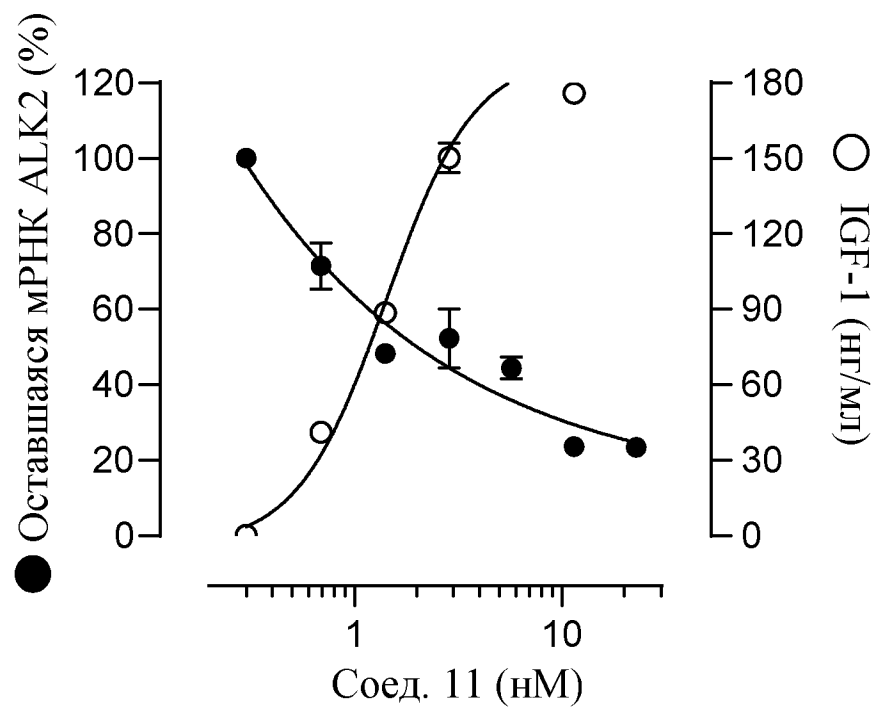


13/17
ФИГ. 13



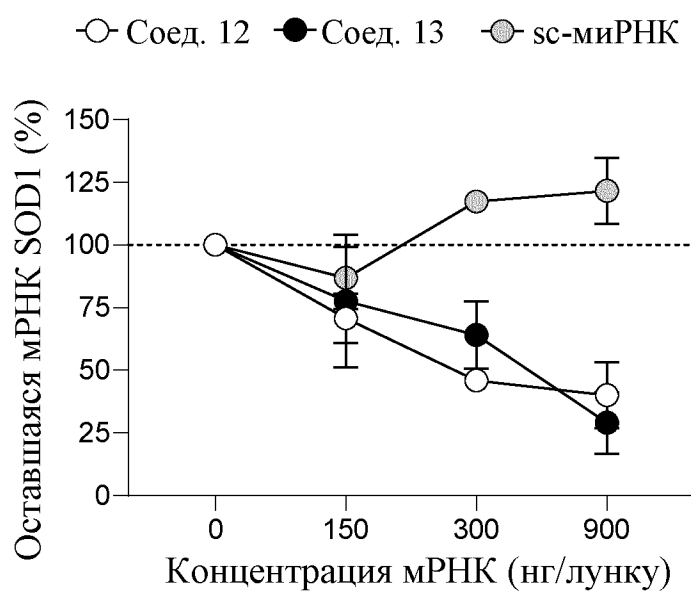
14/17

ФИГ. 14

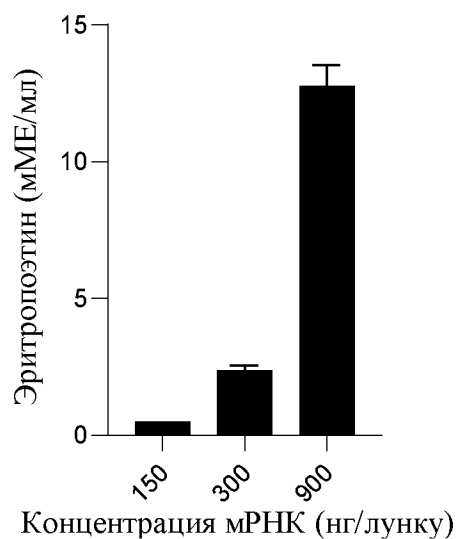


15/17
ФИГ. 15

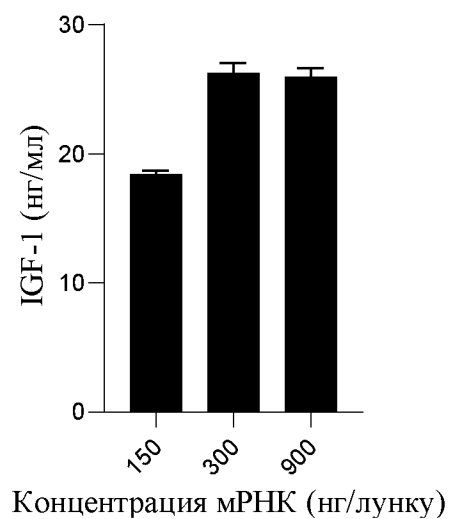
A



B

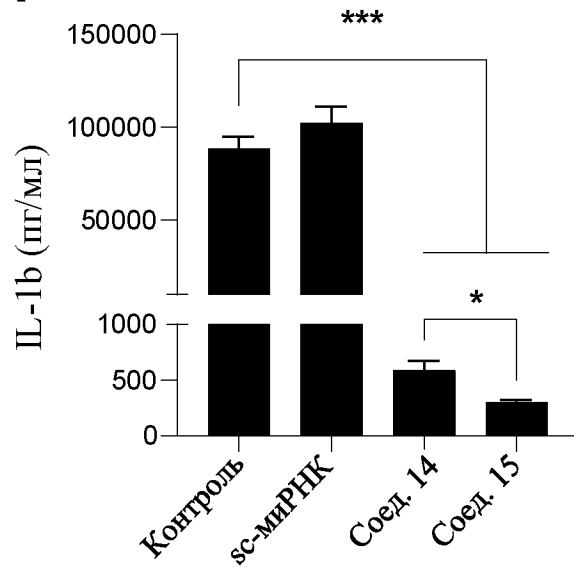


C

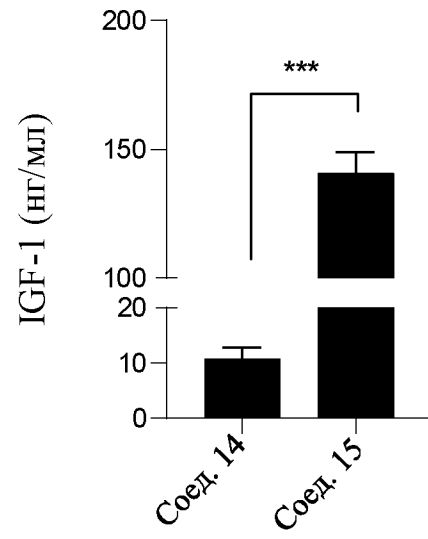


16/17
ФИГ. 16

A



B



17/17

ФИГ. 17

