

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292195 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.13(22) Дата подачи заявки
2021.01.26(51) Int. Cl. A61K 39/12 (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) РНК-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСОВ

(31) 62/967,006; 62/971,825; 63/002,094;
63/009,005; 63/016,175(32) 2020.01.28; 2020.02.07; 2020.03.30;
2020.04.13; 2020.04.27

(33) US

(86) PCT/US2021/015145

(87) WO 2021/154763 2021.08.05

(71) Заявитель:
МОДЕРНАТИЭкс, ИНК. (US)

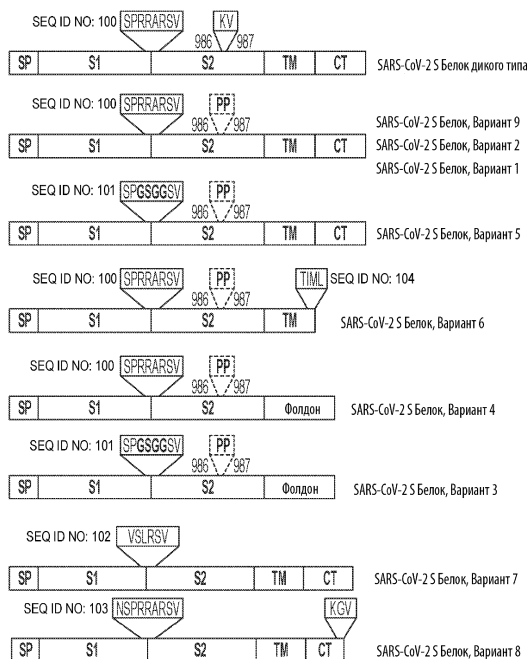
(72) Изобретатель:

Стюарт-Джонс Гийом, Нараянан
Элизабет, Беннетт Хэмилтон, Карфи
Андреа, Меткар Михир, Пресняк
Владимир (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к вакцинам против коронавируса на основе рибонуклеиновой кислоты (РНК), а также к способам применения вакцин и композиций, содержащих эти вакцины.



A1

202292195

202292195

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575199EA/032

РНК-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСОВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В этой заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) по предварительной заявке США номер 62/967 006, поданной 28 января 2020 г., предварительной заявке США номер 62/971 825, поданной 7 февраля 2020 г., предварительной заявке США номер 63/002 094, поданной 30 марта 2020 г., предварительной заявке США номер 63/009 005, поданной 13 апреля 2020 г., предварительной заявке США номер 63/016 175, поданной 27 апреля 2020 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Коронавирусы человека представляют собой высококонтагиозные оболочечные положительные одноцепочечные РНК-вирусы семейства Coronaviridae. Известно, что два подсемейства Coronaviridae вызывают заболевания человека. Наиболее важными из них являются β -коронавирусы (бета-коронавирусы). β -коронавирусы являются частыми этиологическими агентами инфекций верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Однако вспышки новых коронавирусных инфекций, таких как инфекции, вызванные уханьским коронавирусом, ассоциировались с высоким уровнем смертности. Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 (SARSCoV-2) (ранее называвшийся «уханьский коронавирус», «новый коронавирус 2019 года» или «2019-nCoV») был первоначально выявлен в китайском городе Ухань в декабре 2019 года и быстро инфицировал сотни тысяч людей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала пандемическое заболевание, вызываемое вирусом SARSCoV-2, COVID-19 (Corona virus Disease 2019). Первая последовательность генома изолята SARS-CoV-2 (также называемого 2019 nCoV или Wuhan-Hu-1) была депонирована в GenBank 12 января 2020 года исследователями из китайского CDC в Пекине.

В настоящее время не существует специфического лечения COVID-19 или вакцины против инфекции SARS-CoV-2. Продолжающиеся проблемы со здоровьем и смертность, ассоциированные с коронавирусными инфекциями, особенно с пандемией SARS-CoV-2, вызывают серьезную озабоченность во всем мире. Кризис в общественном здравоохранении, вызванный SARS-CoV-2, подчеркивает важность быстрой разработки эффективных и безопасных вакцин-кандидатов против этих вирусов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются иммунизирующие композиции (*например*, РНК-вакцины), которые содержат РНК, кодирующую высокоиммуногенные антигены, способные вызывать мощные ответы нейтрализующих антител против антигенов коронавируса, таких как антигены SARS-CoV-2. Представляет интерес тот факт, что последовательности белкового антигена этого

нового коронавируса имеют менее 80% идентичности с последовательностями белкового антигена коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS), и менее 35% идентичности с последовательностями белкового антигена коронавируса, вызывающего ближневосточный респираторный синдром (MERS) .

Конструкции, предлагаемые в настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления включают: реверсию многоосновного сайта расщепления в нативном шиповидном белке (S) SARS-CoV-2 до одного основного сайта расщепления (*например*, Фиг. 1, Вариант 7, SEQ ID NO: 23); делецию многоосновной сигнальной последовательности ER/Гольджи (KXHXX-COOH) в карбокси-хвосте (*например*, Фиг. 1, Вариант 8, SEQ ID NO: 26); двойную стабилизирующую пролин мутацию (*например*, Фиг. 1, Варианты 1-6 и 9, SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20 и 29); модифицированный сайт протеазного расщепления для стабилизации белка (*например*, Фиг. 1, Варианты 3 и 5, SEQ ID NO: 11 и 17); делецию цитоплазматического хвоста (*например*, Фиг. 1, Варианты 3, 4 и 6, SEQ ID NO: 11, 14 и 20); и/или фолдоновый каркас (*например*, Фиг. 1, Варианты 3 и 4, SEQ ID NO: 11 и 14). Структурные особенности, описанные в данном документе, включают, например, удаление сайта расщепления фурином путем возможной замены его трансмембранной областью, фолдоном, привитым к С-концевой части шиповидного эктодомена, а также удаление С-концевого внутриклеточного хвоста (карбокси-хвост). Таким образом, мРНК, описанная в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержит открытую рамку считывания, кодирующую вариант тримерного шиповидного белка, содержащий любой один или большее количество удаленных сайтов расщепления фурином, дополнительную фолдоновую последовательность в качестве С-конца, удаленный карбокси-хвост или последовательность в нем, и/или пролиновую мутацию 2.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к рибонуклеиновой кислоте (РНК), содержащей открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует антиген коронавируса (*например*, белок S, белок мембраны (M), белок оболочки (E), нуклеокапсидный (NC) белок или белок из Таблицы 1), способный индуцировать иммунный ответ (*например*, ответ нейтрализующих антител) на SARS-CoV-2, при этом РНК необязательно содержится в липидной наночастице.

В других аспектах настоящего изобретения предлагается кодон-оптимизированная РНК, содержащая ORF, которая содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с РНК дикого типа, кодирующей антиген SARS-CoV-2, при этом РНК необязательно представлена в виде липидной наночастицы.

В других дополнительных аспектах настоящего изобретения предлагается химически модифицированная РНК, содержащая ORF, которая содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с РНК дикого типа, кодирующей антиген SARS-CoV-2, при этом РНК необязательно представлена в виде липидной наночастицы.

В других аспектах настоящего изобретения предлагается РНК, содержащая ORF,

25. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит ORF, которая содержит последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит ORF, которая содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит ORF, которая содержит последовательность SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления мРНК, содержащие ORF, однородно модифицированы (*например*, полностью модифицированы, модифицированы по всей последовательности) для конкретной модификации. Например, РНК может быть однородно модифицирована 1-метил-псевдоуридином, так что каждый U в последовательности представляет собой 1-метил-псевдоуридин.

В некоторых вариантах осуществления РНК дополнительно содержит 5' UTR, при этом 5' UTR необязательно содержит последовательность SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 36.

В некоторых вариантах осуществления РНК дополнительно содержит 3' UTR, при этом 3' UTR необязательно содержит последовательность SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления РНК дополнительно содержит аналог 5' кэпа, необязательно кэп 7mG(5')ppp(5')NlmpNp. Можно применять и другие аналоги кэпа.

В некоторых вариантах осуществления РНК дополнительно содержит поли(A)-хвост, необязательно имеющий длину от 50 до 150 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления ORF кодирует антиген коронавируса. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса представляет собой структурный белок. В некоторых вариантах осуществления структурный белок представляет собой шиповидный (S) белок. В некоторых вариантах осуществления S-белок представляет собой стабилизированную форму S-белка до слияния. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с любой из последовательностей из Таблицы 1, *например*, SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83 или 85. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 26. В некоторых

некоторых вариантах осуществления Е-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления ORF содержит последовательность SEQ ID NO: 82. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 96.

В некоторых вариантах осуществления структурный белок представляет собой NC-белок. В некоторых вариантах осуществления NC-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 85. В некоторых вариантах осуществления NC-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 85. В некоторых вариантах осуществления ORF содержит последовательность SEQ ID NO: 84. В некоторых вариантах реализации РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления ORF содержит последовательность любой из последовательностей из Таблицы 1, *например*, любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84 или 106. В некоторых вариантах осуществления мРНК, содержащие ORF, однородно модифицированы (*например*, полностью модифицированы, модифицированы по всей последовательности) для конкретной модификации. Например, РНК может быть однородно модифицирована 1-метил-псевдоуридином, так что каждый U в последовательности представляет собой 1-метил-псевдоуридин.

В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с любой из последовательностей из Таблицы 1, *например*, любой из SEQ ID NO: 1, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 51, 53, 55, 57, 58, 60, 86-97 или 105. В некоторых вариантах реализации РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах реализации РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах реализации РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах реализации РНК содержит

последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах реализации РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах реализации РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 24.

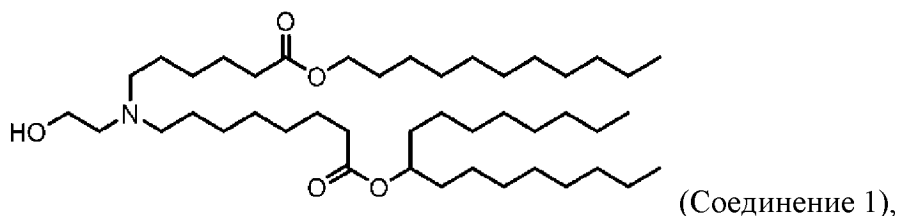
В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность любой из последовательностей из Таблицы 1, *например*, любой из SEQ ID NO: 1, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 51, 53, 55, 57, 58, 60, 86-97 или 105. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления мРНК однородно модифицированы (*например*, полностью модифицированы, модифицированы по всей последовательности) для конкретной модификации. Например, РНК может быть однородно модифицирована 1-метил-псевдоуридином, так что каждый U в последовательности представляет собой 1-метил-псевдоуридин.

В некоторых вариантах осуществления РНК содержит химическую модификацию. В некоторых вариантах осуществления химическая модификация представляет собой 1-метилпсевдоуридин (*например*, полностью модифицированный, модифицированный по всей последовательности).

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу, включающему оптимизацию кодонов РНК по любому из предыдущих вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления РНК содержится в липидной наночастице.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит PEG-модифицированный липид, некатионный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 0,5-15 мол.% (*например*, 0,5-10 мол.%, 0,5-5 мол.% или 1-2 мол.%) PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% (*например*, 5-20 мол.% или 5-15 мол.%) некатионного (*например*, нейтрального) липида; 25-55 мол.% (*например*, 30-45 мол.% или 35-40 мол.%) стерола; а также 20-60 мол.% (*например*, 40-60 мол.%, 40-50 мол.%, 45-55 мол.% или 45-50 мол.%) ионизируемого катионного липида. В некоторых вариантах осуществления PEG-модифицированный липид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), некатионный липид представляет собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерол представляет собой холестерин; а ионизируемый катионный липид имеет структуру Соединения 1:



В других аспектах настоящего изобретения предлагается композиция, содержащая РНК по любому из предыдущих вариантов осуществления и смесь липидов. В некоторых вариантах осуществления смесь липидов содержит PEG-модифицированный липид, некатионный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления смесь липидов содержит 0,5-15 мол.% (*например*, 0,5-10 мол.%, 0,5-5 мол.% или 1-2 мол.%) PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% (*например*, 5-20 мол.% или 5-15 мол.%) некатионного (*например*, нейтрального) липида; 25-55 мол.% (*например*, 30-45 мол.% или 35-40 мол.%) стерола; а также 20-60 мол.% (*например*, 40-60 мол.%, 40-50 мол.%, 45-55 мол.% или 45-50 мол.%) ионизируемого катионного липида. В некоторых вариантах осуществления PEG-модифицированный липид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), некатионный липид представляет собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерол представляет собой холестерин; а ионизируемый катионный липид имеет структуру Соединения 1:

В некоторых вариантах осуществления смесь липидов образует липидные наночастицы. В некоторых вариантах осуществления РНК входит в состав липидных наночастиц. В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы образуются сначала в виде пустых липидных наночастиц и объединяются с мРНК вакцины непосредственно перед введением (*например*, в пределах от нескольких минут до часа).

В других аспектах настоящего изобретения предлагается способ, включающий введение субъекту РНК по любому из предыдущих вариантов осуществления в количестве, эффективном для индукции ответа нейтрализующих антител против коронавируса у субъекта.

В других аспектах настоящего изобретения предлагается способ, включающий введение субъекту композиции в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления в количестве, эффективном для индукции ответа нейтрализующих антител и/или Т-клеточного иммунного ответа, необязательно CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клеточного иммунного ответа против коронавируса у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта ослаблен иммунитет. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет заболевание легких. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 5 лет или меньше, или 65 лет или больше.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение

субъекту по меньшей мере двух доз композиции.

В некоторых вариантах осуществления обнаруживаемые уровни антигена коронавируса продуцируются в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения РНК или композиции, содержащей РНК.

В некоторых вариантах осуществления титр нейтрализующих антител, составляющий по меньшей мере 100 NU/мл, по меньшей мере 500 NU/мл или по меньшей мере 1000 NU/мл, продуцируется в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения РНК или композиции, содержащей РНК.

Следует понимать, что термины «SARS-CoV-2», «уханьский коронавирус», «новый коронавирус 2019 года» и «2019-nCoV» относятся к одному и тому же недавно появившемуся бета-коронавирусу, теперь известному как SARS-CoV-2, и применяются в данном документе взаимозаменяемо.

Все содержание международной заявки № PCT/US2016/058327 (Публикация № WO2017/07062) и международной заявки № PCT/US2018/022777 (Публикация № WO2018/170347) включено в данный документ посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 демонстрирует схемы различных типовых антигенов S-белка, кодируемых мРНК SARS-CoV-2 по настоящему изобретению. На верхней схеме представлен белок SARS-CoV-2 дикого типа; на схемах ниже приведены варианты белка SARS-CoV-2 по сравнению с диким типом.

Фиг. 2 демонстрирует график данных экспрессии *in vitro* за 24 часа для различных вариантов белка SARS-CoV-2, кодируемых мРНК SARS-CoV-2 по настоящему изобретению.

Фиг. 3 демонстрирует график данных экспрессии *in vitro* за 24 часа для различных вариантов белка SARS-CoV-2, кодируемых мРНК SARS-CoV-2 по настоящему изобретению. Тестировали два разных количества мРНК.

Фиг. 4A-4B демонстрируют графики измерений титра сывороточных антител после иммунизации различными дозами мРНК-вакцины SARS-CoV-2 Вариант 9 у мышей разных линий (Фиг. 4A) и при более высоких дозах (Фиг. 4B).

Фиг. 5A-5C демонстрируют графики измерений титра сывороточных антител после иммунизации различными дозами мРНК-вакцины SARS-CoV-2 Вариант 5 (Фиг. 5A) по сравнению с мРНК-вакциной SARS-CoV-2 Вариант 9 и мРНК, кодирующей S-белок SARS-CoV-2 дикого типа (Фиг. 5B). Фиг. 5C представляет собой график, сравнивающий титр сывороточных антител для семи различных мРНК-вакцин SARS-CoV-2 и мРНК, кодирующей последовательность S-белка SARS-CoV-2 дикого типа.

Фиг. 6 демонстрирует график временного ответа антител у мышей после иммунизации мРНК-вакциной SARS-CoV-2 Вариант 9 в различных дозах.

Фиг. 7 демонстрирует схему, изображающую режимы введения.

Фиг. 8A-8C демонстрируют графики титра сывороточных антител у мышей через две недели после первичной дозы мРНК-вакцины SARS-CoV-2 Вариант 9 и через две

недели после бустерной дозы мРНК-вакцины Wuahn-Hu-1 Вариант 9 у мышей BALB/c (Фиг. 8А), мышей C57BL/6 (Фиг. 8В) и мышей C3B6 (Фиг. 8С). Были протестированы различные дозы вакцины.

Фиг. 9А-9Е демонстрируют графики титра сывороточных антител у мышей через две недели после первичной дозы мРНК-вакцины SARS-CoV-2 Вариант 5 и через две недели после бустерной дозы мРНК-вакцины SARS-CoV-2 Вариант 5 у мышей BALB/c (Фиг. 9А) и мышей C3B6 (Фиг. 9В) или после первичной дозы и бустерной дозы мРНК, кодирующей белок SARS-CoV-2 дикого типа (Фиг. 9С). Были протестированы различные дозы вакцины. **Фиг. 9D-9Е** демонстрируют графики, сравнивающие титры сывороточных антител у мышей BALB/c (Фиг. 9D) и мышей C3B6 (Фиг. 9Е), иммунизированных мРНК-вакциной SARS-CoV-2 Вариант 9, мРНК-вакциной SARS-CoV-2 Вариант 5 или мРНК, кодирующей S-белок SARS-CoV-2 дикого типа.

Фиг. 10 демонстрирует график сравнения титра сывороточных антител у мышей, иммунизированных одной из семи различных вакцин мРНК SARS-CoV-2 или мРНК, кодирующей последовательность S-белка SARS-CoV-2 дикого типа, после бустерной дозы.

Фиг. 11А-11В демонстрируют графики результатов анализа методом проточной цитометрии с применением антитела 5653-118 («118»), специфичного в отношении N-концевого домена S1-субъединицы SARS-CoV-1, после иммунизации мышей мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 9, мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 5 или мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 6. Анализ проводили с применением образцов лимфатических узлов (Фиг. 11А) и селезенки (Фиг. 11В), полученных от мышей.

Фиг. 12А-12В демонстрируют графики результатов анализа методом проточной цитометрии с применением антитела 5652-109 («109»), специфичного в отношении рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-1, после иммунизации мышей мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 9, мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 5 или мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 6. Анализ проводили с применением образцов лимфатических узлов (Фиг. 12А) и селезенки (Фиг. 12В), полученных от мышей.

Фиг. 13А-13С демонстрируют графики результатов анализа методом проточной цитометрии после трансфекции одной из шести различных мРНК-вакцин SARS-CoV-2 *in vitro*. **Фиг. 13А** демонстрирует процент антигенпрезентирующих положительных клеток (APC+), а **Фиг. 13В** демонстрирует среднюю интенсивность флуоресценции (MFI). **Фиг. 13С** демонстрирует результаты с применением положительного контроля (антитела против SARS).

Фиг. 14 демонстрирует графики результатов анализа методом проточной цитометрии после трансфекции мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 9 *in vitro* с применением mAb118, mAb109 и mAb103 против SARS (положительный контроль). Отрицательный контроль исключал первичное антитело.

Фиг. 15 демонстрирует графики связывания белка между mAb118 или mAb109 и антигеном SARS-CoV-2 при различных концентрациях.

Фиг. 16А-16В демонстрируют графики связывания и нейтрализации антител у мышей BALB/c, вакцинированных 1 мкг, 0,1 мкг или 0,01 мкг мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 Вариант 9 на неделях 0 и 3. Фиг. 16А демонстрирует S-2Р-связывающие антитела, оцененные с помощью ELISA на неделе 2 (после прайм-иммунизации) и на неделе 5 (после буст-иммунизации). Фиг. 16В демонстрирует нейтрализующая активность, оцененная на неделе 5 с помощью анализа нейтрализации псевдовируса в сыворотке мышей, которым вводили 1 мкг или 0,1 мкг мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 Вариант 9.

На Фиг. 17А-17С показаны графики данных, демонстрирующие, что иммунитет, индуцированный мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 9, предотвращает репликацию SARS-CoV-2 в легких мышей BALB/c. Мышей BALB/c вакцинировали 1 мкг, 0,1 мкг или 0,01 мкг мРНК-вакцины SARS-CoV-2 Вариант 9 на неделях 0 и 3, а на неделе 9 вводили адаптированный для мышей антиген SARS-CoV-2. Фиг. 17А демонстрирует титры вируса в легких, оцененные с помощью анализа бляшек на день 2 после введения антигена. Фиг. 17В демонстрирует титры вируса в носовых раковинах, оцененные с помощью анализа бляшек на день 2 после введения антигена. Фиг. 17С демонстрирует изменение массы тела (в процентах) в динамике после инфицирования.

На Фиг. 18А-18С показаны графики данных, демонстрирующих, что иммунитет, индуцированный мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 9, предотвращает репликацию SARS-CoV-2 в легких мышей BALB/c. Мышей BALB/c вакцинировали 1 мкг, 0,1 мкг или 0,01 мкг мРНК-вакцины SARS-CoV-2 Вариант 9 на неделе 0, а на неделе 7 вводили адаптированный для мышей антиген SARS-CoV-2. Фиг. 18А демонстрирует титры вируса в носовых раковинах, оцененные с помощью анализа бляшек на день 2 после введения антигена. Фиг. 18В демонстрирует титры вируса в легких, оцененные с помощью анализа бляшек на день 2 после введения антигена. Фиг. 18С демонстрирует изменение массы тела (в процентах) в динамике после инфицирования.

Фиг. 19 демонстрирует график иммунизации на неделе 0 и 3, использованный в Примере 10.

На Фиг. 20А-20С показаны графики данных, демонстрирующих, что иммунитет, индуцированный мРНК-вакциной против SARS-CoV-2 Вариант 9, предотвращает репликацию SARS-CoV-2 в легких мышей BALB/c. Мышей BALB/c вакцинировали 10 мкг, 1 мкг или 0. На неделях 0 и 4 вводили 1 мкг вакцины против SARS-CoV-2 Вариант 9 и на неделе 7 вводили адаптированный для мышей антиген SARS-CoV-2. Фиг. 20А демонстрирует титры вируса в носовых раковинах, оцененные с помощью анализа бляшек на день 2 после введения антигена. Фиг. 20В демонстрирует титры вируса в легких, оцененные с помощью анализа бляшек на день 2 после введения антигена. Фиг. 20С демонстрирует изменение массы тела (в процентах) в динамике после инфицирования.

Фиг. 21А-21Н демонстрируют графики данных, относящихся к ответам нейтрализующих антител после мРНК-иммунизации мышей BALB/c. Сигмоидальные кривые, учитывающие средние значения трех повторов при каждом разведении

сыворотки, были построены на основе показаний относительных люциферазных единиц (RLU), и 50% (IC_{50}) (Фиг. 21A, 21C, 21E, 21G) и 80% (IC_{80}) (Фиг. 21B, 21D, 21F, 21H) нейтрализующую активность рассчитывали, принимая во внимание, что неинфицированные клетки представляют собой 100% нейтрализацию, а клетки, трансдуцированные только вирусом, представляют собой 0% нейтрализацию. Каждый символ представляет отдельную мышь, столбцы представляют средние геометрические титры (GMT), а столбцы погрешностей указывают геометрическое стандартное отклонение (SD). Фиг. 21A-21F демонстрируют непарные Т-критерии, применяемые для сравнения доз 0,1 мкг и 1 мкг. Фиг. 21G и 21H демонстрируют группы, сравниваемые с помощью однофакторного анализа ANOVA с тестом множественных сравнений Крускала-Уоллиса.

Фиг. 22A-22C демонстрируют графики данных, относящихся к реакциям связывания и нейтрализации антител после иммунизации низкими дозами мРНК мышей BALB/c с альтернативными конструкциями шиповидных антигенов. Фиг. 22A демонстрирует конечные точки сывороточных титров. Фиг. 22B демонстрирует 50% (IC_{50}) нейтрализующую активность, рассчитанную с учетом неинфицированных клеток, представляющих 100% нейтрализацию, и клеток, трансдуцированных только вирусом, представляющим 0% нейтрализацию. Каждый символ представляет отдельную мышь, столбцы представляют средние геометрические титры (GMT), а столбцы погрешностей указывают геометрическое стандартное отклонение (SD). Фиг. 22A и 22B демонстрируют группы, сравниваемые с помощью однофакторного анализа ANOVA с тестом множественных сравнений Крускала-Уоллиса. Фиг. 22C демонстрирует сравнение титров связывания и нейтрализации антител с помощью корреляции Спирмена.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагаются композиции (*например*, иммунизирующие/иммуногенные композиции, такие как РНК-вакцины в липидных наночастицах), которые обуславливают продукцию сильнодействующих нейтрализующих антител против антигенов коронавируса. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующая композиция включает РНК (*например*, матричную РНК (мРНК)), кодирующую антиген коронавируса, такой как антиген SARS-CoV-2, в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса представляет собой структурный белок. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса представляет собой шиповидный белок, оболочечный белок, нуклеокапсидный белок или мембранный белок. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса представляет собой стабилизированный шиповидный белок до слияния. В некоторых вариантах осуществления мРНК содержит открытую рамку считывания, кодирующую вариант тримерного шиповидного белка. Тримерный шиповидный белок, *например*, может содержать стабилизированный шиповидный белок до слияния. В некоторых вариантах осуществления стабилизированный шиповидный белок до слияния имеет двойную пролиновую мутацию (S2P).

Антигены

Антигены, описанные в данном документе, представляют собой белки, способные индуцировать иммунный ответ (*например*, стимулировать иммунную систему к продуцированию антител против антигенов). В данном документе применение термина «антиген» охватывает иммуногенные белки и иммуногенные фрагменты (иммуногенный фрагмент, который индуцирует (или способен индуцировать) иммунный ответ на (по меньшей мере, один) коронавирус), если не указано иное. Следует понимать, что термин «белок» включает пептиды, а термин «антиген» включает антигенные фрагменты. Другие молекулы могут быть антигенными, например, бактериальные полисахариды или комбинации белковых и полисахаридных структур, но для вирусных вакцин, включенных в настоящее изобретение, вирусные белки, фрагменты вирусных белков и сконструированные и/или мутированные белки, полученные из бета-коронавируса SARS-CoV-2, являются антигенами, описанными в данном документе.

Предлагаемая в настоящем изобретении мРНК в некоторых вариантах осуществления содержит открытую рамку считывания, кодирующую вариант тримерного шиповидного белка. В некоторых вариантах осуществления открытая рамка считывания кодирует вариант тримерного шиповидного белка, который содержит стабилизированный шиповидный белок до слияния. Стабилизированный шиповидный белок до слияния в некоторых вариантах осуществления содержит двойную пролиновую мутацию (S2P).

Примеры последовательностей антигенов коронавируса и РНК (например, мРНК), кодирующей антигены коронавируса композиций по настоящему изобретению, представлены в Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (например, мРНК), которая кодирует антиген коронавируса, который содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83 или 85 и, необязательно, липидную наночастицу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (например, мРНК), которая кодирует антиген коронавируса, содержащий последовательность SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (например, мРНК), которая кодирует антиген коронавируса, содержащий последовательность SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (например, мРНК), которая кодирует антиген коронавируса, содержащий последовательность SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (например, мРНК), которая кодирует антиген коронавируса, содержащий последовательность SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (например, мРНК), которая кодирует антиген коронавируса, содержащий последовательность SEQ ID NO: 26.

Следует понимать, что любой из антигенов, кодируемых описанной в данном

документе РНК, может содержать или не содержать сигнальную последовательность.

Нуклеиновые кислоты

Композиции по настоящему изобретению содержат (по меньшей мере одну) РНК, имеющую открытую рамку считывания (ORF), кодирующую коронавирусный антиген (например, вариантный тримерный шиповидный белок, такой как стабилизированный шиповидный белок перед слиянием). В некоторых вариантах осуществления РНК представляет собой матричную РНК (мРНК). В некоторых вариантах осуществления РНК (*например*, мРНК) дополнительно содержит 5' UTR, 3' UTR, поли(А)-хвост и/или аналог кэпа 5'.

Также следует понимать, что вакцина против коронавируса по настоящему изобретению может включать любую 5' нетранслируемую область (UTR) и/или любую 3' UTR. Примеры последовательностей UTR представлены в перечне последовательностей (*например*, SEQ ID NO: 2, 36, 4 или 37); тем не менее, другие последовательности UTR могут быть использованы или заменены на любую из описанных в данном документе последовательностей UTR. UTR также могут быть исключены из представленных в данном документе полинуклеотидов РНК.

Нуклеиновые кислоты состоят из полимера нуклеотидов (мономеров нуклеотидов). Таким образом, нуклеиновые кислоты также называют полинуклеотидами. Нуклеиновые кислоты могут представлять собой или могут включать, например, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), треозо-нуклеиновая кислота (ТНК), гликоль-нуклеиновые кислоты (ГНК), пептидо-нуклеиновые кислоты (ПНК), закрытые нуклеиновые кислоты (ЗНК, включая ЗНК, имеющую β -D-рибо-конфигурацию, α -ЗНК, имеющую α -L-рибо-конфигурацию (диастереомер ЗНК), 2'-амино-ЗНК, имеющую 2'-аминофункционализацию, и 2'-амино- α -ЗНК, имеющую 2'-аминофункционализацию), этиленовые нуклеиновые кислоты (ЭНК), циклогексенильные нуклеиновые кислоты (ЦНК) или химеры, или их комбинации.

Термин «матричная РНК» (мРНК) относится к любой РНК, которая кодирует (по меньшей мере один) белок (встречающийся в природе, не встречающийся в природе или модифицированный полимер аминокислот), и может быть транслирована для получения кодируемого белка *in vitro*, *in vivo*, *in situ* или *ex vivo*. Специалисту в данной области техники будет понятно, что если не указано иное, в последовательностях нуклеиновых кислот, изложенных в настоящей заявке, «Т» будут указаны в репрезентативной последовательности ДНК, но если последовательность представляет собой РНК (*например*, мРНК), «Т» будут заменены на «U». Таким образом, любая из ДНК, описанных и идентифицированных по конкретному идентификационному номеру последовательности в настоящем документе, также описывает соответствующую последовательность РНК (*например*, мРНК), комплементарную ДНК, при этом каждая буква «Т» в последовательности ДНК заменена на «U».

Открытая рамка считывания (ORF) представляет собой непрерывный участок ДНК или РНК, начинающийся со стартового кодона (*например*, метионин (ATG или AUG)) и

заканчивающийся стоп-кодоном (*например*, TAA, TAG или TGA, или UAA, UAG или UGA). ORF обычно кодирует белок. Следует понимать, что описанные в данном документе последовательности могут дополнительно содержать дополнительные элементы, *например*, 5' и 3' UTR, но эти элементы, в отличие от ORF, не обязательно должны присутствовать в полинуклеотиде РНК по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (*например*, мРНК), которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или 100% идентичности с нуклеотидной последовательностью любой из SEQ ID NO: 1, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 51, 53, 55, 57, 58, 60 или 86-97.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (*например*, мРНК), которая содержит ORF, содержащую нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или 100% идентичности с нуклеотидной последовательностью любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82 или 84.

Варианты

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают РНК, которая кодирует вариант коронавирусного антигена (*например*, вариантный тримерный шиповидный белок, такой как стабилизированный шиповидный перед слиянием). Варианты антигена или другие варианты полипептида относятся к молекулам, которые отличаются своей аминокислотной последовательностью от последовательности дикого типа, нативной или эталонной последовательности. Варианты антигена/полипептида могут иметь замены, делеции и/или вставки в определенных положениях в аминокислотной последовательности по сравнению с нативной или эталонной последовательностью. Обычно варианты обладают по меньшей мере 50% идентичностью с последовательностью дикого типа, нативной или эталонной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления варианты имеют по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% идентичности с последовательностью дикого типа, нативной или эталонной последовательностью.

Варианты антигенов/полипептидов, кодируемые нуклеиновыми кислотами по настоящему изобретению, могут содержать аминокислотные замены, которые придают любое из ряда желаемых свойств, *например*, усиливают их иммуногенность, усиливают их экспрессию, и/или повышают их стабильность или PK/PD свойства у субъекта. Варианты антигенов/полипептидов могут быть получены с помощью обычных методов мутагенеза и при необходимости подвергнуты анализу для определения того, обладают ли они желаемым свойством. Анализы для определения уровней экспрессии и иммуногенности хорошо известны в данной области техники, и примеры таких анализов приведены в разделе «Примеры». Аналогичным образом, PK/PD свойства варианта белка могут быть измерены с помощью признанных в данной области техники методов, *например*, путем

определения экспрессии антигенов у вакцинированного субъекта в динамике и/или с учетом стойкости индуцированного иммунного ответа. Стабильность белка(ов), кодируемого вариантной нуклеиновой кислотой, может быть измерена путем анализа термической стабильности или стабильности при денатурации мочевины или может быть измерена с помощью прогнозирования *in silico*. Способы таких экспериментов и определений *in silico* известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК или ORF РНК, которая содержит нуклеотидную последовательность любой из последовательностей, представленных в данном документе (*см., например, Перечень последовательностей и Таблицу 1*), или содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% идентичности с нуклеотидной последовательностью любой из представленных в данном документе последовательностей.

Термин «идентичность» относится к взаимосвязи между последовательностями двух или большего количества полипептидов (*например, антигенов*) или полинуклеотидов (нуклеиновых кислот), как определено путем сравнения последовательностей. Идентичность также относится к степени родства последовательностей между последовательностями или среди последовательностей, что определяется числом совпадений между цепочками из двух или большего количества аминокислотных остатков или остатков нуклеиновых кислот. Идентичность измеряет процент идентичных совпадений между меньшей из двух или большего количества последовательностей с выравниванием гэпов (если таковые имеются), учитываемых конкретной математической моделью или компьютерной программой (*например, «алгоритмами»*). Идентичность родственных антигенов или нуклеиновых кислот можно легко вычислить с помощью известных способов. «Процент (%) идентичности» применительно к полипептидным или полинуклеотидным последовательностям определяется как процент остатков (аминокислотных остатков или остатков нуклеиновых кислот) в кандидатной аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты, которые идентичны остаткам в аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты второй последовательности после выравнивания последовательностей и введения гэпов, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности. Способы и компьютерные программы для выравнивания хорошо известны в данной области техники. Следует понимать, что идентичность зависит от расчета процента идентичности, но может отличаться по значению из-за гэпов и штрафов, внесенных в расчет. Как правило, варианты конкретного полинуклеотида или полипептида (*например, антигена*) имеют по меньшей мере 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, но менее 100% идентичности последовательности с этим конкретным эталонным полинуклеотидом или полипептидом, что определено с помощью программ

выравнивания последовательностей и параметров, описанных в данном документе и известных специалистам в данной области техники. К таким инструментам для выравнивания относятся инструменты пакета BLAST (Stephen F. Altschul, et al (1997), "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25:3389-3402). Другая популярная методика локального выравнивания основана на алгоритме Смита - Уотермана (Smith, T.F. & Waterman, M.S. (1981) "Identification of common molecular subsequences." J. Mol. Biol. 147:195-197). Общий метод глобального выравнивания, основанный на динамическом программировании представляет собой алгоритм Нидлмана - Вунша (Needleman, S.B. & Wunsch, C.D. (1970) "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins." J. Mol. Biol. 48:443-453). Совсем недавно был разработан алгоритм быстрого оптимального общего выравнивания последовательностей (FOGSAA), который предположительно осуществляет общее выравнивание нуклеотидных и белковых последовательностей быстрее, чем другие оптимальные методы общего выравнивания, включая алгоритм Нидлмана - Вунша.

Как таковые, полинуклеотиды, кодирующие пептиды или полипептиды, содержащие замены, вставки и/или добавления, делеции и ковалентные модификации относительно эталонных последовательностей, в частности полипептидных последовательностей (*например*, антигена), описанных в данном документе, включены в объем данного изобретения. Например, метки последовательности или аминокислоты, такие как один или большее количество лизинов, могут быть добавлены к пептидным последовательностям (*например*, на N-конце или C-конце). Метки последовательностей можно применять для обнаружения, очистки или локализации пептидов. Лизины можно применять для повышения растворимости пептидов или для биотинилирования. В альтернативном варианте, аминокислотные остатки, расположенные в карбокси- и аминоконцевых областях аминокислотной последовательности пептида или белка, необязательно могут быть удалены, что обеспечивает образование усеченных последовательностей. Определенные аминокислоты (*например*, C-концевые или N-концевые остатки) могут быть альтернативно удалены в зависимости от применения последовательности, как, например, экспрессия последовательности в качестве части более крупной последовательности, которая является растворимой или связанной с твердой подложкой. В некоторых вариантах осуществления последовательности для (или кодирующие) сигнальные последовательности, последовательности терминации, трансмембранные домены, линкеры, домены мультимеризации (такие как, *например*, фолдоновые области) и т.п. могут быть заменены альтернативными последовательностями, которые выполняют ту же или подобную функцию. В некоторых вариантах осуществления полости в сердцевине белков могут быть заполнены для повышения стабильности, *например*, путем введения более крупных аминокислот. В других вариантах осуществления спрятанные сети водородных связей могут быть заменены гидрофобными остатками для повышения стабильности. В других вариантах

осуществления сайты гликозилирования могут быть удалены и заменены соответствующими остатками. Такие последовательности легко идентифицировать специалисту в данной области техники. Также следует понимать, что некоторые из представленных в данном документе последовательностей содержат метки последовательности или концевые пептидные последовательности (*например*, на N-конце или С-конце), которые могут быть делетированы, например, перед применением их для приготовления РНК-вакцины (*например*, мРНК).

Как известно специалистам в данной области техники, белковые фрагменты, функциональные белковые домены и гомологичные белки также считаются находящимися в рамках представляющих интерес антигенов коронавируса. Например, в настоящем изобретении предлагается любой белковый фрагмент (имеется в виду полипептидная последовательность, являющаяся по меньшей мере на один аминокислотный остаток короче, чем последовательность эталонного антигена, но в остальном идентичная) эталонного белка, при условии, что этот фрагмент является иммуногенным и обеспечивает защитный иммунный ответ против коронавируса. В дополнение к вариантам, идентичным эталонному белку, но укороченным, в некоторых вариантах осуществления антиген включает 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или большее количество мутаций, как показано в любой из последовательностей, описанных или упомянутых в данном документе. Антигены/антигенные полипептиды могут иметь длину от около 4, 6 или 8 аминокислот до полноразмерных белков.

Стабилизирующие элементы

Природные эукариотические молекулы мРНК могут содержать стабилизирующие элементы, включая, помимо прочего, нетранслируемые области (UTR) на их 5'-конце (5' UTR) и /или на их 3'-конце (3'UTR), в дополнение к другим структурным особенностям, таким как 5'-кэп-структура или 3'-поли(А)-хвост. Как 5'-UTR, так и 3'-UTR обычно транскрибируются с геномной ДНК и являются элементами незрелой мРНК. Характерные структурные особенности зрелой мРНК, такие как 5'-кэп и 3'-поли(А)-хвост, обычно добавляются к транскрибируемой (незрелой) мРНК во время процессинга мРНК.

В некоторых вариантах осуществления композиция включает полинуклеотид РНК, имеющий открытую рамку считывания, кодирующую по меньшей мере один антигенный полипептид, имеющий по меньшей мере одну модификацию, по меньшей мере один 5'-концевой кэп, и входит в состав липидной наночастицы. 5'-кэпирование полинуклеотидов может быть завершено одновременно во время реакции транскрипции *in vitro* с применением следующих химических аналогов РНК-кэпа для создания структуры 5'-гуанозинового кэпа в соответствии с протоколами производителя: 3'-О-Ме-m7G(5')ppp(5')G [ARCA кэп]; G(5')ppp(5')A; G(5')ppp(5')G; m7G(5')ppp(5')A; m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ипсвич, штат Массачусетс). 5'-кэпирование модифицированной РНК может быть завершено посттранскрипционно с применением фермента кэпирования вируса коровьей оспы для создания структуры "Кэп 0": m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ипсвич, штат Массачусетс). Структура «Кэп 1» может быть создана с

применением как фермента кэпирования вируса коровьей оспы, так и 2'-О-метилтрансферазы для получения m⁷G(5')ppp(5')G-2'-О-метила. Структура «Кэп 2» может быть получена из структуры «Кэп 1» с последующим 2'-О-метилованием 5'-третьего от последнего нуклеотида с применением 2'-О-метилтрансферазы. Структура «Кэп 3» может быть получена из структуры «Кэп 2» с последующим 2'-О-метилованием 5'-третьего до конца нуклеотида с применением 2'-О-метилтрансферазы. Ферменты могут быть получены из рекомбинантного источника.

3'-поли(А)-хвост обычно представляет собой участок адениновых нуклеотидов, добавленный к 3'-концу транскрибируемой мРНК. В некоторых случаях он может содержать до около 400 адениновых нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина 3'-поли(А)-хвоста может быть существенным элементом в отношении стабильности отдельной мРНК.

В некоторых вариантах осуществления композиция включает стабилизирующий элемент. Стабилизирующие элементы могут включать, например, гистоновую структуру «стебель-петля». Был идентифицирован белок, связывающий структуру «стебель-петля» (SLBP), белок с молекулярной массой 32 кДа. Этот белок связан с гистоновой структурой «стебель-петля» на 3'-конце гистоновых сигналов как в ядре, так и в цитоплазме. Уровень его экспрессии регулируется клеточным циклом; он достигает пика во время S-фазы, когда уровни мРНК гистонов также повышены. Было продемонстрировано, что этот белок необходим для эффективного процессинга 3'-конца пре-мРНК гистонов с помощью U7 snRNP. SLBP продолжает быть связанным со структурой «стебель-петля» после процессинга, а затем стимулирует трансляцию мРНК зрелых гистонов в гистоновые белки в цитоплазме. РНК-связывающий домен SLBP сохраняется у многоклеточных и простейших; его связывание с гистоновой структурой «стебель-петля» зависит от природы петли. Минимальный сайт связывания включает по меньшей мере три нуклеотида 5' и два нуклеотида 3' относительно структуры «стебель-петля».

В некоторых вариантах осуществления РНК (*например*, мРНК) включает кодирующую область, по меньшей мере одну гистоновую структуру «стебель-петля» и, необязательно, поли(А)-последовательность или сигнал полиаденилирования. Поли(А)-последовательность или сигнал полиаденилирования обычно должны повышать уровень экспрессии кодируемого белка. Кодируемый белок в некоторых вариантах осуществления не является гистоновым белком, репортерным белком (*например*, люцифераза, GFP, EGFP, β-галактозидаза, EGFP) или маркерным или селективным белком (*например*, альфа-глобин, галактокиназа и ксантин:гуанинфосфорибозилтрансфераза (GPT)).

В некоторых вариантах осуществления РНК (*например*, мРНК) включает комбинацию поли(А)-последовательности или сигнала полиаденилирования и по меньшей мере одной гистоновой структуры «стебель-петля», хотя оба они представляют собой альтернативные механизмы в природе, действуют синергетически, увеличивая экспрессию белка сверх уровня, наблюдаемого с любым из отдельных элементов. Синергетический эффект комбинации поли(А) и по меньшей мере одной гистоновой

структуры «стебель-петля» не зависит от порядка элементов или длины последовательности поли(А).

В некоторых вариантах осуществления РНК (*например*, мРНК) не включает нижерасположенный гистоновый элемент (HDE). «Нижерасположенный гистоновый элемент» (HDE) включает богатый пуринами полинуклеотидный участок длиной приблизительно от 15 до 20 нуклеотидов на 3'-конце встречающихся в природе структуры «стебель-петля», представляющий собой сайт связывания snРНК U7, который участвует в процессинге гистоновой пре-мРНК в зрелую гистоновую мРНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота не включает интрон.

РНК (*например*, мРНК) может содержать или не содержать последовательность энхансера и/или промотора, которая может быть модифицирована или не модифицирована, или которая может быть активирована или инактивирована. В некоторых вариантах осуществления гистоновая структура «стебель-петля» обычно происходит от гистоновых генов и включает внутримолекулярное спаривание двух соседних частично или полностью обратно комплементарных последовательностей, разделенных спейсером, состоящим из короткой последовательности, которая образует петлю указанной структуры. Непарная область петли обычно не может образовать пару оснований ни с одним из элементов структуры «стебель-петля». Этот элемент чаще встречается в РНК, так как является ключевым компонентом многих вторичных структур РНК, но может присутствовать и в одноцепочечной ДНК. Стабильность структуры «стебель-петля» обычно зависит от длины, количества несоответствий или выпуклостей и состава основания парной области. В некоторых вариантах осуществления может возникнуть спаривание оснований по гипотезе колебания (спаривание оснований, не соответствующее правилам Уотсона-Крика). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна последовательность гистоновой структуры «стебель-петля» имеет длину от 15 до 45 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления РНК (*например*, мРНК) имеет удаленную одну или большее количество последовательностей, богатых AU. Эти последовательности, иногда называемые AURES, представляют собой дестабилизирующие последовательности, обнаруженные в 3'UTR. AURES могут быть удалены из РНК-вакцин. В альтернативном варианте AURES могут оставаться в РНК-вакцине.

Сигнальные пептиды

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит РНК (*например*, мРНК), имеющую ORF, которая кодирует сигнальный пептид, слитый с антигеном коронавируса. Сигнальные пептиды, состоящие из 15-60 N-концевых аминокислот белков, обычно необходимы для транслокации через мембрану по секреторному пути и, таким образом, универсально контролируют поступление большинства белков как у эукариот, так и у прокариот в секреторный путь. У эукариот сигнальный пептид зарождающегося белка-предшественника (пре-белок) направляет рибосому к мембране шероховатого

эндоплазматического ретикулума (ER) и инициирует транспорт через нее растущей пептидной цепи для процессинга. Процессинг ER продуцирует зрелые белки, в которых сигнальный пептид отщепляется от белков-предшественников, как правило, ER-резидентной сигнальной пептидазой клетки-хозяина, или они остаются нерасщепленными и функционируют как мембранный якорь. Сигнальный пептид может также способствовать нацеливанию белка на клеточную мембрану.

Сигнальный пептид может иметь длину 15-60 аминокислот. Например, сигнальный пептид может иметь длину 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид имеет длину 20-60, 25-60, 30-60, 35-60, 40-60, 45-60, 50-60, 55-60, 15-55, 20-55, 25-55, 30-55, 35-55, 40-55, 45-55, 50-55, 15-50, 20-50, 25-50, 30-50, 35-50, 40-50, 45-50, 15-45, 20-45, 25-45, 30-45, 35-45, 40-45, 15-40, 20-40, 25-40, 30-40, 35-40, 15-35, 20-35, 25-35, 30-35, 15-30, 20-30, 25-30, 15-25, 20-25 или 15-20 аминокислот.

Сигнальные пептиды из гетерологичных генов (которые в природе регулируют экспрессию генов, отличных от антигенов коронавируса) известны в данной области техники, и их можно тестировать на желаемые свойства, а затем включать в нуклеиновую кислоту согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид может содержать одну из следующих последовательностей: MDSKGSSQKGSRLLLLLVVSNNLLLPQGVVG (SEQ ID NO: 38), MDWTWILFLVAAATRVHS (SEQ ID NO: 39); METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 40); MLGSNSGQRVVFTILLLLVAPAYS (SEQ ID NO: 41); MKCLLYLAFLFIGVNCA (SEQ ID NO: 42); MWLVSLAIVTACAGA (SEQ ID NO: 43); или MFVFLVLLPLVSSQC (SEQ ID NO: 99).

Слитые белки

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению включает РНК (*например*, мРНК), кодирующую антигенный слитый белок. Таким образом, кодируемый антиген или антигены могут включать два или большее количество белков (*например*, белок и/или белковый фрагмент), соединенных вместе. В альтернативном варианте, белок, с которым слит белковый антиген, не вызывает сильного иммунного ответа на себя, а скорее на антиген коронавируса. Антигенные слитые белки в некоторых вариантах осуществления сохраняют функциональные свойства каждого исходного белка.

Каркасные фрагменты

РНК-вакцины (*например*, мРНК), описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления кодируют слитые белки, которые содержат антигены коронавируса, связанные с каркасными фрагментами. В некоторых вариантах осуществления такие каркасные фрагменты придают желаемые свойства антигену, кодируемому нуклеиновой кислотой согласно настоящему изобретению. Например, каркасные белки могут улучшать иммуногенность антигена, *например*, путем изменения

структуры антигена, изменения захвата и процессинга антигена, и/или индуцируют связывание антигена с партнером по связыванию.

В некоторых вариантах осуществления каркасный фрагмент представляет собой белок, который может самособираться в высокосимметричные, стабильные и структурно организованные белковые наночастицы с диаметром 10-150 нм, что является наиболее подходящим диапазоном размеров для оптимальных взаимодействий с различными клетками иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления вирусные белки или вирусоподобные частицы можно применять для формирования стабильных структур наночастиц. Примеры таких вирусных белков известны в данной области техники. Например, в некоторых вариантах осуществления каркасный фрагмент представляет собой поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). HBsAg образует сферические частицы со средним диаметром ~22 нм и в которых отсутствует нуклеиновая кислота и, следовательно, они являются неинфекционными (Lopez-Sagaseta, J. et al. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 14 (2016) 58-68). В некоторых вариантах осуществления каркасный фрагмент представляет собой ядерный антиген вируса гепатита В (HBcAg), который самособирается в частицы диаметром 24-31 нм, напоминающие ядра вируса, полученные из печени человека, инфицированного HBV. HBcAg, продуцируемый в процессе самосборки, образует два класса наночастиц разного размера диаметром 300 и 360 Å, что соответствует 180 или 240 протомерам. В некоторых вариантах осуществления антиген коронавируса слит с HBsAG или HBcAG для облегчения самосборки наночастиц, отображающих антиген коронавируса.

В некоторых вариантах осуществления можно применять платформы бактериальных белков. Неограничивающие примеры этих самособирающихся белков включают ферритин, лумазин и инкапсулин.

Ферритин представляет собой белок, основной функцией которого является внутриклеточное хранение железа. Ферритин состоит из 24 субъединиц, каждая из которых состоит из пучка из четырех альфа-спиралей, которые самостоятельно собираются в четвертичную структуру с октаэдрической симметрией (Cho KJ. et al. *J Mol Biol.* 2009;390:83-98). Было определено несколько структур ферритина с высоким разрешением, что подтверждает, что ферритин *Helicobacter pylori* состоит из 24 идентичных протомеров, тогда как у животных существуют легкие и тяжелые цепи ферритина, которые могут собираться по отдельности или объединяться в различных соотношениях в частицы из 24 субъединиц (Granier T. et al. *J Biol Inorg Chem.* 2003;8:105-111; Lawson D.M. et al. *Nature.* 1991;349:541-544). Ферритин самоорганизуется в наночастицы с высокой термической и химической стабильностью. Таким образом, наночастицы ферритина хорошо подходят для переноса и экспозиции антигенов.

Лумазинсинтаза (LS) также хорошо подходит в качестве платформы наночастиц для отображения антигена. LS, которая отвечает за предпоследнюю каталитическую стадию биосинтеза рибофлавина, представляет собой фермент, присутствующий в самых разных организмах, включая археи, бактерии, грибы, растения и зубактерии (Weber SE

Flavins and Flavoproteins. Methods and Protocols, Series: Methods in Molecular Biology. 2014). Мономер LS имеет длину 150 аминокислот и состоит из бета-листов вместе с тандемными альфа-спиралями, примыкающими к его сторонам. Для LS сообщалось о ряде различных четвертичных структур, иллюстрирующих ее морфологическую универсальность: от гомопентамеров до симметричных сборок из 12 пентамеров, образующих капсиды диаметром 150 Å. Описаны даже клетки LS из более чем 100 субъединиц (Zhang X. et al. J Mol Biol. 2006;362:753-770).

Инкапсулин, новая наночастица белковой клетки, выделенная из термофила *Thermotoga maritima*, также может применяться в качестве платформы для представления антигенов на поверхности самособирающихся наночастиц. Инкапсулин собран из 60 копий идентичных мономеров с молекулярной массой 31 кДа, имеющих тонкую икосаэдрическую $T = 1$ симметричную клеточную структуру с внутренним и внешним диаметром 20 и 24 нм соответственно (Sutter M. et al. Nat Struct Mol Biol. 2008, 15: 939-947). Хотя точная функция инкапсулина в *T. maritima* еще не совсем ясна, его кристаллическая структура была недавно изучена, а его функция была определена как клеточный компартмент, который инкапсулирует такие белки, как DyP (пероксидаза, обесцвечивающая краситель) и Flp (ферритиноподобный белок), которые участвуют в реакциях окислительного стресса (Rahmanpour R. et al. FEBS J. 2013, 280: 2097-2104).

В некоторых вариантах осуществления РНК по настоящему изобретению кодирует антиген коронавируса (например, S-белок SARS-CoV-2), слитый с фолдоновым доменом. Фолдоновый домен может быть, например, получен из фибритина бактериофага T4 (см., например, Tao Y, et al. Structure. 1997 Jun 15; 5(6):789-98).

Линкеры и расщепляемые пептиды

В некоторых вариантах осуществления мРНК по настоящему изобретению кодируют более одного полипептида, называемого в настоящем документе слитым белком. В некоторых вариантах осуществления мРНК дополнительно кодирует линкер, расположенный между по меньшей мере одним или каждым доменом слитого белка. Линкер может представлять собой, например, расщепляемый линкер или линкер, чувствительный к протеазе. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из линкера F2A, линкера P2A, линкера T2A, линкера E2A и их комбинаций. Это семейство саморасщепляющихся пептидных линкеров, называемых пептидами 2A, было описано в данной области техники (см., например, Kim, J.H. et al. (2011) PLoS ONE 6:e18556). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой линкер F2A. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой линкер GGGs (SEQ ID NO: 98). В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит три домена с промежуточными линкерами, имеющие структуру: домен-линкер-домен-линкер-домен.

Расщепляемые линкеры, известные в данной области техники, можно применять в связи с настоящим изобретением. Примеры таких линкеров включают: линкеры F2A, линкеры T2A, линкеры P2A, линкеры E2A (см., например, WO2017/127750). Специалисту

в данной области техники будет понятно, что другие известные в данной области техники линкеры могут быть подходящими для применения в конструкциях согласно настоящему изобретению (*например*, кодируемые нуклеиновыми кислотами согласно настоящему изобретению). Специалисту в данной области техники также будет понятно, что другие полицистронные конструкции (мРНК, кодирующие более одного антигена/полипептида отдельно в одной и той же молекуле) могут быть подходящими для применения, как предусмотрено в настоящем изобретении.

Оптимизация последовательности

В некоторых вариантах осуществления ORF, кодирующая антиген по настоящему изобретению, оптимизирована по кодонам. Способы оптимизации по кодонам известны в данной области техники. Например, ORF любой одной или большего количества последовательностей, предложенных в настоящем изобретении, может быть оптимизирована по кодонам. Оптимизация по кодонам, в некоторых вариантах осуществления, может применяться для согласования частот кодонов в организмах-мишенях и организмах-хозяевах для обеспечения надлежащего свертывания; сдвига в данных содержания GC для повышения стабильности мРНК или уменьшения вторичных структур; минимизации tandemных повторных кодонов или базовых прогонов, которые могут нарушать конструирование или экспрессию генов; настраивания области контроля транскрипции и трансляции; вставки или удаления последовательности переноса белков; удаления/добавления сайтов посттрансляционной модификации в кодируемых белках (*например*, сайты гликозилирования); добавления, удаления или перетасовки белковых доменов; вставки или удаления сайтов рестрикции; модификации сайтов связывания рибосом и сайтов деградации мРНК; регуляции скорости трансляции, чтобы позволить различным доменам белка правильно сворачиваться; или уменьшать или устранять проблемные вторичные структуры в полинуклеотиде. В данной области техники известны инструменты, алгоритмы и сервисы оптимизации по кодонам; неограничивающие примеры включают сервисы от GeneArt (Life Technologies), DNA2.0 (Menlo Park CA) и/или авторские способы. В некоторых вариантах осуществления последовательность открытой рамки считывания (ОРС) оптимизируют с помощью алгоритмов оптимизации.

В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодонам последовательность имеет менее 95% идентичности последовательности с встречающейся в природе последовательностью или последовательностью дикого типа ORF (*например*, встречающейся в природе последовательностью мРНК или последовательностью мРНК дикого типа, кодирующей антиген коронавируса). В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодонам последовательность имеет менее 90% идентичности последовательности с встречающейся в природе последовательностью или последовательностью дикого типа (*например*, встречающейся в природе последовательностью мРНК или последовательностью мРНК дикого типа, кодирующей антиген коронавируса). В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодонам последовательность имеет менее 85% идентичности последовательности с

встречающейся в природе последовательностью или последовательностью дикого типа (*например*, встречающейся в природе последовательностью мРНК или последовательностью мРНК дикого типа, кодирующей антиген коронавируса). В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодомам последовательность имеет менее 80% идентичности последовательности с встречающейся в природе последовательностью или последовательностью дикого типа (*например*, встречающейся в природе последовательностью мРНК или последовательностью мРНК дикого типа, кодирующей антиген коронавируса). В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодомам последовательность имеет менее 75% идентичности последовательности с встречающейся в природе последовательностью или последовательностью дикого типа (*например*, встречающейся в природе последовательностью мРНК или последовательностью мРНК дикого типа, кодирующей антиген коронавируса).

В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодомам последовательность имеет от 65% до 85% (*например*, от около 67% до около 85% или от около 67% до около 80%) идентичности последовательности с встречающейся в природе последовательностью или последовательностью дикого типа (*например*, встречающейся в природе последовательностью мРНК или дикого типа, кодирующей антиген коронавируса). В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодомам последовательность имеет от 65% до 75% или около 80% идентичности последовательности с встречающейся в природе последовательностью или последовательностью дикого типа (*например*, встречающейся в природе последовательностью мРНК или последовательностью мРНК дикого типа, кодирующей антиген коронавируса).

В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодомам последовательность кодирует антиген, который является столь же иммуногенным или более иммуногенным (*например*, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 100%, или по меньшей мере на 200% больше), чем коронавирусный антиген, кодируемый последовательностью, не оптимизированной по кодомам.

При трансфекции в клетки-хозяева млекопитающих модифицированные мРНК обладают стабильностью в течение 12-18 часов или более 18 часов, *например*, 24, 36, 48, 60, 72 или более 72 часов, и способны экспрессироваться клетками-хозяевами млекопитающих.

В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодомам РНК может представлять собой РНК, в которой повышены уровни G/C. Содержание G/C в молекулах нуклеиновых кислот (*например*, мРНК) может оказывать влияние на стабильность РНК. РНК, имеющая повышенное содержание гуаниновых (G) и/или цитозиновых (C) остатков, может быть функционально более стабильной, чем РНК, содержащие большое количество нуклеотидов аденина (A) и тимина (T) или урацила (U). Например, в WO02/098443

описана фармацевтическая композиция, содержащая мРНК, стабилизированную модификациями последовательности в транслируемой области. Из-за вырожденности генетического кода модификации работают путем замены существующих кодонов на те, которые способствуют большей стабильности РНК без изменения полученной аминокислоты. Этот подход ограничен кодирующими областями РНК.

Химически немодифицированные нуклеотиды

В некоторых вариантах осуществления РНК (*например*, мРНК) не является химически модифицированной и содержит стандартные рибонуклеотиды, состоящие из аденозина, гуанозина, цитозина и уридина. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды и нуклеозиды по настоящему изобретению содержат стандартные нуклеозидные остатки, такие как те, которые присутствуют в транскрибируемой РНК (*например*, А, G, С или U). В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды и нуклеозиды по настоящему изобретению включают стандартные дезоксирибонуклеозиды, такие как присутствующие в ДНК (*например*, dA, dG, dC или dT).

Химические модификации

Композиции по настоящему изобретению в некоторых вариантах осуществления содержат РНК, имеющую открытую рамку считывания, кодирующую коронавирусный антиген, при этом нуклеиновая кислота содержит нуклеотиды и/или нуклеозиды, которые могут быть стандартными (немодифицированными) или модифицированными, как известно в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды и нуклеозиды по настоящему изобретению содержат модифицированные нуклеотиды или нуклеозиды. Такие модифицированные нуклеотиды и нуклеозиды могут быть встречающимися в природе модифицированными нуклеотидами и нуклеозидами или не встречающимися в природе модифицированными нуклеотидами и нуклеозидами. Такие модификации могут включать модификации в сахаре, остове или части нуклеотидного основания нуклеотида и/или нуклеозида, как известно в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления встречающийся в природе модифицированный нуклеотид или нуклеотид по настоящему изобретению является общеизвестным или признанным в данной области техники. Неограничивающие примеры таких встречающихся в природе модифицированных нуклеотидов и нуклеозидов можно найти, среди прочего, в широко известной базе данных MODOMICS.

В некоторых вариантах осуществления не встречающийся в природе модифицированный нуклеотид или нуклеозид по настоящему изобретению является общеизвестным или признанным в данной области техники. Неограничивающие примеры таких не встречающихся в природе модифицированных нуклеотидов и нуклеозидов можно найти, среди прочего, в опубликованных заявках США №№ PCT/US2012/058519; PCT/US2013/075177; PCT/US2014/058897; PCT/US2014/058891; PCT/US2014/070413; PCT/US2015/36773; PCT/US2015/36759; PCT/US2015/36771; или PCT/IB2017/051367, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Следовательно, нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению (*например*,

нуклеиновые кислоты ДНК и нуклеиновые кислоты РНК, такие как нуклеиновые кислоты мРНК) могут содержать стандартные нуклеотиды и нуклеозиды, встречающиеся в природе нуклеотиды и нуклеозиды, не встречающиеся в природе нуклеотиды и нуклеозиды или их любую комбинацию.

Нуклеиновые кислоты по настоящему раскрытию (*например*, нуклеиновые кислоты ДНК и нуклеиновые кислоты РНК, такие как нуклеиновые кислоты мРНК) в некоторых вариантах осуществления содержат различные (более одного) типы стандартных и/или модифицированных нуклеотидов и нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления конкретная область нуклеиновой кислоты содержит один, два или более (необязательно различных) типов стандартных и/или модифицированных нуклеотидов и нуклеозидов.

В некоторых вариантах осуществления модифицированная нуклеиновая кислота РНК (*например*, модифицированная нуклеиновая кислота мРНК), введенная в клетку или организм, демонстрирует пониженную деградацию в клетке или организме, соответственно, относительно немодифицированной нуклеиновой кислоты, содержащей стандартные нуклеотиды и нуклеозиды.

В некоторых вариантах осуществления модифицированная нуклеиновая кислота РНК (*например*, модифицированная нуклеиновая кислота мРНК), введенная в клетку или организм, может проявлять пониженную иммуногенность в клетке или организме, соответственно (*например*, пониженный врожденный ответ) относительно немодифицированной нуклеиновой кислоты, содержащей стандартные нуклеотиды и нуклеозиды.

Нуклеиновые кислоты (*например*, нуклеиновые кислоты РНК, такие как нуклеиновые кислоты мРНК) в некоторых вариантах осуществления содержат неприродные модифицированные нуклеотиды, которые вводятся в ходе синтеза или постсинтеза нуклеиновых кислот для достижения желаемых функций или свойств. Модификации могут присутствовать в межнуклеотидных связях, пуриновых или пиримидиновых основаниях или сахарах. Модификация может быть введена с помощью химического синтеза или с помощью фермента полимеразы на конце цепи или в любом другом месте цепи. Любая из областей нуклеиновой кислоты может быть химически модифицирована.

В настоящем изобретении предлагаются модифицированные нуклеозиды и нуклеотиды нуклеиновой кислоты (*например*, нуклеиновых кислот РНК, таких как нуклеиновые кислоты мРНК). «Нуклеозид» относится к соединению, содержащему молекулу сахара (*например*, пентозу или рибозу) или ее производное в комбинации с органическим основанием (*например*, пурином или пиримидином) или его производным (также упоминается в данном документе как «нуклеотидное основание»). «Нуклеотид» относится к нуклеозиду, содержащему фосфатную группу. Модифицированные нуклеотиды можно синтезировать любым подходящим способом, таким как, например, химическим, ферментативным или рекомбинантным способом, для включения одного или большего количества модифицированных или неприродных нуклеозидов. Нуклеиновые

кислоты могут содержать область или области связанных нуклеозидов. Такие области могут иметь переменные связи остова. Указанные связи могут представлять собой стандартные фосфодиэфирные связи, и в этом случае нуклеиновые кислоты могут включать области нуклеотидов.

Спаривание модифицированных пар нуклеотидных оснований включает не только стандартные пары оснований аденозин-тимин, аденозин-урацил или гуанозин-цитозин, но также пары оснований, образованные между нуклеотидами и/или модифицированными нуклеотидами, содержащими нестандартные или модифицированные основания, в которых расположение доноров водородных связей и акцепторов водородных связей позволяет образовывать водородные связи между нестандартным основанием и стандартным основанием или между двумя дополнительными структурами нестандартных оснований, такими как, например, в тех нуклеиновых кислотах, которые имеют по меньшей мере одну химическую модификацию. Одним из примеров такого спаривания нестандартных оснований является спаривание оснований между модифицированным нуклеотидом инозином и аденином, цитозином или урацилом. Любая комбинация основания/сахара или линкера может быть включена в нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеотидные основания в нуклеиновых кислотах (*например*, нуклеиновых кислотах РНК, таких как нуклеиновые кислоты мРНК) включают 1-метилпсевдоуридин (m1ψ), 1-этилпсевдоуридин (e1ψ), 5-метоксиуридин (mo5U), 5-метилцитидин (m5C) и/или псевдоуридин (ψ). В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеотидные основания в нуклеиновых кислотах (*например*, нуклеиновых кислотах РНК, таких как нуклеиновые кислоты мРНК) включают 5-метоксиметилуридин, 5-метилтиоуридин, 1-метоксиметилпсевдоуридин, 5-метилцитидин и/или 5-метоксицитидин. В некоторых вариантах осуществления полирибонуклеотид включает комбинацию по меньшей мере двух (*например*, 2, 3, 4 или большего количества) любых из вышеупомянутых модифицированных нуклеотидных оснований, включая, помимо прочего, химические модификации.

В некоторых вариантах осуществления мРНК по настоящему изобретению содержит замены 1-метил-псевдоуридином (m1ψ) в одном или большем количестве или всех уридиновых положениях нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления мРНК по настоящему изобретению содержит замены 1-метил-псевдоуридином (m1ψ) в одном или большем количестве или всех уридиновых положениях нуклеиновой кислоты и замены 5-метилцитидина в одном или большем количестве или всех цитидиновых положениях нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления мРНК по настоящему изобретению содержит замены псевдоуридином (ψ) в одном или большем количестве или всех уридиновых положениях нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления мРНК по настоящему изобретению

содержит замены псевдоуридином (ψ) в одном или большем количестве или всех уридиновых положениях нуклеиновой кислоты и замены 5-метилцитидина в одном или большем количестве или всех цитидиновых положениях нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления мРНК по настоящему изобретению содержит уридин в одном или большем количестве или всех уридиновых положениях нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления мРНК однородно модифицированы (например, полностью модифицированы, модифицированы по всей последовательности) для конкретной модификации. Например, нуклеиновая кислота может быть однородно модифицирована 1-метилпсевдоуридином, что означает, что все остатки уридина в последовательности мРНК заменены 1-метилпсевдоуридином. Подобным образом, нуклеиновая кислота может быть однородно модифицирована для любого типа нуклеозидного остатка, присутствующего в последовательности, путем замены модифицированным остатком, таким как указанные выше.

Нуклеиновые кислоты по настоящему раскрытию могут быть частично или полностью модифицированы по всей длине молекулы. Например, один или большее количество, или все, или указанный тип нуклеотида (*например*, пурин или пиримидин, или любой один или большее количество, или все из A, G, U, C) могут быть однородно модифицированы в нуклеиновой кислоте по настоящему изобретению, или в предварительно определенной области ее последовательности (*например*, в мРНК, включая или исключая поли(A)-хвост). В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды X в нуклеиновой кислоте согласно настоящему изобретению (или в области ее последовательности) представляют собой модифицированные нуклеотиды, при этом X может быть любым из нуклеотидов A, G, U, C или любой из комбинаций A+G, A+U, A+C, G+U, G+C, U+C, A+G+U, A+G+C, G+U+C или A+G+C.

Нуклеиновая кислота может содержать от около 1% до около 100% модифицированных нуклеотидов (либо по отношению к общему содержанию нуклеотидов, либо по отношению к одному или большему количеству типов нуклеотидов, *то есть* любому одному или большему количеству из A, G, U или C) или любой промежуточный процент (*например*, от 1% до 20%, от 1% до 25%, от 1% до 50%, от 1% до 60%, от 1% до 70%, от 1% до 80%, от 1% до 90%, от 1% до 95%, от 10% до 20%, от 10% до 25%, от 10% до 50%, от 10% до 60%, от 10% до 70%, от 10% до 80%, от 10% до 90%, от 10% до 95%, от 10% до 100%, от 20% до 25%, от 20% до 50%, от 20% до 60%, от 20% до 70%, от 20% до 80%, от 20% до 90%, от 20% до 95%, от 20% до 100%, от 50% до 60%, от 50% до 70%, от 50% до 80%, от 50% до 90%, от 50% до 95%, от 50% до 100%, от 70% до 80%, от 70% до 90%, от 70% до 95%, от 70% до 100%, от 80% до 90%, от 80% до 95%, от 80% до 100%, от 90% до 95%, от 90% до 100% и от 95% до 100%). Следует понимать, что любой оставшийся процент объясняется присутствием немодифицированных A, G, U или C.

мРНК могут содержать минимум 1% и максимум 100% модифицированных

нуклеотидов или любой промежуточный процент, такой как по меньшей мере 5% модифицированных нуклеотидов, по меньшей мере 10% модифицированных нуклеотидов, по меньшей мере 25% модифицированных нуклеотидов, по меньшей мере 50% модифицированных нуклеотидов, по меньшей мере 80% модифицированных нуклеотидов или по меньшей мере 90% модифицированных нуклеотидов. Например, нуклеиновые кислоты могут содержать модифицированный пиримидин, такой как модифицированный урацил или цитозин. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или 100% урацила в нуклеиновой кислоте заменяется модифицированным урацилом (*например*, 5-замещенный урацил). Модифицированный урацил может быть заменен соединением, имеющим одну уникальную структуру, или может быть заменен множеством соединений, имеющих разные структуры (*например*, 2, 3, 4 или более уникальных структур). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или 100% цитозина в нуклеиновой кислоте заменяется модифицированным цитозином (*например*, 5-замещенный цитозин). Модифицированный цитозин может быть заменен соединением, имеющим одну уникальную структуру, или может быть заменен множеством соединений, имеющих разные структуры (*например*, 2, 3, 4 или большее количество уникальных структур).

Нетранслируемые области (UTR)

мРНК по настоящему изобретению могут содержать одну или большее количество областей или частей, которые действуют или функционируют как нетранслируемые области. Если мРНК предназначены для кодирования по меньшей мере одного представляющего интерес антигена, нуклеиновая кислота может содержать одну или большее количество таких нетранслируемых областей (UTR). Нетранслируемые области нуклеиновой кислоты дикого типа транскрибируются, но не транслируются. В мРНК, 5'UTR начинается в стартовом сайте транскрипции и продолжается до стартового кодона, но не включает стартовый кодон; тогда как 3'UTR начинается сразу же после стоп-кодона и продолжается до сигнала завершения транскрипции. Появляется все больше данных о регуляторных ролях, которые играют UTR с точки зрения стабильности молекулы нуклеиновой кислоты и трансляции. Регуляторные свойства UTR могут быть включены в полинуклеотиды по настоящему изобретению, среди прочего, для повышения стабильности молекулы. Конкретные признаки также могут быть включены для обеспечения контролируемого подавления транскрипта в случае его неправильного направления на нежелательные участки органов. Различные последовательности 5'-UTR и 3'-UTR известны и доступны в данной области техники.

5'UTR представляет собой область мРНК, которая находится непосредственно выше (5') от стартового кодона (первого кодона транскрипта мРНК, транслируемого рибосомой). 5'-UTR не кодирует белок (является не кодирующей). Природные 5'-UTR обладают признаками, которые играют роль в инициации трансляции. Они содержат

сигнатуры, такие как последовательности Kozak, которые, как известно, участвуют в процессе, с помощью которого рибосома инициирует трансляцию многих генов. Последовательности Kozak имеют консенсус CCR(A/G)CCAUGG (SEQ ID NO: 44), где R представляет собой пурин (аденин или гуанин) на три основания выше стартового кодона (AUG), за которым следует еще один 'G'. Также известно, что 5'UTR образует вторичные структуры, которые участвуют в связывании фактора элонгации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 5'-UTR представляет собой гетерологичную UTR, *т.е.* UTR, встречающуюся в природе и связанную с другой ORF. В другом варианте осуществления 5'-UTR представляет собой синтетическую UTR, *т.е.* не встречающуюся в природе. Синтетические UTR включают UTR, которые были мутированы для улучшения их свойств, *например*, которые увеличивают экспрессию генов, а также те, которые являются полностью синтетическими. Примеры 5'-UTR включают Хепорус или человеческий α -глобин или β -глобин (8278063; 9012219), человеческий цитохром b-245 полипептид и гидроксистероидную (17b) дегидрогеназу, а также вирус травления табака (US 8278063, 9012219). Также может применяться немедленно ранний ген 1 (IE1) CMV (US2014/0206753, WO2013/185069), последовательность GGGAUCCUACC (SEQ ID NO: 45) (WO2014/144196). В другом варианте осуществления 5'-UTR гена TOP представляет собой 5'-UTR гена TOP, в котором отсутствует мотив 5'-TOP (олигопиримидиновый участок) (*например*, WO/2015/101414, WO2015/101415, WO/2015/062738, WO2015/024667, WO2015/024667; может применяться элемент 5'UTR, полученный из гена рибосомного белка Large 32 (L32) (WO/2015/101414, WO2015/101415, WO/2015/062738), элемент 5'UTR, полученный из 5'UTR гена гидроксистероидной (17- β) дегидрогеназы 4 (HSD17B4) (WO2015/024667), или элемент 5'UTR, полученный из 5'UTR ATP5A1 (WO2015/024667). В некоторых вариантах осуществления вместо 5'-UTR применяется внутренний сайт посадки рибосомы (IRES).

В некоторых вариантах осуществления 5'-UTR по настоящему изобретению содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 36.

3' UTR представляет собой область мРНК, которая находится непосредственно ниже (3') стоп-кодона (кодона транскрипта мРНК, который сигнализирует об окончании трансляции). 3'-UTR не кодирует белок (является не кодирующей). Известно, что 3'-UTR природного или дикого типа имеют встроенные в них участки удлинения аденозинов и уридинов. Эти богатые AU сигнатуры в частности распространены в генах с высокой скоростью оборотов. Основываясь на особенностях их последовательностей и функциональных свойствах, богатые AU элементы (ARE) можно разделить на три класса (Chen et al, 1995): ARE класса I содержат несколько диспергированных копий мотива AUUUA в U-богатых областях. C-Мус и MyoD содержат ARE класса I. ARE класса II содержат два или больше количество перекрывающихся нонамера UUAUUUA(U/A)(U/A) (SEQ ID NO: 46). Молекулы, содержащие этот тип ARE, включают GM-CSF и TNF- α . ARE класса III менее четко определены. Эти богатые U области не содержат мотива AUUUA. c-Jun и Myogenin представляют собой два хорошо изученных примера этого класса.

Известно, что большинство белков, связывающихся с ARE, дестабилизируют матрицу, тогда как было зарегистрировано, что представители семейства ELAV, особенно HuR, повышают стабильность мРНК. HuR связывается с ARE всех трех классов. Конструирование сайтов связывания, специфичных для HuR, в 3'-UTR молекул нуклеиновых кислот приведет к связыванию HuR и, таким образом, стабилизации сигналов *in vivo*.

Введение, удаление или модификация богатых AU элементов (ARE) 3'-UTR могут применяться для модуляции стабильности нуклеиновых кислот (*например*, РНК) по настоящему изобретению. При конструировании конкретных нуклеиновых кислот можно ввести одну или более копий ARE, чтобы сделать нуклеиновые кислоты по настоящему раскрытию менее стабильными и, таким образом, сократить трансляцию и снизить продукцию полученного белка. Аналогичным образом, ARE можно идентифицировать и удалять, или мутировать для увеличения внутриклеточной стабильности и, таким образом, увеличения трансляции и продукции полученного в результате белка. Эксперименты по трансфекции можно проводить в соответствующих клеточных линиях с использованием нуклеиновых кислот по раскрытию, и продуцирование белка можно анализировать в различные моменты времени после трансфекции. Например, клетки можно трансфицировать различными молекулами ARE-инженерии и с помощью набора ELISA для соответствующего белка и анализируемого белка, продуцируемого через 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов и на 7-й дней после трансфекции.

3' UTR могут быть гетерологичными или синтетическими. Что касается 3'-UTR, то в данной области известны UTR-глобины, включая UTR β -глобина *Xenopus* и UTR β -глобина человека (8278063, 9012219, US2011/0086907). В данной области техники разработана и хорошо известна модифицированная конструкция β -глобина с повышенной стабильностью в некоторых типах клеток путем клонирования двух последовательных 3'-UTR β -глобина человека (US2012/0195936, WO2014/071963). Кроме того, в данной области техники также известны α 2-глобин, α 1-глобин, UTR и их мутанты (WO2015/101415, WO2015/024667). Другие 3' UTR, описанные в конструкциях мРНК в непатентной литературе, включают CYBA (Ferizi et al., 2015) и альбумин (Thess et al., 2015). Другие типовые 3' UTR включают гормон роста крупного рогатого скота или человека (дикого типа или модифицированный). (WO2013/185069, US2014/0206753, WO2014152774), последовательности β -глобина кролика и вируса гепатита В (HBV), 3'-UTR α -глобина и 3'-UTR вируса VEEV также известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления применяется последовательность UUUGAAUU (WO2014/144196). В некоторых вариантах осуществления применяют 3' UTR рибосомного белка человека и мыши. Другие примеры включают 3'UTR *gpr9*. (WO2015/101414), FIG4 (WO2015/101415), и человеческий альбумин 7 (WO2015/101415).

В некоторых вариантах осуществления 3'-UTR по настоящему изобретению содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 37.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что 5'-UTR, которые

являются гетерологичными или синтетическими, можно применять с любой желаемой последовательностью 3'-UTR. Например, гетерологичная 5'-UTR может применяться с синтетической 3'-UTR с гетерологичной 3'-UTR.

Последовательности, отличные от UTR, также можно применять в качестве областей или субобластей внутри нуклеиновой кислоты. Например, интроны или части последовательностей интронов могут быть включены в области нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Включение интронных последовательностей может увеличить продукцию белка, а также уровни нуклеиновых кислот.

Комбинации признаков могут быть включены во фланговые области и могут содержаться в других признаках. Например, ORF может быть фланкирована 5'-UTR, которая может содержать сильный сигнал инициации трансляции Kozak, и/или 3'-UTR, которая может включать последовательность олиго(dT) для шаблонного добавления поли-А-хвоста. 5'-UTR может содержать первый полинуклеотидный фрагмент и второй полинуклеотидный фрагмент из одного и того же и/или различных генов, например, 5'-UTR, описанные в публикации патентной заявки США № 2010/0293625, а также PCT/US2014/069155, включенных в данное описание посредством ссылки в полном объеме.

Следует понимать, что любая UTR из любого гена может быть включена в области нуклеиновой кислоты. Кроме того, можно применять множество UTR дикого типа любого известного гена. В объем настоящего изобретения также входит предоставление искусственных UTR, которые не являются вариантами областей дикого типа. Эти UTR или их части могут быть размещены в той же ориентации, что и в транскрипте, из которого они были выбраны, или могут быть изменены по ориентации или местоположению. Следовательно, 5'- или 3'-UTR могут быть инвертированы, укорочены, удлинены или объединены с одной или большим количеством других 5'-UTR или 3'-UTR. В контексте данного документа термин «измененный», относящийся к последовательности UTR, означает, что UTR каким-то образом изменена по отношению к эталонной последовательности. Например, 3'-UTR или 5'-UTR могут быть изменены относительно UTR дикого типа или нативной UTR путем изменения ориентации или положения, как указано выше, или могут быть изменены путем включения дополнительных нуклеотидов, делеции нуклеотидов, замены или транспозиции нуклеотидов. Любые из этих изменений, приводящие к «измененной» UTR (будь то 3' или 5'), представляют собой вариант UTR.

В некоторых вариантах осуществления можно применять двойную, тройную или четверную UTR, такую как 5'-UTR или 3'-UTR. В контексте данного документа термин «двойная» UTR представляет собой такую UTR, в которой две копии одной и той же UTR закодированы либо последовательно, либо по существу последовательно. Например, можно применять двойную 3'-UTR бета-глобина, как описано в публикации патента США 2010/0129877, содержание которой в полном объеме включено в данное описание посредством ссылки.

Также в объем настоящего изобретения входит наличие профилированных UTR. В контексте данного документа термин «профилированные UTR» представляет собой такие UTR, которые отражают повторяющийся или чередующийся профиль, такой как АВАВАВ, или ААВВААВВААВВ, или АВСАВСАВС, или их варианты, повторяющиеся один, два или более 3 раз. В этих профилях каждая буква А, В или С представляет разные UTR на уровне нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления фланкирующие области выбирают из семейства транскриптов, белки которых имеют общую функцию, структуру, признак или свойство. Например, представляющие интерес полипептиды могут принадлежать к семейству белков, которые экспрессируются в конкретной клетке, ткани или в какой-то момент развития. UTR любого из этих генов можно заменить на любую другую UTR того же или другого семейства белков для создания нового полинуклеотида. В контексте данного документа термин «семейство белков» применяется в самом широком смысле для обозначения группы из двух или большего количества представляющих интерес полипептидов, которые имеют по меньшей мере одну общую функцию, структуру, признак, локализацию, происхождение или профиль экспрессии.

Нетранслируемая область может также включать элементы энхансера трансляции (ТЕЕ). В качестве неограничивающего примера, ТЕЕ может включать те элементы, которые описаны в заявке США № 2009/0226470, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки, и те, которые известны в данной области техники.

Транскрипция in vitro для генерации РНК

кДНК, кодирующая описанные в данном документе полинуклеотиды, может быть транскрибирована с помощью системы транскрипции *in vitro* (IVT). Транскрипция РНК *in vitro* известна в данной области техники и описана в международной публикации WO 2014/152027, которая в полном объеме включена в данное описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления РНК по настоящему изобретению получают в соответствии с любым одним или большим количеством способов, описанных в публикациях WO 2018/053209 и WO 2019/036682, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления РНК-транскрипт создается с применением неамплифицированной линеаризованной ДНК-матрицы в реакции транскрипции *in vitro* для получения РНК-транскрипта. В некоторых вариантах осуществления ДНК-матрица представляет собой выделенную ДНК. В некоторых вариантах осуществления ДНК-матрица представляет собой кДНК. В некоторых вариантах осуществления кДНК образована путем обратной транскрипции полинуклеотида РНК, например, помимо прочего, мРНК коронавируса. В некоторых вариантах осуществления клетки, *например*, бактериальные клетки, *например*, *E. coli*, *например*, клетки DH-1, трансфицируют матрицей плазмидной ДНК. В некоторых вариантах осуществления трансфицированные клетки культивируют для репликации плазмидной ДНК, которую затем выделяют и очищают. В некоторых вариантах осуществления ДНК-матрица включает промотор РНК-

полимеразы, *например*, промотор T7, расположенный на 5'-конце и функционально связанный с представляющим интерес геном.

В некоторых вариантах осуществления матрица транскрипции *in vitro* кодирует 5'-нетранслируемую область (UTR), содержит открытую рамку считывания и кодирует 3'-UTR и поли(А)-хвост. Конкретный состав последовательности нуклеиновой кислоты и длина матрицы транскрипции *in vitro* будут зависеть от мРНК, кодируемой матрицей.

«5'-нетранслируемая область» (UTR) относится к области мРНК, которая находится непосредственно выше (*т.е.* 5') от стартового кодона (*т.е.* первого кодона транскрипта мРНК, транслируемого рибосомой), который не кодирует полипептид. При создании транскриптов РНК, 5'-UTR может содержать промоторную последовательность. Такие промоторные последовательности известны в данной области техники. Следует понимать, что такие промоторные последовательности не будут присутствовать в вакцине по настоящему изобретению.

«3'-нетранслируемая область» (UTR) относится к области мРНК, которая находится непосредственно ниже (*т.е.* 3') от стоп-кодона (*т.е.* кодона транскрипта мРНК, сигнализирующего об окончании трансляции), который не кодирует полипептид.

«Открытая рамка считывания» представляет собой непрерывный участок ДНК, начинающийся со стартового кодона (*например*, метионин (ATG)) и заканчивающийся стоп-кодом (*например*, TAA, TAG или TGA) и кодирует полипептид.

«Поли(А)-хвост» представляет собой область мРНК, расположенную ниже, *например*, непосредственно ниже (*т.е.* 3'), от 3'-UTR, которая содержит множество последовательных аденозинмонофосфатов. Поли(А)-хвост может содержать от 10 до 300 аденозинмонофосфатов. Например, поли(А)-хвост может содержать 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 аденозинмонофосфатов. В некоторых вариантах осуществления поли(А)-хвост содержит от 50 до 250 аденозинмонофосфатов. В соответствующих биологических условиях (*например*, в клетках, *in vivo*) поли(А)-хвост защищает мРНК от ферментативной деградации, *например*, в цитоплазме, и способствует терминации транскрипции. и/или экспорту мРНК из ядра и трансляции.

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота включает от 200 до 3000 нуклеотидов. Например, нуклеиновая кислота может включать от 200 до 500, от 200 до 1000, от 200 до 1500, от 200 до 3000, от 500 до 1000, от 500 до 1500, от 500 до 2000, от 500 до 3000, от 1000 до 1500, от 1000 до 2000, от 1000 до 3000, от 1500 до 3000 или от 2000 до 3000 нуклеотидов).

Система транскрипции *in vitro* обычно включает транскрипционный буфер, нуклеотидтрифосфаты (NTP), ингибитор РНКазы и полимеразу.

NTP могут быть изготовлены на месте, могут быть выбраны у поставщика или могут быть синтезированы, как описано в данном документе. NTP могут быть выбраны из описанных в данном документе, но не ограничиваются ими, включая природные и неприродные (модифицированные) NTP.

В способе по настоящему изобретению можно применять любое количество РНК-полимераз или их вариантов. Полимераза может быть выбрана из, помимо прочего, фаговой РНК-полимеразы, *например*, РНК-полимеразы Т7, РНК-полимеразы Т3, РНК-полимеразы SP6, и/или из мутантных полимераз, таких как, помимо прочего, полимеразы, способные включать модифицированные нуклеиновые кислоты и/или модифицированные нуклеотиды, включая химически модифицированные нуклеиновые кислоты и/или нуклеотиды. Некоторые варианты осуществления исключают применение ДНКазы.

В некоторых вариантах осуществления транскрипт РНК кэпируется ферментативным кэпированием. В некоторых вариантах осуществления РНК содержит 5'-концевой кэп, например, 7mG(5')ppp(5')NlmpNp.

Химический синтез

Твердофазный химический синтез. Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению могут быть получены полностью или частично с помощью твердофазных технологий. Твердофазный химический синтез нуклеиновых кислот представляет собой автоматизированный способ, при котором молекулы иммобилизуются на твердой подложке и поэтапно синтезируются в растворе реагентов. Твердофазный синтез является пригодным для сайт-специфического введения химических модификаций в последовательности нуклеиновых кислот.

Жидкофазный химический синтез. Синтез нуклеиновых кислот по настоящему изобретению путем последовательного добавления мономерных строительных блоков можно проводить в жидкой фазе.

Комбинация синтетических способов. Синтетические способы, рассмотренные выше, имеют свои преимущества и ограничения. Для преодоления существующих ограничений были предприняты попытки объединить эти способы. Такие комбинации указанных способов не выходят за рамки объема настоящего изобретения. Применение твердофазного или жидкофазного химического синтеза в комбинации с ферментативным лигированием обеспечивает эффективный способ получения длинноцепочечных нуклеиновых кислот, которые нельзя получить только химическим синтезом.

Лигирование областей или субобластей нуклеиновой кислоты

Также можно применять сборку нуклеиновых кислот лигазой. ДНК- или РНК-лигазы способствуют межмолекулярному лигированию 5'- и 3'-концов полинуклеотидных цепей посредством образования фосфодиэфирной связи. Нуклеиновые кислоты, такие как химерные полинуклеотиды и/или кольцевые нуклеиновые кислоты могут быть получены лигированием одной или большего количества областей или субобластей. Фрагменты ДНК могут быть соединены катализируемой лигазой реакцией для создания рекомбинантной ДНК с различными функциями. Два олигодезоксинуклеотида, один с 5'-фосфорильной группой, а другой со свободной 3'-гидроксильной группой, служат субстратами для ДНК-лигазы.

Очистка

Очистка нуклеиновых кислот, описанных в данном документе, может включать,

помимо прочего, очистку нуклеиновых кислот, обеспечение качества и контроль качества. Очистку можно проводить способами, известными в данной области техники, такими как, помимо прочего, гранулы AGENCOURT® (Beckman Coulter Genomics, Дэнверс, штат Массачусетс), гранулы поли-Т, зонды захвата олиго-Т LNATM (EXIQON® Inc, Vedbaek, Дания) или способы очистки на основе HPLC, такие как, помимо прочего, HPLC с сильным анионообменом, HPLC со слабым анионообменом, HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC) и HPLC гидрофобного взаимодействия (HIC-HPLC). Термин «очищенный» в контексте нуклеиновой кислоты, например, «очищенная нуклеиновая кислота», относится к нуклеиновой кислоте, которая отделена по меньшей мере от одного контаминанта. «Контаминант» представляет собой любое вещество, которое делает другое непригодным, нечистым или неполноценным. Таким образом, очищенная нуклеиновая кислота (*например*, ДНК и РНК) присутствует в форме или состоянии, отличном от того, в котором она встречается в природе, или в форме или состоянии, отличном от того, которое существовало до того, как было подвергнуто обработке или способу очистки.

Гарантия качества и/или проверка контроля качества может проводиться с помощью таких способов, как, помимо прочего, гель-электрофорез, UV-поглощение или аналитическая HPLC.

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые кислоты могут быть секвенированы способами, включая, помимо прочего, PCR с обратной транскриптазой.

Количественная оценка

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению могут быть количественно определены в экзосомах или получены из одной или большего количества жидкостей организма. Жидкости организма включают периферическую кровь, сыворотку, плазму, асцитическую жидкость, мочу, спинномозговую жидкость (CSF), мокроту, слюну, костный мозг, синовиальную жидкость, водянистую влагу, амниотическую жидкость, серу, грудное молоко, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, сперму, секрет предстательной железы, жидкость Купера или предэякуляторную жидкость, пот, фекалии, волосы, слезы, кистозную жидкость, плевральную и перитонеальную жидкости, перикардальную жидкость, лимфу, хилус, желчь, интерстициальную жидкость, менструальную жидкость, гной, кожное сало, рвотные массы, вагинальные выделения, секрет слизистой оболочки, каловые воды, панкреатический сок, лаважные жидкости из полостей пазух, бронхолегочные аспираты, жидкость из полости blastocle и пуповинную кровь. В альтернативном варианте экзосомы могут быть извлечены из органа, выбранного из группы, состоящей из легкого, сердца, поджелудочной железы, желудка, кишечника, мочевого пузыря, почки, яичника, яичка, кожи, толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, головного мозга, пищевода, печени и плаценты.

Анализы могут быть выполнены с применением зондов, специфичных для конструкции, цитометрии, qRT-PCR, PCR в реальном времени, PCR, проточной цитометрии, электрофореза, масс-спектрометрии или их комбинации, в то время как

экзосомы могут быть выделены с помощью иммуногистохимических методов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Экзосомы также могут быть выделены с помощью эксклюзионной хроматографии, центрифугирования в градиенте плотности, дифференциального центрифугирования, наномембранной ультрафильтрации, захвата иммуноабсорбентом, аффинной очистки, микрожидкостного разделения или их комбинаций.

Эти способы дают исследователю возможность контролировать в режиме реального времени уровень оставшихся или доставленных нуклеиновых кислот. Это возможно, поскольку нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению в некоторых вариантах осуществления отличаются от эндогенных форм из-за структурных или химических модификаций.

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может быть определена количественно с помощью таких способов, как, помимо прочего, спектроскопия в ультрафиолетовом и видимом диапазонах (UV/Vis). Неограничивающий пример спектрометра UV/Vis представляет собой спектрометр NANODROP® (ThermoFisher, Волтем, штат Массачусетс). Количественно оцененная нуклеиновая кислота может быть проанализирована, чтобы определить, может ли указанная нуклеиновая кислота иметь надлежащий размер, и проверить, не произошло ли деградации нуклеиновой кислоты. Деградацию нуклеиновой кислоты можно проверить с помощью таких способов, как, помимо прочего, электрофорез в агарозном геле, способы очистки на основе HPLC, такие как, помимо прочего, HPLC с сильным анионообменом, HPLC со слабым анионообменом, HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC) и HPLC гидрофобного взаимодействия (HIC-HPLC), жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LCMS), капиллярного электрофореза (CE) и капиллярного гель-электрофореза (CGE).

Липидные наночастицы (LNP)

В некоторых вариантах осуществления РНК (*например*, мРНК) согласно настоящему изобретению составлена в виде липидной наночастицы (LNP). Липидные наночастицы обычно содержат ионизируемые катионные липидные, некатионные липидные, стероидные и липидные компоненты PEG вместе с представляющей интерес нагрузкой нуклеиновой кислоты. Липидные наночастицы по настоящему изобретению могут быть получены с применением компонентов, композиций и способов, широко известных в данной области техники, см., например, публикации PCT/US2016/052352; PCT/US2016/068300; PCT/US2017/037551; PCT/US2015/027400; PCT/US2016/047406; PCT/US2016000129; PCT/US2016/014280; PCT/US2016/014280; PCT/US2017/038426; PCT/US2014/027077; PCT/US2014/055394; PCT/US2016/52117; PCT/US2012/069610; PCT/US2017/027492; PCT/US2016/059575 а также PCT/US2016/069491, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Вакцины по настоящему изобретению, как правило, составляют в виде липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит по

меньшей мере один ионизируемый катионный липид, по меньшей мере один неcatiонный липид, по меньшей мере один стерол, и/или по меньшей мере один модифицированный полиэтиленгликолем (PEG) липид.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида. Например, липидная наночастица может содержать 20-50 мол.%, 20-40 мол.%, 20-30 мол.%, 30-60 мол.%, 30-50 мол.%, 30-40 мол.%, 40-60 мол.%, 40-50 мол.% или 50-60 мол.% ионизируемого катионного липида. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 20 мол.%, 30 мол.%, 40 мол.%, 50 мол.% или 60 мол.% ионизируемого катионного липида.

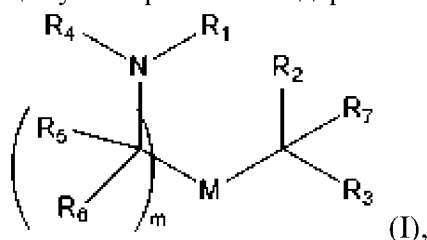
В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 5-25 мол.% ионизируемого неcatiонного липида. Например, липидная наночастица может содержать 5-20 мол.%, 5-15 мол.%, 5-10 мол.%, 10-25 мол.%, 10-20 мол.%, 10-25 мол.%, 15-25 мол.%, 15-20 мол.% или 20-25 мол.% неcatiонного липида. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 5 мол.%, 10 мол.%, 15 мол.%, 20 мол.% или 25 мол.% неcatiонных липидов.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 25-55 мол.% стерола. Например, липидная наночастица может иметь содержать 25-50 мол.%, 25-45 мол.%, 25-40 мол.%, 25-35 мол.%, 25-30 мол.%, 30-55 мол.%, 30-50 мол.%, 30-45 мол.%, 30-40 мол.%, 30-35 мол.%, 35-55 мол.%, 35-50 мол.%, 35-45 мол.%, 35-40 мол.%, 40-55 мол.%, 40-50 мол.%, 40-45 мол.%, 45-55 мол.%, 45-50 мол.% или 50-55 мол.% стерола. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 25 мол.%, 30 мол.%, 35 мол.%, 40 мол.%, 45 мол.%, 50 мол.% или 55 мол.% стерола.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида. Например, липидная наночастица может содержать 0,5-10 мол.%, 0,5-5 мол.%, 1-15 мол.%, 1-10 мол.%, 1-5 мол.%, 2-15 мол.%, 2-10 мол.%, 2-5 мол.%, 5-15 мол.%, 5-10 мол.% или 10-15 мол.%. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 0,5 мол.%, 1 мол.%, 2 мол.%, 3 мол.%, 4 мол.%, 5 мол.%, 6 мол.%, 7 мол.%, 8 мол.%, 9 мол.%, 10 мол.%, 11 мол.%, 12 мол.%, 13 мол.%, 14 мол.% или 15 мол.% PEG-модифицированного липида.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 20-60 мол.% ионизируемых катионного липида, 5-25 мол.% неcatiонного липида, 25-55 мол.% стерола и 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида.

В некоторых вариантах реализации ионизируемый катионный липид согласно настоящему изобретению содержит соединение Формулы (I):



или его соль или изомер, где:

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$, и $-R''M'R'$;

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$ и $-R^*OR''$, или R_2 и R_3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$,

$-CHQR$, $-CQ(R)_2$, и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из карбоцикла, гетероцикла, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, and $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, и каждый n независимо выбирают из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$,

$-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, $-OR$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$ и H;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила и C_{3-14} алкенила;

каждый R^* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо представляет собой C_{3-6} карбоцикл;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбрано из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13.

В некоторых вариантах осуществления поднабор соединений формулы (I) включает соединения, в которых, если R_4 представляет собой $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$ или $-CQ(R)_2$, тогда (i) Q не является $-N(R)_2$, если n равно 1, 2, 3, 4 или 5, или (ii) Q не является 5, 6 или 7-членным гетероциклоалкилом, если n равно 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления другой поднабор соединений формулы (I)

включает соединения, в которых

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$, и $-R''M'R'$;

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$ и $-R^*OR''$, или R_2 и R_3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбирают из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, имеющего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, и 5-14-членного гетероциклоалкила, имеющего один или большее количество гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенных одним или большим количеством заместителей, выбранных из оксо ($=O$), OH, amino, моно- или диалкиламино, и C_{1-3} алкила, и каждый n независимо выбран из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, $-OR$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$ и H;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила, C_{3-14} алкенила;

каждый R^* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо представляет собой C_{3-6} карбоцикл;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбран из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их солей или изомеров.

В некоторых вариантах осуществления другой поднабор соединений формулы (I) включает соединения, в которых

R_1 выбран из группы, состоящей из C_{5-30} алкила, C_{5-20} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$, и $-R''M'R'$;

R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила, C_{2-14} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$ и $-R^*OR''$, или R_2 и R_3 , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбирают из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, и незамещенного C_{1-6} алкила, где Q выбран из C_{3-6} карбоцикла, 5-14-членного гетероцикла, имеющего один или большее количество гетероатомов, выбранных из N, O и S, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$ и $-C(=NR_9)N(R)_2$, и каждый n независимо выбран из 1, 2, 3, 4 и 5; и когда Q представляет собой 5-14-членный гетероцикл и (i) R_4 представляет собой $-(CH_2)_nQ$, где n равно 1 или 2, или (ii) R_4 представляет собой $-(CH_2)_nCHQR$, где n равно 1, или (iii) R_4 представляет собой $-CHQR$ и $-CQ(R)_2$, тогда Q представляет собой либо 5-14-членный гетероарил, либо 8-14-членный гетероциклоалкил;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

R_8 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

R_9 выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, $-OR$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} алкенила, C_{3-6} карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила, C_{2-18} алкенила, $-R^*YR''$, $-YR''$ и H;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила, C_{3-14} алкенила;

каждый R^* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{2-12} алкенила;

каждый Y независимо представляет собой C₃₋₆ карбоцикл;
 каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и
 m выбран из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,
 или их солей или изомеров.

В некоторых вариантах осуществления другой поднабор соединений формулы (I) включает соединения, в которых

R₁ выбран из группы, состоящей из C₅₋₃₀ алкила, C₅₋₂₀ алкенила, -R*YR'', -YR'', и -R''M'R';

R₂ и R₃ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₁₄ алкила, C₂₋₁₄ алкенила, -R*YR'', -YR'' и -R*OR'', или R₂ и R₃, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R₄ выбирают из группы, состоящей из C₃₋₆ карбоцикла, -(CH₂)_nQ, -(CH₂)_nCHQR, -CHQR, -CQ(R)₂, и незамещенного C₁₋₆ алкила, где Q выбран из C₃₋₆ карбоцикла, 5-14-членного гетероарила, имеющего один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, -OR, -O(CH₂)_nN(R)₂, -C(O)OR, -OC(O)R, -CX₃, -CX₂H, -CXH₂, -CN, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(S)N(R)₂, -CRN(R)₂C(O)OR, -N(R)R₈, -O(CH₂)_nOR, -N(R)C(=NR₉)N(R)₂, -N(R)C(=CHR₉)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -N(OR)C(O)R, -N(OR)S(O)₂R, -N(OR)C(O)OR, -N(OR)C(O)N(R)₂, -N(OR)C(S)N(R)₂, -N(OR)C(=NR₉)N(R)₂, -N(OR)C(=CHR₉)N(R)₂, -C(=NR₉)R, -C(O)N(R)OR, и -C(=NR₉)N(R)₂, и каждый n независимо выбран из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R₅ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

каждый R₆ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -S(O)₂-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R₇ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

R₈ выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ карбоцикла и гетероцикла;

R₉ выбран из группы, состоящей из H, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, -OR, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, C₂₋₆ алкенила, C₃₋₆ карбоцикла и гетероцикла;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₈ алкила и C₂₋₁₈ алкенила,

-R*YR'', -YR'', и H;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C₃₋₁₄ алкила, C₃₋₁₄ алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₂ алкила и C₂₋₁₂ алкенила;

каждый Y независимо представляет собой C₃₋₆ карбоцикл;
 каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и
 m выбран из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,
 или их солей или изомеров.

В некоторых вариантах осуществления другой поднабор соединений формулы (I) включает соединения, в которых

R₁ выбран из группы, состоящей из C₅₋₃₀ алкила, C₅₋₂₀ алкенила, -R*YR'', -YR'', и -R''M'R';

R₂ и R₃ независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₂₋₁₄ алкила, C₂₋₁₄ алкенила, -R*YR'', -YR'' и -R*OR'', или R₂ и R₃, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или карбоцикл;

R₄ представляют собой -(CH₂)_nQ или -(CH₂)_nCHQR, где Q представляет собой -N(R)₂, и n выбран из 3, 4 и 5;

каждый R₅ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

каждый R₆ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -S(O)₂-, -S-S-, арильной группы и гетероарильной группы;

R₇ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₈ алкила и C₂₋₁₈ алкенила,

-R*YR'', -YR'', и H;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C₃₋₁₄ алкила, C₃₋₁₄ алкенила;

каждый R* независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₂ алкила и C₁₋₁₂ алкенила;

каждый Y независимо представляет собой C₃₋₆ карбоцикл;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и
 m выбран из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,
 или их солей или изомеров.

В некоторых вариантах осуществления другой поднабор соединений формулы (I) включает соединения, в которых

R₁ выбран из группы, состоящей из C₅₋₃₀ алкила, C₅₋₂₀ алкенила, -R*YR'', -YR'', и -R''M'R';

R₂ и R₃ независимо выбраны из группы, состоящей из C₁₋₁₄ алкила, C₂₋₁₄ алкенила, -R*YR'', -YR'' и -R*OR'', или R₂ и R₃, вместе с атомом, к которому они присоединены,

образуют гетероцикл или карбоцикл;

R_4 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, и $-CQ(R)_2$, где Q представляет собой $-N(R)_2$, и n выбран из 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый R_5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R_6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

M и M' независимо выбраны из $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, арильной группы и гетероарильной группы;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила и H;

каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-18} алкила и C_{2-18} алкенила,

$-R^*YR''$, $-YR''$, и H;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-14} алкила, C_{3-14} алкенила;

каждый R^* независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} алкила и C_{1-12} алкенила;

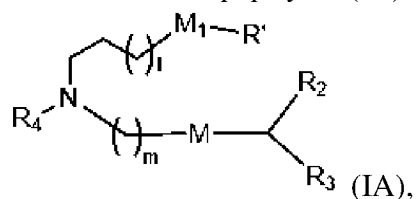
каждый Y независимо представляет собой C_{3-6} карбоцикл;

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br и I; и

m выбран из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13,

или их солей или изомеров.

В некоторых вариантах осуществления поднабор соединений формулы (I) включает соединения формулы (IA):

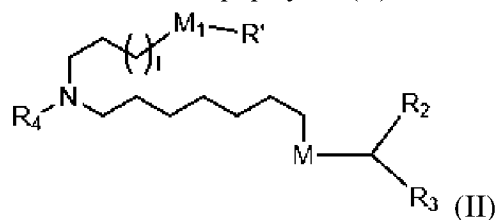


или его соль или стереоизомер, где l выбран из 1, 2, 3, 4 и 5; m выбран из 5, 6, 7, 8 и 9; M_1 представляет собой связь или M' ; R_4 представляет собой незамещенный C_{1-3} алкил или $-(CH_2)_nQ$, в котором Q представляет собой OH, $-NHC(S)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$,

$-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, гетероарил или гетероциклоалкил; M и M' независимо выбраны из $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')$, $-P(O)(OR')O-$, $-S-S-$, арильной группы и гетероарильной группы; и R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

В некоторых вариантах осуществления поднабор соединений формулы (I)

включает соединения формулы (II):

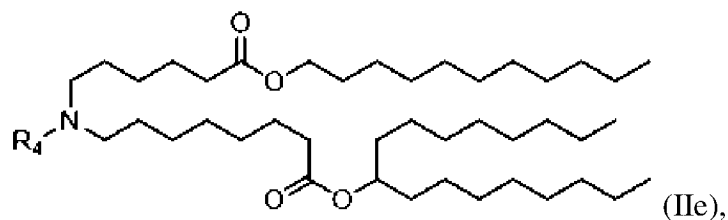
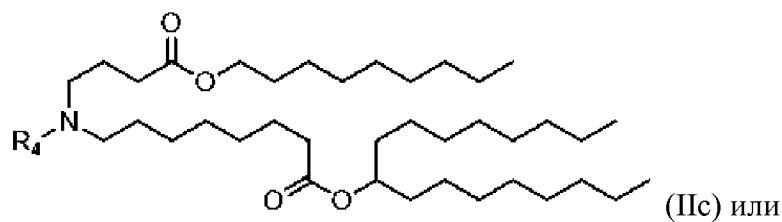
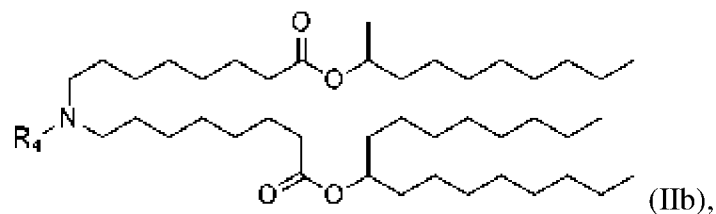
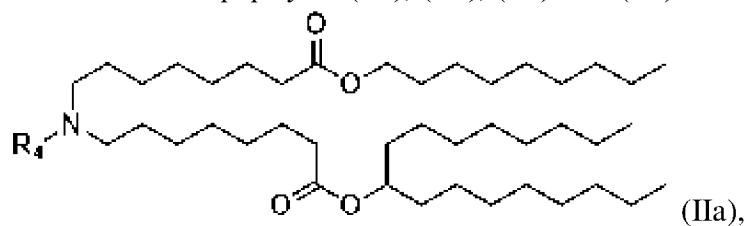


или его соль или изомер, где l выбран из 1, 2, 3, 4 и 5; M_1 представляет собой связь или M' ; R_4 представляет собой незамещенный C_{1-3} алкил или $-(CH_2)_nQ$, где n равно 2, 3 или 4, и Q представляет собой OH , $-NHC(S)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$,

$-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, гетероарил или гетероциклоалкил; M и M' независимо друг от друга выбраны из $C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')$,

$-P(O)(OR')O-$, $-S-S-$, арильной группы и гетероарильной группы; и R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из H , C_{1-14} алкила и C_{2-14} алкенила.

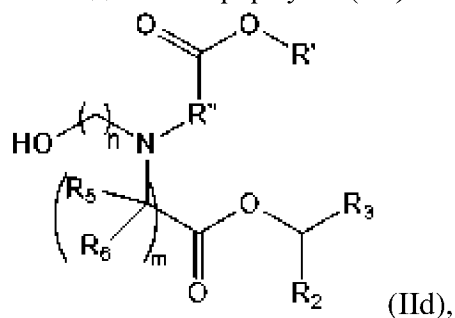
В некоторых вариантах осуществления подбор соединений формулы (I) включает соединения формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (Iie):



или его соль или изомер, где R_4 соответствует описанию, представленному в данном документе.

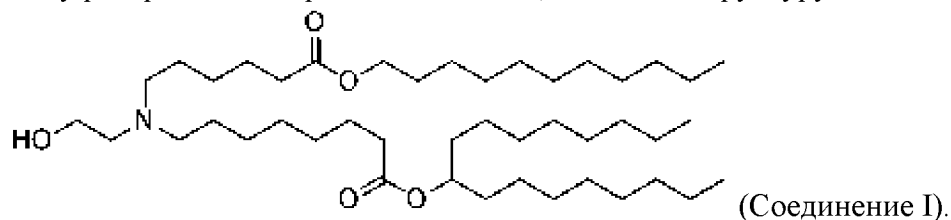
В некоторых вариантах осуществления подбор соединений формулы (I)

включает соединения формулы (II_d):

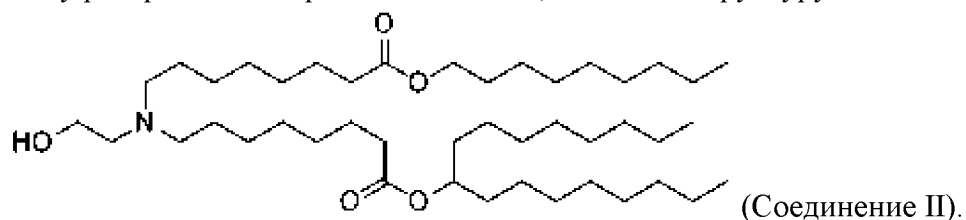


или их соль или изомер, где n равно 2, 3 или 4; и m , R' , R'' и R_2 - R_6 соответствует описанию, представленному в данном документе. Например, каждый из R_2 и R_3 может быть независимо выбран из группы, состоящей из C_{5-14} алкила и C_{5-14} алкенила.

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый катионный липид по настоящему раскрытию содержит соединение, имеющее структуру:



В некоторых вариантах осуществления ионизируемый катионный липид по настоящему раскрытию содержит соединение, имеющее структуру:



В некоторых вариантах осуществления некаатионный липид согласно настоящему раскрытию включает 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DOPE), 1,2-дилинолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DLPC), 1,2-димиристоил-sn-глицерофосфохолин (DMPC), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DOPC), 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DPPC), 1,2-диундеканоил-sn-глицеро-фосфохолин (DUPC), 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (POPC), 1,2-ди-О-октадеценил-sn-глицеро-3-фосфохолин (18:0 Diether PC), 1-олеоил-2-холестерилгемисукциноил-sn-глицеро-3-фосфохолин (OChemPC), 1-гексадецил-sn-глицеро-3-фосфохолин (C16 Lyso PC), 1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, 1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолин, 1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфохолин, 1,2-дифитаноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (ME 16.0 PE), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, 1,2-дилинолеил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, 1,2-дилиноленоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, 1,2-диарахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, 1,2-дидокозагексаеноил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфо-рац-(1-глицерин) натриевая соль (DOPG),

сфингомиелин и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления PEG-модифицированный липид по настоящему изобретению содержит PEG-модифицированный фосфатидилэтаноламин, PEG-модифицированную фосфатидную кислоту, PEG-модифицированный церамид, PEG-модифицированный фосфатный диалкиламин, PEG-модифицированный диацилглицерин, PEG-модифицированный диалкилглицерин и их смеси. В некоторых вариантах осуществления PEG-модифицированный липид представляет собой DMG-PEG, PEG-с-DOMG (также называемый PEG-DOMG), PEG-DSG и/или PEG-DPG.

В некоторых вариантах осуществления стерин по настоящему изобретению включает холестерин, фекостерин, ситостерин, эргостерин, кампестерин, стигмастерин, брассикастерин, томатидин, урсоловую кислоту, альфа-токоферол и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению содержит ионизируемый катионный липид Соединения 1, при этом некаатионный липид представляет собой DSPC, структурный липид представляет собой холестерин, а PEG липид представляет собой DMG-PEG.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 45-55 мольных процентов (мол.%) ионизируемого катионного липида. Например, липидная наночастица может содержать 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 или 55 мол.% ионизируемого катионного липида.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 5-15 мол.% DSPC. Например, липидная наночастица может содержать 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мол.% DSPC.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 35-40 мол.% холестерина. Например, липидная наночастица может содержать 35, 36, 37, 38, 39 или 40 мол.% холестерина.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 1-2 мол.% DMG-PEG. Например, липидная наночастица может содержать 1, 1,5 или 2 мол.% DMG-PEG.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит 50 мол.% ионизируемого катионного липида, 10 мол.% DSPC, 38,5 мол.% холестерина и 1,5 мол.% DMG-PEG.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет соотношение N:P от около 2:1 до около 30:1.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет соотношение N:P около 6:1.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет соотношение N:P около 3:1.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет соотношение масс./масс. ионизируемого катионного липидного компонента к РНК, составляющее от около 10:1 до около 100:1.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет соотношение масс./масс. ионизируемого катионного липидного компонента к РНК, составляющее около 20:1.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет соотношение масс./масс. ионизируемого катионного липидного компонента к РНК, составляющее около 10:1.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет средний диаметр от около 50 нм до около 150 нм.

В некоторых вариантах осуществления LNP по настоящему изобретению имеет средний диаметр от около 70 нм до около 120 нм.

Поливалентные вакцины

Композиции, представленные в данном документе, могут включать РНК или множество РНК, кодирующих два или большее количество антигенов одного или разных видов. В некоторых вариантах осуществления композиция включает РНК или множество РНК, кодирующих два или большее количество антигенов коронавируса. В некоторых вариантах осуществления РНК может кодировать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или большее количество антигенов коронавируса.

В некоторых вариантах осуществления две или большее количество различных РНК (*например*, мРНК), кодирующих антигены, могут быть включены в состав одной и той же липидной наночастицы. В других вариантах осуществления два или большее количество различных РНК, кодирующих антигены, могут быть включены в состав отдельных липидных наночастиц (каждая РНК включена в состав одной липидной наночастицы). Затем липидные наночастицы могут быть объединены и введены в виде одной вакцинной композиции (*например*, содержащей множество РНК, кодирующих множество антигенов) или могут быть введены отдельно.

Комбинированные вакцины

Композиции, представленные в данном документе, могут включать РНК или множество РНК, кодирующих два или большее количество антигены одного и того же или разных вирусных штаммов. В настоящем изобретении также предлагаются комбинированные вакцины, которые включают РНК, кодирующую один или большее количество коронавирусов, и один или большее количество антигенов другого организма. Таким образом, вакцины по настоящему изобретению могут представлять собой комбинированные вакцины, нацеленные на один или большее количество антигенов одного и того же штамма/вида, или один или большее количество антигенов различных штаммов/видов, *например*, антигены, которые индуцируют иммунитет к организмам, обнаруженным в тех же географических районах, где высок риск заражения коронавирусом, или к организмам, воздействию которых человек, вероятно, подвергнется при контакте с коронавирусом.

Фармацевтические составы

В настоящем изобретении предлагаются композиции (*например*, фармацевтические

композиции), способы, наборы и реагенты для профилактики или лечения коронавируса, например, у людей и других млекопитающих. Представленные в данном документе композиции можно применять в качестве терапевтических или профилактических агентов. Их можно применять в медицинской практике для профилактики и/или лечения коронавирусной инфекции.

В некоторых вариантах осуществления вакцина против коронавируса, содержащая РНК, как описано в данном документе, может быть введена субъекту (*например*, субъекту-млекопитающему, такому как субъект-человек), и полинуклеотиды РНК транслируются *in vivo* с образованием антигенного полипептида (антиген).

«Эффективное количество» композиции (*например*, содержащей РНК) основано, по меньшей мере частично, на ткани-мишени, типе клетки-мишени, способе введения, физических характеристиках РНК (*например*, длине, нуклеотидном составе, и/или количестве модифицированных нуклеозидов), других компонентах вакцины и других детерминантах, таких как возраст, масса тела, рост, пол и общее состояние здоровья субъекта. Как правило, эффективное количество композиции обеспечивает индуцированный или усиленный иммунный ответ в зависимости от продукции антигена в клетках субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество композиции, содержащей полинуклеотиды РНК, имеющие по меньшей мере одну химическую модификацию, является более эффективным, чем композиции, содержащей соответствующий немодифицированный полинуклеотид, кодирующий тот же антиген или пептидный антиген. Повышенная продукция антигена может быть продемонстрирована повышенной трансфекцией клеток (процент клеток, трансфицированных РНК-вакциной), повышенной трансляцией и/или экспрессией белка из полинуклеотида, пониженной деградацией нуклеиновых кислот (что продемонстрировано, например, увеличенной продолжительностью трансляции белка из модифицированного полинуклеотида) или измененным антигенспецифическим иммунным ответом клетки-хозяина.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, делаая композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*. «Фармацевтически приемлемый носитель» после введения субъекту или на него не вызывает нежелательных физиологических эффектов. Носитель в фармацевтической композиции должен быть «приемлемым» также в том смысле, что он совместим с активным ингредиентом и может быть способен его стабилизировать. Для доставки активного агента, в качестве фармацевтических носителей, можно применять один или большее количество солюбилизирующих агентов. Примеры фармацевтически приемлемого носителя включают, помимо прочего, биосовместимые носители, адъюванты, добавки и разбавители для получения композиции, пригодной для применения в качестве лекарственной формы. Примеры других носителей включают коллоидный оксид кремния, стеарат магния, целлюлозу и лаурилсульфат натрия. Дополнительные пригодные фармацевтические носители и разбавители, а также

фармацевтические требования для их применения описаны в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences.

В некоторых вариантах осуществления композиции (содержащие полинуклеотиды и кодируемые ими полипептиды) в соответствии с настоящим изобретением могут применяться для лечения или профилактики коронавирусной инфекции. Композицию можно вводить с профилактической или терапевтической целью как часть схемы активной иммунизации здоровым людям или на ранней стадии инфекции во время инкубационного периода или во время фазы активной инфекции после появления симптомов. В некоторых вариантах осуществления количество РНК, вводимое в клетку, ткань или субъекту, может представлять собой количество, эффективное для иммунопрофилактики.

Композицию можно вводить с другими профилактическими или терапевтическими соединениями. В качестве неограничивающего примера профилактическое или терапевтическое соединение может представлять собой адъювант или бустер. В контексте данного документа термин «бустер» в отношении к профилактической композиции, такой как вакцина, относится к дополнительному введению профилактической композиции (вакцины). Бустерная доза (или бустер-вакцина) может быть введена после предшествующего введения профилактической композиции. Время введения между первоначальным введением профилактического состава и введением бустер-вакцины может составлять, помимо прочего, 1 минуту, 2 минуты, 3 минуты, 4 минуты, 5 минут, 6 минут, 7 минут, 8 минут, 9 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 1 день, 36 часов, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделя, 10 дней, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 18 месяцев, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет, 18 лет, 19 лет, 20 лет, 25 лет, 30 лет, 35 лет, 40 лет, 45 лет, 50 лет, 55 лет, 60 лет, 65 лет, 70 лет, 75 лет, 80 лет, 85 лет, 90 лет, 95 лет или более 99 лет. В типовых вариантах осуществления время введения между первоначальным введением профилактической композиции и бустер-вакциной может составлять, помимо прочего, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев или 1 год.

В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить внутримышечно, интраназально или внутрикожно аналогично введению инактивированных вакцин, известных в данной области техники.

Композицию можно использовать в различных условиях в зависимости от распространенности инфекции или степени или уровня неудовлетворенных медицинских потребностей. В качестве неограничивающего примера можно использовать РНК-вакцины для лечения и/или предотвращения различных инфекционных заболеваний. РНК-вакцины обладают превосходными свойствами, поскольку они индуцируют продукцию гораздо более высоких титров антител, лучше нейтрализуют иммунитет, вызывают более стойкие

иммунные реакции, и/или дают ответы раньше, чем коммерчески доступные вакцины.

В настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие РНК и/или комплексы необязательно в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

РНК может быть приготовлена или введена отдельно или в сочетании с одним или большим количеством других компонентов. Например, иммунизирующая композиция может содержать другие компоненты, включая, помимо прочего, адъюванты.

В некоторых вариантах осуществления иммунизирующая композиция не включает адъювант (не содержит адъюванта).

РНК может быть приготовлена или введена в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления вакцинные композиции содержат по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, такое как, например, терапевтически активное вещество, профилактически активное вещество или их комбинацию. Вакцинные композиции могут быть стерильными, апирогенными или одновременно стерильными и апирогенными. Общие подходы по составлению и/или изготовлению фармацевтических агентов, таких как вакцинные композиции, можно найти, например, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (в полном объеме включенной в данный документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления иммунизирующую композицию вводят людям, пациентам-людям или субъектам. Для целей настоящего описания фраза «активный ингредиент» обычно относится к РНК-вакцинам или содержащимся в них полинуклеотидам, например, полинуклеотидам РНК (*например*, полинуклеотидам мРНК), кодирующим антигены.

Составы композиций вакцин, описанных в данном документе, могут быть получены любым способом, известным или разработанным в дальнейшем в области фармакологии. Как правило, такие способы приготовления включают приведение активного компонента (*например*, полинуклеотида мРНК) в связь со вспомогательным веществом и/или одним или большим количеством других вспомогательных компонентов, а затем, если желательно или необходимо, разделение, формирование и/или упаковку продукта в желаемую одно- или многодозовую лекарственную форму.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением будут варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей, телосложения и/или состояния субъекта, который подлежит лечению, и, кроме того, в зависимости от пути введения композиции. В качестве примера, композиция может содержать от 0,1% до 100%, *например*, от 0,5 до 50%, от 1 до 30%, от 5 до 80%, по меньшей мере 80% (масс./масс.) активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления РНК-вакцину составляют с применением

одного или более вспомогательными веществами для: (1) повышения стабильности; (2) повышения трансфекции клеток; (3) обеспечения замедленного или отсроченное высвобождения (*например*, из депо-композиции); (4) изменения биораспределения (*например*, для нацеливания на определенные ткани или типы клеток); (5) повышения трансляции кодируемого белка *in vivo*; и/или (6) изменения профиля высвобождения кодируемого белка (антигена) *in vivo*. В дополнение к традиционным вспомогательным веществам, таким как любые и все растворители, дисперсионные среды, разбавители или другие жидкие носители, дисперсионные или суспензионные добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загущающие или эмульгирующие агенты, консерванты, вспомогательные вещества могут включать, помимо прочего, липидоиды, липосомы, липидные наночастицы, полимеры, липоплексы, наночастицы типа ядро/оболочка, пептиды, белки, клетки, трансфицированные РНК (*например*, для трансплантации субъекту), гиалуронидазу, имитаторы наночастиц и их комбинации.

Дозирование/введение

В настоящем изобретении предлагаются иммунизирующие композиции (*например*, РНК-вакцины), способы, наборы и реагенты для профилактики или лечения коронавирусной инфекции у человека и других млекопитающих. Иммунизирующие композиции можно применять в качестве терапевтических или профилактических агентов. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующие композиции применяют для обеспечения профилактической защиты от коронавирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующие композиции применяют для лечения коронавирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующие композиции применяют для примирования иммунных эффекторных клеток, например, для активации мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) *ex vivo*, которые затем инфузионно вводят (повторно инфузионно вводят) субъекту.

Субъектом может быть любое млекопитающее, включая примата, отличного от человека, и человека. Как правило, субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления иммунизирующую композицию (*например*, РНК-вакцину) вводят субъекту (*например*, субъекту-млекопитающему, такому как человек) в количестве, эффективном для индуцирования антиген-специфического иммунного ответа. РНК, кодирующая антиген коронавируса, экспрессируется и транслируется *in vivo* с образованием антигена, который затем стимулирует иммунный ответ у субъекта.

После введения иммунизирующей композиции (*например*, РНК-вакцины) по настоящему изобретению может быть достигнута профилактическая защита от коронавируса. Иммунизирующие композиции можно вводить один, два, три, четыре или большее количество раз, но, вероятно, будет достаточно однократного введения вакцины (необязательно с последующей бустерной дозой). Возможно, хотя и менее желательно, введение иммунизирующих композиций инфицированному индивидууму для достижения терапевтического ответа. Может потребоваться соответствующая коррекция дозы.

В аспектах настоящего изобретения предлагается способ индукции иммунного ответа у субъекта против антигена коронавируса (или множества антигенов). В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение субъекту иммунизирующей композиции, содержащей РНК (*например*, мРНК), имеющую открытую рамку считывания, кодирующую коронавирусный антиген, тем самым индуцируя у субъекта иммунный ответ, специфичный к коронавирусному антигену, при этом титр антител против антигена у субъекта повышается после вакцинации по сравнению с титром антител против антигена у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против антигена. «Антитело против антигена» представляет собой сывороточное антитело, которое специфически связывается с антигеном.

Профилактически эффективная доза - это эффективная доза, которая предотвращает заражение вирусом на клинически приемлемом уровне. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза представляет собой дозу, указанную в листке-вкладыше вакцины. В контексте данного документа термин «традиционная вакцина», относится к вакцине, отличной от мРНК-вакцин по настоящему изобретению. Например, традиционная вакцина включает, помимо прочего, вакцины с живыми микроорганизмами, вакцины с убитыми микроорганизмами, субъединичные вакцины, белково-антигенные вакцины, ДНК-вакцины, вакцины с вирусоподобными частицами (VLP) и т. д. В типовых вариантах осуществления традиционная вакцина представляет собой вакцину, получившую одобрение регулирующих органов и/или зарегистрирована национальным органом по регулированию лекарственных средств, например Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США или Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена у субъекта повышается от 1 log до 10 log после вакцинации относительно титра антител против антигена у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против коронавируса, или у невакцинированного субъекта. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена у субъекта повышается на 1 log, 2 log, 3 log, 4 log, 5 log или 10 log после вакцинации относительно титра антител против антигена у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против коронавируса, или у невакцинированного субъекта.

В других аспектах настоящего изобретения предлагается способ индукции иммунного ответа против коронавируса у субъекта. Указанный способ включает введение субъекту иммунизирующей композиции (*например*, РНК-вакцины), содержащей полинуклеотид РНК, содержащий открытую рамку считывания, кодирующую коронавирусный антиген, тем самым индуцируя у субъекта иммунный ответ, специфичный к коронавирусу, при этом иммунный ответ у субъекта эквивалентен иммунному ответу у субъекта, вакцинированного традиционной вакциной против

коронавируса в дозе, в 2-100 раз превышающей уровень дозы по сравнению с иммунизирующей композицией.

В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ у субъекта эквивалентен иммунному ответу у субъекта, вакцинированного традиционной вакциной в дозе, вдвое превышающей уровень дозы по сравнению с иммунизирующей композицией по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ у субъекта эквивалентен иммунному ответу у субъекта, вакцинированного традиционной вакциной в дозе, втрое превышающей уровень дозы по сравнению с иммунизирующей композицией по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ у субъекта эквивалентен иммунному ответу у субъекта, вакцинированного традиционной вакциной в дозе, в 4, 5, 10, 50 или 100 раз превышающей уровень дозы по сравнению с иммунизирующей композицией по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ у субъекта эквивалентен иммунному ответу у субъекта, вакцинированного традиционной вакциной в дозе, в 10-1000 раз превышающей уровень дозы по сравнению с иммунизирующей композицией по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ у субъекта эквивалентен иммунному ответу у субъекта, вакцинированного традиционной вакциной в дозе, в 100-1000 раз превышающей уровень дозы по сравнению с иммунизирующей композицией по настоящему изобретению.

В других вариантах осуществления иммунный ответ оценивают путем определения [белок] титра антител у субъекта. В других вариантах осуществления сыворотка или антитело иммунизированного субъекта тестируется на их способность нейтрализовать поглощение вируса или снижать уровень трансформации В-лимфоцитов человека коронавирусом. В других вариантах осуществления способность стимулировать устойчивый Т-клеточный ответ (ответы) измеряют с помощью способов, признанных в данной области техники.

В других аспектах настоящего изобретения предлагаются способы индукции иммунного ответа у субъекта против коронавируса путем введения субъекту иммунизирующей композиции (*например*, РНК-вакцины), содержащей РНК, имеющую открытую рамку считывания, кодирующую коронавирусный антиген, тем самым индуцируя у субъекта иммунный ответ, специфичный к антигену коронавируса, при этом иммунный ответ у субъекта индуцируется на 2 дня-10 недель раньше по сравнению с иммунным ответом, индуцируемым у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против коронавируса. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ у субъекта индуцируется у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины, которая в 2-100 раз превышает уровень дозы по сравнению с иммунизирующей композицией по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ у субъекта индуцируется на 2 дня, 3 дня, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 5 недель или 10 недель раньше по

сравнению с иммунным ответом, индуцированным у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины.

В настоящем изобретении также предлагаются способы индукции иммунного ответа у субъекта против коронавируса путем введения субъекту РНК, имеющей открытую рамку считывания, кодирующую первый антиген, при этом РНК не включает стабилизирующий элемент, и при этом адъювант не входит в состав или не вводится совместно с вакциной.

Иммунизирующую композицию (*например*, РНК-вакцину) можно вводить любым путем, который приводит к терапевтически эффективному результату. Такие пути включают, помимо прочего, внутрикожное, внутримышечное, интраназальное и/или подкожное введение. В настоящем изобретении предлагаются способы, включающие введение РНК-вакцин субъекту, нуждающемуся в этом. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретной композиции, способа ее введения, способа ее действия и тому подобного. РНК-вакцины обычно составляют в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Однако следует понимать, что общее ежедневное применение РНК-вакцины по данному изобретению будет определяться лечащим врачом в рамках тщательной клинической оценки. Конкретный терапевтически эффективный, профилактически эффективный или подходящий уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая нарушение, подлежащее лечению, а также тяжесть этого нарушения; активность конкретного применяемого соединения; конкретный применяемый состав; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Эффективное количество РНК, как предлагается в настоящем изобретении, может составлять всего 20 мкг, вводимых, например, в виде разовой дозы или в виде двух доз по 10 мкг. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой общую дозу от 20 мкг до 300 мкг или от 25 мкг до 300 мкг. Например, эффективное количество может представлять собой общую дозу 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 55 мкг, 60 мкг, 65 мкг, 70 мкг, 75 мкг, 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 95 мкг, 100 мкг, 110 мкг, 120 мкг, 130 мкг, 140 мкг, 150 мкг, 160 мкг, 170 мкг, 180 мкг, 190 мкг, 200 мкг, 250 мкг или 300 мкг. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой общую дозу 20 мкг. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой общую дозу 25 мкг. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой общую дозу 75 мкг. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой общую дозу 150 мкг. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество

представляет собой общую дозу 300 мкг.

Композиция РНК, описанная в данном документе, может быть составлена в лекарственную форму, описанную в данном документе, такую как интраназальная, интратрахеальная или инъекционная (*например*, внутривенная, интраокулярная, интравитреальная, внутримышечная, внутрикожная, интракардиальная, интраперитонеальная и подкожная).

Эффективность вакцины

В некоторых аспектах настоящего изобретения предлагаются иммунизирующие композиции (*например*, РНК-вакцины), при этом РНК составлена в количестве, эффективном для получения антиген-специфического иммунного ответа у субъекта (*например*, выработки антител, специфичных к антигену коронавируса). «Эффективное количество» представляет собой дозу РНК, эффективную для получения антигенспецифического иммунного ответа. Также в настоящем изобретении предлагаются способы индукции антигенспецифического иммунного ответа у субъекта.

В данном контексте иммунный ответ на вакцину или LNP по настоящему изобретению представляет собой формирование у субъекта гуморального и/или клеточного иммунного ответа на (один или большее количество) белок(ов) коронавируса, присутствующий в вакцине. Для целей настоящего изобретения, термин «гуморальный» иммунный ответ относится к иммунному ответу, опосредованному молекулами антител, включая, *например*, секреторные (IgA) или молекулы IgG, в то время как «клеточный» иммунный ответ опосредуется Т-лимфоцитами (*например*, CD4⁺ хелперами и/или CD8⁺ Т-клетками (*например*, CTL) и/или другими лейкоцитами. Одним из важных аспектов клеточного иммунитета является антиген-специфический ответ цитолитических Т-клеток (CTL). CTL обладают специфичностью к пептидным антигенам, которые представлены в ассоциации с белками, кодируемыми главным комплексом гистосовместимости (МНС) и экспрессируемыми на поверхности клеток. CTL помогают индуцировать и способствовать разрушению внутриклеточных микробов или лизису клеток, инфицированных такими микробами. Другой аспект клеточного иммунитета включает антиген-специфический ответ Т-хелперов. Т-клетки-хелперы помогают стимулировать функцию и фокусируют активность неспецифических эффекторных клеток против клеток, демонстрирующих пептидные антигены в ассоциации с молекулами МНС на своей поверхности. Клеточный иммунный ответ также приводит к продукции цитокинов, хемокинов и других подобных молекул, продуцируемых активированными Т-клетками и /или другими лейкоцитами, в том числе происходящими из CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления антигенспецифический иммунный ответ характеризуется измерением титра антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, которому вводили иммунизирующую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении. Титр антител представляет собой измерение количества антител у субъекта, например, антител, специфичных к конкретному антигену или эпитопу антигена. Титр антител обычно выражается как величина, обратная

наибольшему разведению, которое дает положительный результат. Например, иммуноферментный анализ (ELISA) является распространенным методом определения титра антител.

В некоторых вариантах осуществления титр антител применяется для оценки наличия у субъекта инфекции или для определения необходимости иммунизации. В некоторых вариантах осуществления титр антител применяется для определения силы аутоиммунного ответа, для определения необходимости повторной иммунизации, для определения эффективности предыдущей вакцины и для выявления любых недавних или предшествующих инфекций. В соответствии с настоящим изобретением титр антител можно применять для определения силы иммунного ответа, индуцированного у субъекта иммунизирующей композицией (*например*, РНК-вакциной).

В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается по меньшей мере на 1 log по сравнению с контролем. Например, титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, может повышаться по меньшей мере на 1,5, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 2,5 или по меньшей мере на 3 log по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается на 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 log по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается на 1-3 log по сравнению с контролем. Например, титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, может повышаться на 1-1,5, 1-2, 1-2,5, 1-3, 1,5-2, 1,5-2,5, 1,5-3, 2-2,5, 2-3 или 2,5-3 log по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается по меньшей мере в 2 раза по сравнению с контролем. Например, титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, может повышаться по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз или по меньшей мере в 10 раз по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается в 2-10 раз по сравнению с контролем. Например, титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, может повышаться в 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-10, 7-9, 7-8, 8-10, 8-9 или 9-10 раз по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах осуществления антигенспецифический иммунный ответ измеряют как отношение среднего геометрического титра (GMT), называемое среднегеометрическим отношением (GMR), титров сывороточных нейтрализующих

антител к коронавирусу. Среднегеометрический титр (GMT) представляет собой средний титр антител для группы субъектов, рассчитанный путем умножения всех значений и извлечения корня из числа n , где n - количество субъектов с доступными данными.

Контроль в некоторых вариантах осуществления представляет собой титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, которому не вводили иммунизирующую композицию (*например*, РНК-вакцину). В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, которому вводили рекомбинантную или очищенную белковую вакцину. Рекомбинантные белковые вакцины обычно включают белковые антигены, которые либо были получены в гетерологичной экспрессионной системе (*например*, бактерии или дрожжи), либо очищены от больших количеств патогенного организма.

В некоторых вариантах осуществления способность иммунизирующей композиции (*например*, РНК-вакцины) быть эффективной измеряют на мышинной модели. Например, иммунизирующую композицию можно вводить мышинной модели и мышиную модель можно анализировать на индукцию титров нейтрализующих антител. Исследования с вирусным заражением также можно применять для оценки эффективности вакцины по настоящему изобретению. Например, иммунизирующую композицию можно вводить мышинной модели, мышинной модели, зараженной вирусом, и мышинной модели, проанализированной на выживаемость, и/или иммунный ответ (*например*, ответ нейтрализующих антител, Т-клеточный ответ (*например*, цитокиновый ответ)).

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество иммунизирующей композиции (*например*, РНК-вакцины) представляет собой дозу, уменьшенную по сравнению со стандартной лечебной дозой рекомбинантной белковой вакцины. «Стандарт медицинской помощи», как предлагается в настоящем изобретении, относится к рекомендациям по медицинскому или психологическому лечению и может быть общим или конкретным. «Стандарт медицинской помощи» определяет соответствующее лечение, основанное на научных данных и сотрудничестве между медицинскими работниками, занимающимися лечением данного патологического состояния. Это процесс диагностики и лечения, которому врач/клиницист должен следовать применительно к определенному типу пациентов, заболеваний или клинических обстоятельств. «Стандартная лечебная доза», как предлагается в настоящем изобретении, относится к дозе рекомбинантной или очищенной белковой вакцины, или живой аттенуированной, или инактивированной вакцины, или VLP-вакцины, которую врач/клиницист или другой медицинский работник будет вводить субъекту для лечения или профилактики коронавирусной инфекции или связанного с ней состояния, соблюдая стандартные рекомендации по лечению или профилактике коронавирусной инфекции или связанного с ней состояния.

В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, которому вводили эффективное количество иммунизирующей композиции, эквивалентен титру антитела против антигена

коронавируса, продуцируемых у контрольного субъекта, которому вводили стандартную дозу рекомбинантной или очищенной белковой вакцины, или живой аттенуированной, или инактивированной вакцины, или VLP-вакцины.

Эффективность вакцины можно оценить с помощью стандартных анализов (см., *например*, Weinberg et al., J Infect Dis. 2010 Jun 1;201(11):1607-10). Например, эффективность вакцины можно измерить с помощью двойных слепых рандомизированных клинических контролируемых исследований. Эффективность вакцины может быть выражена как пропорциональное снижение заболеваемости (AR) между невакцинированными (ARU) и вакцинированными (ARV) исследуемыми когортами и может быть рассчитана по относительному риску (RR) заболевания среди группы вакцинированных с помощью следующие формулы:

$$\text{Эффективность} = (\text{ARU} - \text{ARV}) / \text{ARU} \times 100; \text{ а также}$$

$$\text{Эффективность} = (1 - \text{RR}) \times 100.$$

Точно так же эффективность вакцины можно оценить с помощью стандартных анализов (см., *например*, Weinberg et al., J Infect Dis. 2010 Jun 1;201(11):1607-10). Эффективность вакцины представляет собой оценку того, как вакцина (которая, возможно, уже доказала свою высокую эффективность) снижает заболеваемость среди населения. Эта мера может оценить чистый баланс преимуществ и нежелательных эффектов программы вакцинации, а не только самой вакцины, в естественных «полевых» условиях, а не в контролируемых клинических исследованиях. Эффективность вакцины пропорциональна силе вакцины (мощности), но также зависит от того, насколько хорошо иммунизированы целевые группы населения, а также от других факторов, не связанных с вакцинами, которые влияют на «реальные» данные госпитализаций, амбулаторных посещений или финансовые расходы. Например, можно применять ретроспективный анализ случай-контроль, в котором сравниваются уровни вакцинации среди набора инфицированных случаев и соответствующих контролей. Эффективность вакцины может быть выражена как разница в частоте с применением отношения шансов (OR) для развития инфекции, несмотря на вакцинацию:

$$\text{Эффективность} = (1 - \text{OR}) \times 100.$$

В некоторых вариантах осуществления эффективность иммунизирующей композиции (*например*, РНК-вакцины) составляет по меньшей мере 60% по сравнению с невакцинированными контрольными субъектами. Например, эффективность иммунизирующей композиции может составлять по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% по сравнению с невакцинированным контрольным субъектам.

Стерилизующий иммунитет. Стерилизующий иммунитет относится к уникальному иммунному статусу, который предотвращает эффективное заражение хозяина патогеном. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество иммунизирующей композиции по настоящему изобретению является достаточным для обеспечения

стерилизующего иммунитета у субъекта в течение по меньшей мере 1 года. Например, эффективное количество иммунизирующей композиции по настоящему изобретению является достаточным для обеспечения стерилизующего иммунитета у субъекта в течение по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет или по меньшей мере 5 лет. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество иммунизирующей композиции по настоящему изобретению является достаточным для обеспечения стерилизующего иммунитета у субъекта в дозе, меньшей по меньшей мере в 5 раз по сравнению с контролем. Например, эффективное количество может быть достаточным для обеспечения стерилизующего иммунитета у субъекта в дозе, меньшей по меньшей мере в 10 раз, 15 раз или 20 раз по сравнению с контролем.

Обнаруживаемый антиген. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество иммунизирующей композиции по настоящему изобретению является достаточным для получения обнаруживаемых уровней антигена коронавируса, измеренных в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения.

Титр. Титр антител представляет собой измерение количества антител у субъекта, например, антител, специфичных к конкретному антигену (*например*, против антигена коронавируса). Титр антител обычно выражается как величина, обратная наибольшему разведению, которое дает положительный результат. Например, иммуноферментный анализ (ELISA) является распространенным методом определения титра антител.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество иммунизирующей композиции по настоящему изобретению является достаточным для получения титра нейтрализующих антител 1000-10000, продуцируемого нейтрализующими антителами против антигена коронавируса, при измерении в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество является достаточным для получения титра нейтрализующих антител 1000-5000, продуцируемого нейтрализующими антителами против антигена коронавируса, при измерении в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество является достаточным для получения титра нейтрализующих антител 5000-10000, продуцируемого нейтрализующими антителами против антигена коронавируса, при измерении в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения.

В некоторых вариантах осуществления титр нейтрализующих антител составляет по меньшей мере 100 NT₅₀. Например, титр нейтрализующих антител может составлять по меньшей мере 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 NT₅₀. В некоторых вариантах осуществления титр нейтрализующих антител составляет по меньшей мере 10000 NT₅₀.

В некоторых вариантах осуществления титр нейтрализующих антител составляет по меньшей мере 100 нейтрализующих единиц на миллилитр (NU/мл). Например, титр нейтрализующих антител может составлять по меньшей мере 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 NU/мл. В некоторых вариантах осуществления титр нейтрализующих антител составляет по меньшей мере 10000 NU/мл.

В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена

коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается по меньшей мере на 1 log по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается по меньшей мере на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 log по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается по меньшей мере в 2 раза по сравнению с контролем. Например, титр антител против антигена коронавируса, продуцируемых у субъекта, повышается по меньшей мере в 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах осуществления для описания пропорционального роста обычно применяется среднее геометрическое, представляющее собой корень n -й степени из произведения n чисел. Среднее геометрическое в некоторых вариантах осуществления применяется для характеристики титра антител, вырабатываемых у субъекта.

Контролем может быть, например, невакцинированный субъект или субъект, которому вводили живую аттенуированную вирусную вакцину, инактивированную вирусную вакцину или белковую субъединичную вакцину.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Экспрессия nCoV *in vitro* - ДНК

Конструкции, протестированные в этом эксперименте, представляли собой ДНК от Norwood, совместно трансфицированную полимеразной плазмидой T7, для транскрипции промотора на плазмиде 2019-nCoV от Norwood. SARS применяли в качестве положительного контроля ДНК. Условия анализа были следующими:

ДНК-конструкции: SARS-CoV-2, Варианты 6-10

Тип клеток: Клетки HEK293T

Формат планшета: 12-луночный @ 600 000 клеток/лунку

ДНК на лунку: 2,5 μ г/лунку (конструкция: T7=1:1)

Время инкубации: 24, 72 часа

Внеклеточное окрашивание: один цвет

Прибор: LSR Fortessa

ACE2-FLAG, His: 200 μ г сырье, 10 μ г/мл FACS концентрация

Анти-FLAG-FITC: 1 мг 5 μ г/мл FACS концентрация

Пример 2: Экспрессия nCoV *in vitro* - мРНК

Тестировали мРНК конструкций в Примере 1. Условия анализа были следующими:

мРНК конструкции: SARS-CoV-2, Варианты 6-10

Тип клеток: Клетки HEK293T

Формат планшета: 24-луночный @ 300 000 клеток/лунку

мРНК на лунку: 0,5 μ г, 0,1 μ г/лунку

Время инкубации: 24, 48 часов

Внеклеточное окрашивание: один цвет

Прибор: LSR Fortessa

ACE2-FLAG, His: 200 µг сырье, 10 µг/мл FACS концентрация

Анти-FLAG-FITC: 1 мг 5 µг/мл FACS концентрация

Среди всех конструкций SARS-CoV-2, Вариант 5 продемонстрировал наилучшую экспрессию по сравнению с другими в низкой дозе. См. Фиг. 2 и 3.

Пример 3: Исследование иммуногенности

Настоящее исследование предназначено для тестирования иммуногенности на мышах и/или кроликах вакцин-кандидатов против коронавируса, содержащих мРНК из **Таблицы 1**, кодирующую антиген коронавируса (*например*, шиповидный белок (S), субъединицу S1 (S1) шиповидного белка или субъединицу S2 (S2) шиповидного белка), *например*, антиген SARS-CoV-2.

Животных вакцинируют на неделе 0 и 3 посредством внутривенного (в/в), внутримышечного (в/м) или внутрикожного (в/к) путей. В качестве контроля одна группа остается невакцинированной, а другой вводят инактивированный коронавирус. Сыворотку собирают у каждого животного на неделе 1, 3 (до введения дозы) и 5. Отдельные образцы крови тестируют на активность анти-S, анти-S1 или анти-S2 с помощью анализа нейтрализации вируса во всех трех моментах времени и объединенные образцы только с недели 5 тестируются с помощью вестерн-блоттинга с применением инактивированного коронавируса.

В экспериментах, в которых применяется состав липидных наночастиц (LNP), указанный состав может включать 0,5-15% PEG-модифицированного липида; 5-25% некатионных липидов; 25-55% стерола; и 20-60% ионизируемых катионных липидов. PEG-модифицированный липид может представлять собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), некатионный липид может представлять собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерин может представлять собой холестерин; а ионизируемый катионный липид может иметь структуру, *например*, Соединения 1.

Пример 4: Введение коронавируса

Настоящее исследование разработано для тестирования эффективности на мышах и/или кроликах вакцин-кандидатов против коронавируса, содержащих мРНК из **Таблицы 1**, кодирующую антиген коронавируса (*например*, шиповидный белок (S), субъединицу S1 (S1) шиповидного белка или субъединицу S2 (S2) шиповидного белка), *например*, антиген SARS-CoV-2, на фоне введения летальной дозы коронавируса. Животным вводят летальную дозу (10xLD₉₀; ~100 бляшкообразующих единиц; PFU) коронавируса.

Используемые животные представляют собой самок в возрасте 6-8 недель в группах по 10 особей. Животных вакцинируют на неделе 0 и 3 путем внутримышечного, внутрикожного или внутривенного введения. Вакцины-кандидаты являются химически модифицированными или немодифицированными. Сыворотку животных тестируют на микронеutralизацию (см. Пример 14). Затем животным вводят ~1 LD₉₀ коронавируса на неделе 7 посредством ИВ, в/м, в/к или в/в путей. Конечная точка - день 13 после заражения, смерти или эвтаназии. Животные с тяжелым заболеванием, определяемым как

>30% потеря веса, крайняя вялость или паралич подлежат эвтаназии. Ежедневно оценивают и записывают температуру и массу тела.

Пример 5 - Иммуногенность SARS-CoV-2, Вариант 9 у мышей (одна доза)

Мышей C3B6, C57/BL6, а также BALB/c иммунизировали различными дозами мРНК-вакцины SARS-CoV-2, Вариант 9 («Вариант 9») в 50 мкл 1X PBS, вводимой внутримышечно в правую заднюю лапу. Через две недели после иммунизации сыворотку собирали и подвергали ИФА для оценки связывания антител со стабилизированным шиповидным белком до слияния SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 pre-S).

Данные для Варианта 9 приведены на Фиг. 4А-4Б. Существенных различий между линиями мышей не было. Как продемонстрировано на Фиг. 4А, у мышей C3B6, получавших 1 мкг Варианта 9, наблюдался значительно более высокий ответ антител, чем у мышей C3B6, получавших дозы 0,1 мкг или 0,01 мкг (р-значение < 0,05). Фиг. 4В демонстрирует, что мыши BALB/c, получавшие 10 мкг Варианта 9, имели значительно более высокий ответ антител, чем мыши BALB/c, получившие дозу 1 мкг (р-значение < 0,05) или дозу 0,1 мкг (р-значение < 0,0001).

Другие мРНК-кандидаты тестировали способом, описанным выше, как продемонстрировано на Фиг. 5А-5С. Фиг. 5А демонстрирует, что мРНК-вакцина SARS-CoV-2, Вариант 5 («Вариант 5») вызывала аналогичные ответы антител у мышей C3B6 и BALB/c после введения одной дозы. Мыши BALB/c, получившие 1 мкг Варианта 9 или Варианта 5, имели значительно более высокий ответ антител по сравнению с мышами BALB/c, получившими дозы 0,1 мкг или 0,01 мкг (р-значение < 0,05) (Фиг. 5В). В дозе 0,1 мкг Вариант 9 вызывал аналогичные ответы на различные другие вакцинные антигены SARS-CoV-2, доставляемые с помощью мРНК. Кроме того, в дозе 0,1 мкг мРНК-вакцина SARS-CoV-2, Вариант 8 («Вариант 8») и вакцина SARS-CoV-2, Вариант 6 мРНК («Вариант 6») вызывала значительно более высокий гуморальный ответ, чем последовательности растворимого шиповидного белка (S) (*=р-значение < 0,05; **=р-значение < 0,01).

Временной анализ

Мышей BALB/c иммунизировали различными дозами Варианта 9, полученного клинически репрезентативным способом, в 50 мкл 1X PBS внутримышечно в правую заднюю лапу. Каждые две недели, сыворотку после прайм-иммунизации собирали и подвергали ИФА для оценки связывания антител со стабилизированным шиповидным белком до слияния SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 pre-S). Результаты приведены на Фиг. 6. Каждый символ представляет средний геометрический титр (GMT), а планки погрешностей указывают стандартное геометрическое отклонение (SD). Двухфакторный анализ ANOVA применяли для сравнения ответов антител в динамике и для каждой дозы. Было обнаружено, что доза 10 мкг Варианта 9 вызывает значительно более высокий ответ антител, чем все другие дозы (р-значение < 0,0001), и значительное снижение в течение 4 недель после прайм-иммунизации (р-значение < 0,001).

Пример 6. Иммуногенность Варианта 9 у мышей (две дозы)

Сравнение штаммов мышей

Мышей (BALB/c, C57BL/6, и C3B6) иммунизировали различными дозами Варианта 9 в 50 мкл 1X PBS внутримышечно в правую заднюю лапу на неделе 0 и 3 (Фиг. 7). Через две недели после прайм-иммунизации и после буст-иммунизации (например, недели 2 и 5) сыворотку собирали и подвергали ИФА для оценки связывания антител со стабилизированным шиповидным белком до слияния SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 pre-S).

Результаты приведены на Фиг. 8А-8С. Каждый символ представляет отдельную мышь, столбцы представляют средние геометрические титры (GMT), а столбцы погрешностей указывают геометрическое стандартное отклонение (SD). Двухфакторный анализ ANOVA применяли для сравнения ответов после прайм-иммунизации и после буст-иммунизации. При дозе 1 мкг, мыши BALB/c (Фиг. 8А) и C57/BL6 (Фиг. 8В), иммунизированные Вариантом 9, имели значительно более высокий гуморальный ответ после буст-иммунизации (p -значение $< 0,0001$).

Сравнение конструкций мРНК-вакцины SARS-CoV-2

Мышей (BALB/c и C3B6) иммунизировали различными дозами Варианта 9, Варианта 5 или мРНК шиповидного белка дикого типа SARS-CoV-2 в 50 мкл 1X PBS внутримышечно в правую заднюю лапу на неделе 0 и 3 (Фиг.7). Через две недели после прайм-иммунизации и после буст-иммунизации (например, недели 2 и 5) сыворотку собирали и подвергали ИФА для оценки связывания антител со стабилизированным шиповидным белком до слияния SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 pre-S).

Результаты приведены на Фиг. 9А-9Е. Каждый символ представляет отдельную мышь, столбцы представляют средние геометрические титры (GMT), а столбцы погрешностей указывают геометрическое стандартное отклонение (SD). Двухфакторный анализ ANOVA применяли для сравнения ответов после прайм-иммунизации и после буст-иммунизации. При дозе 1 мкг, мыши, иммунизированные Вариантом 5 и последовательностью шиповидного белка дикого типа (S WT), имели значительно более высокий ответ антител после буст-вакцинации (p -значение $< 0,0001$) (Фиг. 9А-9С). Кроме того, при дозе 1 мкг мыши BALB/c, иммунизированные Вариантом 9, имели значительно более высокий ответ антител, чем мыши, иммунизированные резервной последовательностью GMP (значение $p < 0,01$) и S WT (p -значение $< 0,05$) (Фиг. 9D). Значительной разницы между гуморальным ответом, вызванным любой конструкцией у мышей C3B6 (Фиг. 9Е), не было. Для всех трех протестированных последовательностей наблюдался значительный временной ответ (например, доза после прайм-вакцинации по сравнению с дозой после буст-вакцинации).

Были проанализированы дополнительные поисковые последовательности. Мышей BALB/c иммунизировали различными дозами мРНК, кодирующей Вариант 9, или другими поисковыми последовательностями в 50 мкл 1X PBS внутримышечно в правую заднюю лапу на неделе 0 и 3 (Фиг. 7). Через две недели после буст-иммунизации (например, неделя 5) сыворотку собирали и подвергали ИФА для оценки связывания антител со стабилизированным шиповидным белком до слияния SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 pre-S).

Результаты приведены на Фиг. 10. Каждый символ представляет отдельную мышь, столбцы представляют средние геометрические титры (GMT), а столбцы погрешностей указывают геометрическое стандартное отклонение (SD). Для сравнения всех иммуногенов применяли однофакторный анализ ANOVA. Мыши, иммунизированные Вариантом 8, Вариантом 7 и Вариантом 6, имели значительно более высокие титры антител, чем мыши, иммунизированные Вариантом 9 и S WT (*=p-значение < 0,05; **=p-значение < 0,01; ****=p-значение < 0,0001).

Пример 7 - Экспрессия *in vivo* конструкций мРНК-вакцины SARS-CoV-2

Самкам мышей BALB/c в возрасте 6-8 недель внутримышечно в каждую заднюю лапу вводили либо 2 мкг, либо 10 мкг конструкции COVID-19 или Трис-буфера (в качестве контроля). Указанные конструкции включают Вариант 9 в катионных липидных наночастицах, 10,7 мМ ацетата натрия, 8,7% сахарозы, 20 мМ Трис (pH 7,5). Были протестированы три конструкции: Вариант 9, Вариант 5 и Вариант 6. Конструкции хранили при температуре -70 °C (Вариант 9) или -20 °C (другие конструкции). Через день собирали селезенки и лимфатические узлы для определения экспрессии белка с помощью проточной цитометрии.

На Фиг. 11A-11B приведены результаты с применением антитела 5653-118 («118»), которое является специфичным в отношении N-концевого домена S1-субъединицы SARS-CoV-1. Все тестируемые конструкции характеризовались хорошей экспрессией, и при этом наблюдалось дозозависимое снижение экспрессии. В лимфатическом узле (Фиг. 11A) и в селезенке (Фиг. 11B) Вариант 5 продемонстрировал значительно более высокую экспрессию ($\alpha=0,05$), чем любая другая конструкция. При более низкой дозе (2 мкг) Вариант 9 характеризовался значительно более высокой экспрессией ($\alpha=0,05$), чем Вариант 6.

На Фиг. 12A-12B приведены результаты с применением антитела 5652-109 («109»), которое является специфичным в отношении рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-1. Все тестируемые конструкции характеризовались хорошей экспрессией, и при этом наблюдалось дозозависимое снижение экспрессии. В лимфатическом узле или селезенке между Вариантом 9 и Вариантом 5 в дозе 10 мкг существенной разницы не было. В дозе 2 мкг Вариант 9 характеризовался значительно более высокой экспрессией ($\alpha=0,05$), чем две другие конструкции в лимфатическом узле (Фиг. 12A) и в селезенке (Фиг. 12B).

Пример 8 - Экспрессия *in vitro* конструкций мРНК-вакцины SARS-CoV-2

Шесть конструкций мРНК-вакцины SARS-CoV-2 были протестированы *in vitro*. Клетки HEK293t высевали (30 000 клеток/лунку) на 96-луночный планшет. В каждую лунку добавляли по 200 нг конструкции и планшеты инкубировали в течение 24 часов. Затем клетки окрашивали антителом «118» (в разведениях 1:100, 1:300, или же 1:600), антителом «109» (в разведениях 1:100, 1:300, или же 1:600), или SARS-103 (связывает RBD из SARS-CoV-1 в разведении 1:100; в качестве контроля). Затем выполняли окрашивание античеловеческим FC AL647 в разведении 1:500, образцы считывали с помощью прибора LSR Fortessa. Результаты приведены на Фиг. 13A-13C. Результаты Варианта 9 представлены

на Фиг. 14.

Пример 9 - Разработка анализа активности *in vitro*

Анализ был разработан для изучения активности различных конструкций. Были протестированы два антитела: 118 (специфичное для N-концевого домена S1-субъединицы SARS-CoV-1) и 109 (специфичное для рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-1). Как продемонстрировано на Фиг. 15, только антитело 118 связывало антиген SARS-CoV-2 в разных концентрациях и дозах.

Пример 10 - Исследование иммуногенности мРНК-вакцины SARS-CoV-2 , Вариант 9 у мышей

Были инициированы исследования для оценки иммуногенности и эффективности низких доз мРНК-вакцины SARS-CoV-2, Вариант 9 («Вариант 9») у мышей BALB/c. Мышей BALB/c вакцинировали Вариантом 9 в дозе 1 мкг, 0,1 мкг или 0,01 мкг на неделе 0 и 3. Связывание антител со стабилизированным белком S-2P определяли количественно на неделе 2 и 5. У мышей, которым вводили 1 мкг Варианта 9, Через две недели после однократной дозы наблюдались значительные уровни связывания антител с белком S-2P, измеренные с помощью ELISA (Фиг. 16A). Вторая доза Варианта 9 значительно повышала уровень связывающих антител у мышей, получавших 1 мкг или 0,1 мкг Варианта 9 (Фиг. 16A). Нейтрализующую активность в отношении SARS-CoV-2 оценивали с помощью анализа нейтрализации репортера псевдотипированного лентивируса. Вариант 9 проявлял значительную нейтрализующую активность при дозе 1 мкг по сравнению с мышами, получавшими 0,1 мкг Варианта 9 (Фиг. 16B).

BALB/c мышей иммунизировали 1 или 0,1 мкг Варианта 9, Варианта 5 или дикого типа (WT) без пролиновой мутации 2 на неделе 0 и 3. Через две недели после буст-вакцинации собирали сыворотки и анализировали их с помощью анализов нейтрализации репортера псевдотипированного лентивируса против гомологичного SARS-CoV-2. Сигмоидальные кривые, берущие средние значения трех повторов при каждом разведении сыворотки, получали из показаний относительных люциферазных единиц (RLU) и рассчитывали 50% (IC_{50}) (Фиг. 21A, 21C, 21E, 21G) и 80% (IC_{80}) (Фиг. 21B, 21D, 21F, 21H) нейтрализующую активность, принимая во внимание, что неинфицированные клетки представляют 100% нейтрализацию, а клетки, трансдуцированные только вирусом, представляют 0% нейтрализацию. Как продемонстрировано на Фиг. 21A-21F, мыши, иммунизированные 1 мкг SARS-CoV-2 S мРНК, имели значительно более высокие ответы нейтрализующих антител, чем мыши, иммунизированные 0,1 мкг (**=p-значение < 0,001, ****=p-значение < 0,0001). Кроме того, мыши, иммунизированные дозой 0,1 мкг, не проявляли обнаруживаемой нейтрализующей активности, что свидетельствует о субзащитных уровнях антител. Также, стабилизированный вирус SARS-CoV-2 с мутацией 2P (Вариант 5 и Вариант 9) индуцировал более сильную нейтрализующую активность IC_{50} , чем вирус дикого типа (*p-value < 0,05). Включение нативного сайта расщепления фурином S1/S2 или замена сайта расщепления фурином линкером GS для получения одноцепочечной конструкции не оказывало существенного влияния на иммуногенность

(Фиг. 21G, 21H).

Мышей BALB/c иммунизировали 1 мкг, 0,1 мкг или 0,01 мкг Варианта 9 на неделе 0 и 3 в 50 мкл 1X PBS внутримышечно в правую заднюю лапу и заражали на неделе 9 интраназально 1×10^5 PFU адаптированного для мышей SARS-CoV-2, который содержит две целевые аминокислотные замены в рецептор-связывающем домене для устранения столкновений с мышинным рецептором ACE-2 (график см. на Фиг. 19). На день 2 после заражения легкие и носы мышей гомогенизировали и оценивали на вирусную нагрузку с помощью анализов бляшек. Бляшкообразующие единицы в одной доле легкого (Фиг. 17A) и в носовых раковинах (Фиг. 17B) указывают, что группа, получавшая дозу 1 мкг, является полностью защищенной с 60-кратным снижением титра по сравнению с контрольной группой. Напротив, неиммунизированные зараженные мыши имели вирусную нагрузку около 10^6 PFU на долю легкого. Наблюдался эффект дозы: доза 0,1 мкг Варианта 9 снижала вирусную нагрузку в легких примерно на 2 log, а доза 0,01 мкг Варианта 9 снижала вирусную нагрузку в легких примерно на 0,5 log.

В другом исследовании мышей вакцинировали 10 мкг, мкг или 0,1 мкг Варианта 9 в 50 мкл 1X PBS внутримышечно в правую заднюю лапу один раз (неделя 0) и интраназально на неделе 7 заражали 1×10^5 PFU адаптированного для мышей SARS-CoV-2, который содержит две целевые аминокислотные замены в домене, связывающем рецептор, для устранения столкновений с мышинным рецептором ACE-2. На день 2 после заражения легкие мыши (Фиг. 18A) и носы (Фиг. 18B) гомогенизировали и оценивали на вирусную нагрузку с помощью анализа бляшек. Как видно на Фиг. 18A, группы с дозой 10 мкг и дозой 1 мкг полностью защищены от репликации вируса в легких после заражения, с 60-кратным снижением титра по сравнению с контрольной группой. Масса тела в процентах приведена на Фиг. 18C.

В дополнительном исследовании мышей вакцинировали 1 мкг, 0,1 мкг или 0,01 мкг Варианта 9 на неделе 0 и 4, а на неделе 7 заражали адаптированным для мышей SARS-CoV-2, который содержит две целевые аминокислотные замены в рецептор-связывающем домене для устранения столкновений с мышинным рецептором ACE-2. Бляшкообразующие единицы в одной доле легкого (Фиг. 20A) и в носовых раковинах (Фиг. 20B), а также на второй день после заражения указывают на то, что группа с дозой 1 мкг и группа с дозой 0,1 мкг полностью защищены, с примерно 60-кратным снижением титра по сравнению с контрольной группой. Масса тела в процентах приведена на Фиг. 20C.

Пример 11 - Сравнение мРНК-вакцины SARS-CoV-2, Вариант 9 с альтернативными последовательностями

В этом примере представлены данные, относящиеся к реакциям связывания и нейтрализации антител после иммунизации низкими дозами мРНК с альтернативными конструкциями шиповидных антигенов. Мышей BALB/c иммунизировали 0,1 мкг мРНК, кодирующей различные варианты S-2P SARS-CoV-2. Мышей иммунизировали дважды на неделе 0 и 3. Через две недели после буст-вакцинации сыворотку собирали и анализировали с помощью кратного конкурентного ELISA на гомологичный

стабилизированный шиповидный белок SARS-CoV-2 (Фиг. 22А) и с помощью анализов нейтрализации репортера псевдотипированного лентивируса (Фиг. 22В). На Фиг. 22А продемонстрированы титры связывания в сыворотке в конечной точке, найденные путем взятия средних значений двух повторностей каждого разведения сыворотки и рассчитанные как 4-кратное превышение фоновой оптической плотности. Кроме того, на основе показаний относительных люциферазных единиц (RLU) были построены сигмоидальные кривые, берущие средние значения трех повторностей при каждом разведении сыворотки. Рассчитывали 50% (IC_{50}) нейтрализующую активность с учетом неинфицированных клеток, представляющих 100% нейтрализацию, и клеток, трансдуцированных только вирусом, представляющих 0% нейтрализацию (Фиг. 22В). Также, титры связывания и нейтрализации антител сравнивали с помощью корреляции Спирмена (Фиг. 22С). Было обнаружено, что последовательности, кодирующие мРНК, содержащие мутации цитоплазматического хвоста, вызывают наиболее сильный гуморальный ответ. Кроме того, существовала сильная корреляция между титрами связывающих антител и титрами нейтрализующих антител, где это применимо.

Способы

SARS-CoV-2 ELISA

Для измерения связывания антител проводили ELISA. SARS-CoV-2 pre-S наносили на 96-луночные плоскодонные планшеты Nunc MaxiSorp™ (ThermoFisher, № по каталогу: 44-2401-21) в 100 мкл 1X PBS на 16 часов при 4 °C. Планшеты 3 раза промывали с применением

250 мкл PBS-Tween (PBST) (Medicago AB, № по каталогу: 09-9410-100). Для предотвращения неспецифического связывания планшеты блокировали 200 мкл PBST с добавлением 5% обезжиренного молока (BD Difco™, № по каталогу: 232100) (блокирующий буфер) в течение 1 часа при комнатной температуре (RT). Планшеты 3 раза промывали с применением 250 мкл PBST. Сыворотки серийно разбавляли (1:100, 4-кратно, 8 раз) в 100 мкл блокирующего буфера и давали возможность связываться с антигеном в течение 1 часа при комнатной температуре в двух повторностях. Планшеты промывали 3 раза 250 мкл PBST. Добавляли 100 мкл козьего антимышиного IgG (H+L), перекрестно-адсорбированного вторичного антитела, конъюгированного с HRP (ThermoFisher, № по каталогу: G-21040), разведенного блокирующим буфером, на 1 час при комнатной температуре. Планшеты 3 раза промывали с применением 250 мкл PBST. Реакцию, связанную с ферментом, инициировали на течение 10 минут с применением 100 мкл 1-компонентного микролуночного субстрата пероксидазы KPL SureBlue TMB (Sure Blue, № по каталогу: 5120-0077) и останавливали 100 мкл 1N серной кислоты (ThermoFisher, № по каталогу: CA 212-1). Spectramax Paradigm (Molecular Devices) использовали для обнаружения OD₄₅₀. Титры в сыворотке в конечной точке рассчитывали как 4-кратное превышение неспецифического вторичного связывания антител с антигеном.

Дополнительные варианты осуществления

1. Рибонуклеиновая кислота (РНК), содержащая открытую рамку считывания

(ORF), которая кодирует антиген коронавируса, способный индуцировать иммунный ответ, такой как ответ нейтрализующих антител, на SARS-CoV-2, при этом РНК необязательно составлена в виде липидной наночастицы.

2. Химически модифицированная рибонуклеиновая кислота (РНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с РНК дикого типа, кодирующей антиген SARS-CoV-2, при этом РНК необязательно составлена в виде липидной наночастицы.

3. Кодон-оптимизированная рибонуклеиновая кислота (РНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с РНК дикого типа, кодирующей антиген SARS-CoV-2, при этом РНК необязательно составлена в виде липидной наночастицы.

4. РНК по п. 2 или 3, отличающаяся тем, что антиген SARS-CoV-2, кодируемый РНК дикого типа, содержит последовательность SEQ ID NO: 31.

5. Рибонуклеиновая кислота (РНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82 или 84.

6. РНК по п. 5, отличающаяся тем, что ORF содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82 или 84.

7. РНК по п. 5 или 6, дополнительно содержащая 5' UTR, при этом 5' UTR необязательно содержит последовательность SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 36.

8. РНК по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая 3' UTR, при этом 3' UTR необязательно содержит последовательность SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 37.

9. РНК по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая аналог 5' кэпа, необязательно кэп 7mG(5')ppp(5')NlmpNr.

10. РНК по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая поли(А)-хвост, необязательно имеющий длину от 50 до 150 нуклеотидов.

11. РНК по любому из пп. 5-10, отличающаяся тем, что ORF кодирует антиген SARS-CoV-2.

12. РНК по п. 11, отличающаяся тем, что указанный антиген коронавируса представляет собой структурный белок.

13. РНК по п. 12, отличающаяся тем, что указанный структурный белок представляет собой шиповидный белок.

14. РНК по любому из пп. 11-13, отличающаяся тем, что антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере на 80% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83 или 85.

15. РНК по п. 14, отличающаяся тем, что антиген коронавируса содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83 или 85.

16. РНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что ORF содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82 или 84.

17. РНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 1, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 51, 53, 55, 57-58, 60 или 86-97.

18. РНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 1, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 51, 53, 55, 57-58, 60 или 86-97.

19. РНК по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит химическую модификацию и необязательно полностью химически модифицирована.

20. РНК по п. 19, отличающаяся тем, что указанная химическая модификация представляет собой 1-метилпсевдоуридин, и необязательно каждый уридин представляет собой 1-метилпсевдоуридин.

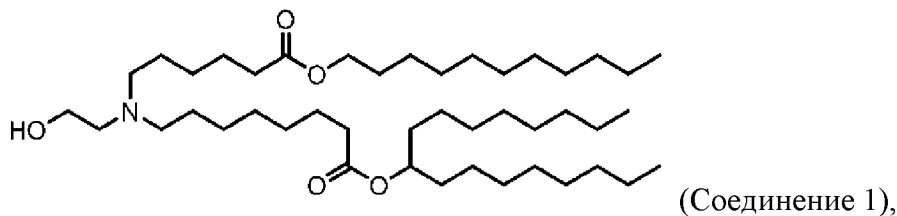
21. РНК по п. 19, отличающаяся тем, что каждый уридин представляет собой 1-метилпсевдоуридин.

22. РНК по любому из предыдущих пунктов, составленная в виде липидной наночастицы.

23. РНК по п. 22, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит PEG-модифицированный липид, неcatiонный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию.

24. РНК по п. 23, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% неcatiонного липида; 25-55 мол.% стерола; и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

25. РНК по п. 24, отличающаяся тем, что указанный PEG-модифицированный липид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), неcatiонный липид представляет собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерол представляет собой холестерин; а ионизируемый катионный липид имеет структуру Соединения 1:

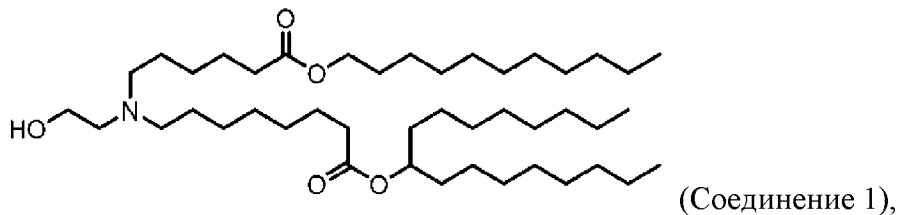


26. Композиция, содержащая РНК по любому из пп. 1-21 и смесь липидов.

27. Композиция по 26, отличающаяся тем, что указанная смесь липидов содержит PEG-модифицированный липид, некатионный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию.

28. Композиция по 27, отличающаяся тем, что указанная смесь липидов содержит 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% некатионного липида; 25-55 мол.% стерола; и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

29. Композиция по 28, отличающаяся тем, что указанный PEG-модифицированный липид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), некатионный липид представляет собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерол представляет собой холестерин; а ионизируемый катионный липид имеет структуру Соединения 1:



30. Композиция по любому из пп. 26-29, отличающаяся тем, что смесь липидов образует липидные наночастицы.

31. Композиция по пункту 30, отличающаяся тем, что РНК составлена в виде липидных наночастиц.

32. РНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что ORF содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 28.

33. РНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что антиген коронавируса содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 29.

33. РНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 27.

34. Способ, включающий введение субъекту РНК или композиции по любому из предыдущих пунктов в количестве, эффективном для индукции ответа нейтрализующих

антител против коронавируса у субъекта.

35. Способ, включающий введение субъекту композиции по любому из предыдущих пунктов в количестве, эффективном для индукции ответа нейтрализующих антител и/или Т-клеточного иммунного ответа, необязательно CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клеточного иммунного ответа против коронавируса у субъекта.

36. Способ по п. 34 и 35, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта ослаблен иммунитет.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что субъекта имеет заболевание легких.

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что субъекту 5 лет или меньше, или 65 лет или больше.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение субъекту по меньшей мере двух доз композиции.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что обнаруживаемые уровни антигена коронавируса продуцируются в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения РНК или композиции, содержащей РНК.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что титр нейтрализующих антител составляет по меньшей мере 100 NU/мл, по меньшей мере 500 NU/мл или по меньшей мере 1000 NU/мл в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения РНК или композиции, содержащей РНК.

43. Иммунизирующая композиция, содержащая: липидную наночастицу, содержащую (а) матричную РНК, которая содержит открытую рамку считывания (ORF), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 28 и (b) смесь липидов, содержащую 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида, 5-25 мол.% некатионного липида, 25-55 мол.% стерина и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

44. Иммунизирующая композиция, содержащая: липидную наночастицу, содержащую (а) матричную РНК, которая содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 27, и (b) смесь липидов, содержащую 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% некатионного липида; 25-55 мол.% стерола; и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

45. Иммунизирующая композиция, содержащая:

(а) первую рибонуклеиновую кислоту (РНК), содержащую открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует антиген коронавируса, способный индуцировать иммунный ответ, такой как ответ нейтрализующих антител, на SARS-CoV-2; и

(b) вторую рибонуклеиновую кислоту (РНК), содержащую открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует антиген коронавируса, способный индуцировать

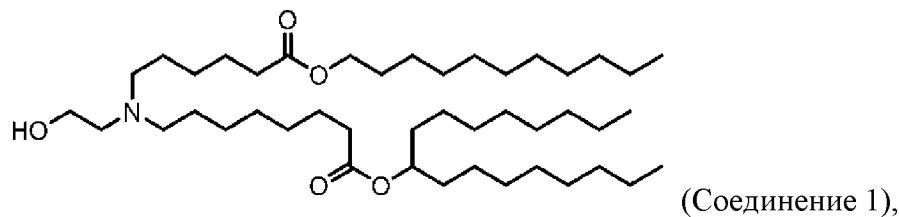
иммунный ответ, такой как ответ нейтрализующих антител, на SARS-CoV-2, и при этом ORF первой РНК отличается от ORF второй РНК.

46. Иммунизирующая композиция по п. 45, дополнительно содержащая липидную наночастицу, которая содержит смесь липидов.

47. Иммунизирующая композиция по п. 46, отличающаяся тем, что указанная смесь липидов содержит PEG-модифицированный липид, некатионный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию.

48. Иммунизирующая композиция по п. 47 отличающаяся тем, что указанная смесь липидов содержит 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% некатионного липида; 25-55 мол.% стерола; и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

49. Иммунизирующая композиция по п. 46 или 47, отличающаяся тем, что указанный PEG-модифицированный липид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), некатионный липид представляет собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерол представляет собой холестерин, а ионизируемый катионный липид имеет структуру Соединения 1:



50. Иммунизирующая композиция по любому из пп. 45-49, отличающаяся тем, что антиген коронавируса, кодируемый ORF первой РНК, содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83 и 85.

51. Иммунизирующая композиция по любому из пп. 45-49, отличающаяся тем, что ORF первой РНК содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82 и 84.

52. РНК по любому из пп 1- 13 отличающаяся тем, что ORF кодирует антиген SARS-CoV-2.

53. РНК по п. 52, отличающаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 представляет собой структурный белок.

54. РНК по п. 53, отличающаяся тем, что указанный структурный белок выбирают из группы, состоящей из шиповидного (S) белка, мембранного (M) белка, оболочечного (E) белка и (NC) нуклеокапсидного белка.

55. РНК по п. 54, отличающаяся тем, что указанный структурный белок

представляет собой S-белок, необязательно стабилизированную форму S-белка до слияния.

56. РНК по п. 55, отличающаяся тем, что указанный S-белок представляет собой вариант S-белка по отношению к S-белку, содержащему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

57. РНК по п. 56, отличающаяся тем, что вариант S-белка включает реверсию многоосновного сайта расщепления до одноосновного сайта расщепления.

58. РНК по п. 56, отличающаяся тем, что вариант S-белка содержит делецию многоосновной сигнальной последовательности ER/Гольджи (KXHXX-COOH) на карбокси-хвосте варианта S-белка.

59. РНК по пп. 57-58, отличающаяся тем, что S-белок содержит двойную мутацию, стабилизирующую пролин.

60. РНК по пп. 57-58, отличающаяся тем, что S-белок содержит модифицированный сайт расщепления протеазой для стабилизации белка.

61. РНК по пп. 57-60, отличающаяся тем, что S-белок содержит делецию цитоплазматического хвоста.

62. РНК по пп. 57-61, отличающаяся тем, что S-белок содержит фолдоновый каркас.

63. РНК по п. 57, отличающаяся тем, что S-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, , 81, 83 или 85.

64. РНК по п. 58, отличающаяся тем, что структурный белок представляет собой М-белок.

65. РНК по п. 64, отличающаяся тем, что М-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 81.

66. РНК по п. 65, отличающаяся тем, что М-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 81.

67. РНК по любому из пп. 57-66, отличающаяся тем, что ORF содержит последовательность SEQ ID NO: 80.

68. РНК по любому из пп. 57-67, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 95.

69. РНК по п. 68, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 95.

70. РНК по п. 54, отличающаяся тем, что структурный белок представляет собой Е-белок.

71. РНК по п. 70, отличающаяся тем, что указанный Е-белок содержит

последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 83.

72. РНК по п. 71, отличающаяся тем, что указанный Е-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 83.

73. РНК по любому из пп 70-72, отличающаяся тем, что ORF содержит последовательность SEQ ID NO: 82.

74. РНК по любому из пп. 70-73, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 96.

75. РНК по п. 74 отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 96.

76. РНК по п. 54, отличающаяся тем, что структурный белок представляет собой NC-белок.

77. РНК по п. 76, отличающаяся тем, что указанный NC-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 85.

78. РНК по п. 77, отличающаяся тем, что указанный NC-белок содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 98% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 85.

79. РНК по любому из пп 76-78, отличающаяся тем, что ORF содержит последовательность SEQ ID NO: 84.

80. РНК по любому из пп. 76-78, отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 97.

81. РНК по п. 80 отличающаяся тем, что указанная РНК содержит последовательность SEQ ID NO: 97.

82. РНК по п. 53, отличающаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 представляет собой слитый белок.

83. РНК по п. 82, отличающаяся тем, что указанный слитый белок содержит полипептид SARS-CoV-2 и полипептид от другого вируса.

84. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO 106.

85. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с нуклеотидной

последовательностью SEQ ID NO 105.

86. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO 106.

87 Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO 105.

88. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 99% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO 106.

89. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 99% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO 105.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Следует понимать, что любая из описанных в данном документе последовательностей мРНК может включать 5' UTR и/или а 3' UTR. Последовательности UTR можно выбрать из следующих последовательностей, или можно применять другие известные последовательности UTR. Также следует понимать, что любая из описанных в данном документе конструкций мРНК может дополнительно содержать поли(А)-хвост и/или кэп (*например*, 7mG(5')ppp(5')NlmpNp). Кроме того, хотя многие мРНК и кодируемые антигенные последовательности, описанные в настоящем документе, включают сигнальный пептид и/или пептидную метку (*например*, С-концевую His-метку), следует понимать, что указанный сигнальный пептид/или пептидная метка может быть заменена другим сигнальным пептидом и/или пептидной меткой или сигнальный пептид и/или пептидная метка могут быть опущены.

5' UTR:
GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC (SEQ ID NO: 36)

5' UTR:
GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGACCCCGGCGCCGCC ACC (SEQ ID NO: 2)

3' UTR:
UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCC AGCC
CCUCCUCCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGG GCGGC (SEQ ID NO: 37)

3' UTR:
UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCC AGCC
CCUCCUCCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGG

GCGGC (SEQ ID NO: 4)

Таблица 1.

Шиповидный (S) белок SARS-CoV-2		
SEQ ID NO: 30 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5'-UTR SEQ ID NO: 2, ORF мРНК SEQ ID NO: 31 и 3'-UTR SEQ ID NO: 4.		30
Химия	1-метилпсевдоурин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF AUGUUCGUGUUCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCAACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACCCCAUCAACCUGGUGCG GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCUGGAGC CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCUGCACCGG AGCUACCUGACCCAGGCGACAGCAGCAGCGG GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG	31

UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC

GCCGAGCACGUGAACAAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCGGGGCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGC
 CGCCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAGUUAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU
 GAACCAGAACGCCAGGCCCUGAACACCCUGG
 UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC
 AGCAGCGUGCUGAACGACAUCUGAGCCGGCU
 GGACAAGGUGGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC
 GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG
 ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGC
 CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA

	CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA CCUGAUGAGCUUUCUUCCAGAGCGCACCCACG GAGUGGUGUUCUGCACGUGACCUACGUGCCC GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC AUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUUCCCCG GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC CAGAUCAUCACCACCGACAACACCUUCGUGAG CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCAG CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG GUGAACAUCAGAAAGGAGAUCAUCGGCUGAA CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG UACAUCAAGUGGGCCUGGUACAUCUGGCUGGG CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGC UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCG AGCCCGUGCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUAC ACC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS	32

	YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPFQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP VLKGVKLHYT	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 1		
SEQ ID NO: 1 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 3, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		1
Химия	1-метилпсевдоурин	

Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	AUGUUCGUCUUCCUCGUCUUGCUGCCGCUGGU GUCGAGCCAGUGCGUGAACCUCACCACAAGGA CGCAGCUCCCACCGGCCUACACGAACAGCUUCA CGCGCGGGCGUGUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGUCGUCGGUCCUCCACUCCACGCAGGACCUC UUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGUU CCACGCCAUCCACGUCUCCGGGACGAACGGGA CGAAGCGGUUCGACAACCCGGUCCUCCCGUUC AACGACGGCGUCUACUUCGCGAGCACGGAGAA GUCGAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGCA CGACCCUGGACUCGAAGACCCAGUCCCUACUU AUCGUGAACAACGCCACCAACGUCGUCAUCAA GGUCUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCCU UCCUCGGCGUCUACUACCACAAGAACAACAAG UCGUGGAUGGAGUCGGAGUUCGGGUGUACAG CUCGGCGAACAACUGCACCUUCGAGUACGUGU CGCAGCCGUUCCUCAUGGACCUCGAGGGCAAG CAGGGUAACUUCAAGAACCUGCGCGAGUUCGU CUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUUCU ACUCCAAGCACACGCCCAUCAACCUGGUCCGCG ACCUCCCGCAAGGCUUCUCCGCCCUUGAGCCUC UGGUCGACCUGCCGAUCGGCAUCAACAUCACG AGGUUCCAGACGCUCCUGGCGCUGCACCGGUC GUACCUGACGCCAGGCGACUCCUCCUCGGGCU GGACAGCAGGCGCGGCUGCCUACUACGUCGGG UACCUGCAGCCCCGCACGUUCCUCCUGAAGUA CAACGAGAACGGCACUAUCACGGACGCCGUCG ACUGCGCCCUUGGACCCACUGUCGGAGACGAAG UGCACGCUGAAGUCGUUCACCGUGGAGAAGGG UAUCUACCAGACCUCCAACUCCGGGUCCAGC CGACGGAGUCGAUCGUGCGGUUCCCCAACAUC ACGAACCUGUGCCCCUUCGGUGAGGUCUUCAA	3

CGCCACCCGGUUCGCGUCGGUCUACGCGUGGA
 ACCGUAAGCGCAUCUCGAACUGCGUGGCGGAC
 UACUCCGUCCUCUACAACAGCGCGUCCUUCAG
 CACCUUCAAGUGCUACGGCGUCAGCCCCACGA
 AGCUGAACGACCUCUGCUUCACCAACGUCUAC
 GCAGACUCCUUCGUGAUCCGGGGUGACGAGGU
 GCGACAGAU CGCCCCUGGUCAGACCGGGAAGA
 UCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACGAC
 UUCACCGGCUGCGUGAU CGCGUGGAACAGCAA
 CAACCUGGACUCCAAGGUCGGAGGUAA CUACA
 ACUACCUCUACCGGCUGU UCCGCAAGUCCAAC
 CUGAAGCCGUUCGAGCGGGACAUCUCCACGGA
 GAUCUACCAAGCCGGCUCGACCCCUUGUAACG
 GGGUGGAGGGGUUCAACUGCUACU UCCACUG
 CAGUCCUACGGGUUCCAGCCCACCAACGGGGU
 CGGGUACCAGCCGUACCGCGUGGUGGUCCUGU
 CCUUCGAGCUGCUGCACGCGCCAGCCACGGUG
 UGCGGGCCAAAGAAGAGCACGAACCUGGUCAA
 GAACAAGUGCGUCAACUUAACUUAACGGCC
 UGACGGGGACAGGGGUCCUCACGGAGUCGAAC
 AAGAAGUUCCUGCCGUUCCAGCAGUUCGGCCG
 UGACAUCGCAGACACGACUGACGCCGUCCGCG
 ACCCUCAGACCCUCGAGAUCCUCGACAUCACCC
 CGUGCUCGUUCGGCGGAGUGAGCGUCAUCACC
 CCGGGGACCAACACAUCGAACCAGGUGGCCGU
 CCUGUACCAGGACGUCAACUGCACGGAGGUCC
 CUGUGGCGAUCCACGCCGACCAGCUCACGCCCA
 CCUGGCGCGUCUACUCCACCGGGUCCAACGUG
 UUCCAGACCCGCGCAGGCUGCCUGAUCGGGGC
 CGAGCACGUCAACAACAGCUACGAGUGCGACA
 UCCCCAUCGGAGCGGGCAUCUGCGCCAGCUAC
 CAGACGCAGACGAACUCUCCAAGGCGCGCUCG
 UAGCGUGGCCUCCCAGUCCAUCAUCGCGUACA
 CGAUGUCCCUUGGGGCGGAGAACUCGGUCGCA
 UACAGCAACAACUCCAUCGCCAUCCCCACCAAC

UUCACGAUCUCGGUCACCACCGAGAUCCUCCC
 GGUCAGCAUGACGAAGACGUCGGUGGACUGCA
 CCAUGUACAUCUGCGGGGACAGCACGGAGUGC
 UCGAACCUGCUCCUGCAGUACGGGAGCUUCUG
 CACCCAGCUGAACAGGGCGCUGACGGGGAUUCG
 CGGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUG
 UUCGCGCAGGUGAAGCAGAUUCUACAAGACGCC
 UCCAAUCAAGGACUUCGGCGGGUUAACUUCU
 CGCAGAUCCUCCCCGACCCGUCCAAGCCGUCGA
 AGCGGUCGUUCAUCGAGGACCUGCUCUUAAC
 AAGGUGACGUUGGCCGACGCGGGCUUCAUCAA
 GCAGUACGGGGACUGCCUUGGGGACAUCGCUG
 CCCGCGACCUCAUCUGCGCCCAGAAGUUAAC
 GGGCUGACUGUGCUCCCGCCCCUGCUGACGGA
 CGAGAUGAUCGCGCAGUACACGUCCGCGCUGC
 UCGCUGGAACGAUCACCUCCGGGUGGACCUUC
 GGCGCUGGAGCGGCUCUGCAGAUCCCGUUCGC
 GAUGCAGAUUGGCGUACCGGUUAACGGCAUCG
 GGGUGACCCAGAACGUCCUCUACGAGAACCAG
 AAGCUGAUCGCCAACCAGUUAACUCCGCGAU
 CGGCAAGAUAUCCAGGACUCGCUGAGCUCCACGG
 CUUCCGCCCUCGGGAAGCUUCAGGACGUGGUG
 AACCAGAACGCCAGGCCCUAACACCCUGGU
 GAAGCAGCUGAGCUCGAACUUCGGCGCCAUCU
 CGAGCGUGCUAACGACAUCCUGAGCCGUCUG
 GACCCUCCCGAGGCGGAGGUGCAGAUCCGACCG
 GCUCAUCACGGGCCGGCUUCAGUCCCUGCAGA
 CGUACGUGACCCAGCAGCUCAUACGGGGCGGCG
 GAGAUACGCGCCUCCGCCAACCUGGCCGCGAC
 GAAGAUGUCCGAGUGCGUCCUCGGACAGAGCA
 AGCGCGUGGACUUCUGCGGCAAGGGGUACCAC
 CUCAUGAGCUUUCUCCCGAGUCGGCUCCUCACGG
 GGUCGUCUUCUGCAGGUGACGUACGUCCCGG
 CGCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCG
 AUCUGCCACGACGGGAAGGCGCACUUCCCGCG

	CGAGGGCGUCUUCGUCUCCAACGGGACCCACU GGUUCGUCACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCG CAGAUCAUCACGACCGACAACACGUUCGUAUC CGGGAACUGCGACGUCGUCAUCGGCAUCGUCA ACAACACGGUCUACGACCCACUGCAGCCGGAG CUGGACUCGUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA UUUCAAGAACCACACCUCGCCCCGACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGGAUCAACGCGUCGGUC GUGAACAUCCAGAAGGAGAU CGACCGACUGAA CGAGGUCGCCAAGAACCUGAACGAGUCCCUGA UCGACCUGCAAGAGCUCGGCAAGUACGAGCAG UACAUCAAGUGGCCUUGGUACAUCUGGCUCGG CUUCAUCGCGGGGCUGAUCGCCAUCGUGAUGG UCACCAUCAUGUUGUGCUGCAUGACCUC CUGC UGCUCGUGCCUCAAGGGGUGCUGCAGCUGCGG GUCCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACUCGG AGCCGGUCCUCAAGGGGCGUCAAGCUCCACUAC ACC	
3' UTR	UGAUA AUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLD SKTQSL LIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF	5

	RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP VLKGVKLHYT	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 2		
SEQ ID NO: 6 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мПНК ORF SEQ ID NO: 7, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		6
Химия	1-метилпсевдоурин	
Крышка	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мПНК ORF	AUGUUCGUGUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCAGGA	7

(исключая кодон)	стоп- CCCAGCUGCCGCCUGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGCGGUGUGUACUACCCCGACAAGGUGUUC AGGUCCAGCGUGCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUCCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACACUCGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAACAACGCCACCAACGUGGUGAUCA AGGUGUGCGAAUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGCGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAAUUUCAAGAACCUGAGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACGCCCAUCAACCUGGUGCG GGACUUGCCCCAGGGCUUCAGCGCCUGGAGC CCUUAGUGGACCUGCCUAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG AGCUACCUGACUCCCGGCGACAGCAGCUCCGG GUGGACUGCCGGUGCUGCCGCCUACUACGUGG GGUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG UACAACGAGAACGGCACCAUACCGACGCCGU GGACUGCGCCCUGGAUCCACUGAGCGAGACCA AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG GGCAUCUACCAGACCAGCAACUCCGGGUGCA GCCCACCAGAGCAUCGUGAGGUUCCCCAACA UCACCAACCUGUGCCCUUUCGGCGAGGUGUUC AACGCCACCCGCUUCGCCUCCGUGUACGCCUGG AACAGGAAGAGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGA CUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUCU CCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCAACC AAGCUGAACGACCUGUGCUUUACCAACGUGUA
---------------------	--

CGCCGAUAGCUUCGUGAUCCGCGGCGACGAAG
 UGCGGCAGAUCGCUCCUGGGCAGACCGGAAAG
 AUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACGA
 CUUCACCGGGUGCGUGAUCGCUUGGAACAGCA
 ACAACCUGGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUAC
 AACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCAA
 CCUGAAGCCCUUCGAGCGCGACAUCUCCACCG
 AGAUCUACCAGGCCGGCUCCACACCCUGCAAC
 GGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUUCCCCU
 GCAGUCCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGCG
 UGGGCUACCAGCCAUACCGCGUGGUGGUGCUG
 UCCUUCGAGCUGCUGCACGCUCCCGCCACCGUU
 UGCGGCCCCAAGAAGUCCACCAACCUGGUGAA
 GAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGGUC
 UCACGGGCACCGGGGUGCUGACCGAGAGCAAC
 AAGAAGUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGCAG
 GGACAUCGCCGACACCACAGACGCCGUGCGGG
 AUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACC
 CCGUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUCAC
 GCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCG
 UGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGUG
 CCCGUGGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACUCCC
 ACCUGGCGCGUGUAUAGCACCGGCAGCAACGU
 GUUCCAGACACGGGCCGGCUGCCUGAUCGGCG
 CCGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGAC
 AUCCCCAUCGGCGCUGGCAUCUGCGCCAGCUA
 CCAGACCCAGACCAACAGCCCCAGACGGGCCAG
 GUCCGUGGCUUCCCAGAGCAUCAUCGCCUACA
 CCAUGUCCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCC
 UACAGCAACAACUCCAUCGCCAUCCCCACCAAC
 UUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUCCUGCC
 CGUGAGCAUGACCAAGACCUCGUGGACUGCA
 CCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGUGC
 AGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUG
 CACCCAGCUGAACAGGGCCCUGACCGGCAUCG

CCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUG
 UUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCAACAAGACUCC
 ACCUAUCAAGGACUUCGGCGGGUUAACUUCA
 GCCAGAUCCUCCCCGACCCCUCCAAGCCCAGCA
 AGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAAC
 AAGGUGACCCUGGCUGACGCCGGCUUUAUCAA
 GCAGUACGGCGACUGCCUUGGCGACAUCGCCG
 CCAGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUAAC
 GGCCUGACCGUGCUGCCGCCACUGCUGACCGA
 CGAGAUGAUCGCCCAGUACACCUCUGCCCUGC
 UGGCCGGUACCAUCACCUCGGCUGGACAUUU
 GGUGCUGGCGCUGCGCUGCAGAUCCCCUUCGC
 CAUGCAGAUGGCCUACCGCUUCAACGGCAUCG
 GGGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAG
 AAGCUGAUCGCCAACCAGUUAACAGCGCCAU
 CGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCG
 CCAGCGCUCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUG
 AACCAGAACGCCCAGGCCUGAACACCCUGGU
 GAAGCAGCUGUCCAGCAACUUCGGCGCCAUCA
 GCUCCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUG
 GAUCCACCAGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACCG
 UCUGAUCACCGGUCGGCUGCAGAGCCUGCAGA
 CCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGCGCCGCCG
 AAAUCCGCGCCUCCGCCAACCUGGCCGCCACCA
 AGAUGUCCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAG
 CGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCU
 GAUGAGCUUCCACAGAGCGCUCCCCACGGGG
 UAGUGUUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCC
 CAGGAGAAGAACUUCACCACUGCACCCGCCAU
 CUGCCACGACGGCAAGGCCACUUCCCUCGGG
 AGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGG
 UUCGUGACCCAGAGGAACUUCUACGAGCCCCA
 GAUCAUACCACCGACAACACCUUCGUGUCCG
 GCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUAGUGAAC
 AACACCGUGUACGACCCACUGCAGCCCGAGCU

	GGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACU UCAAGAACCACACCAGCCCAGACGUGGACCUG GGCGACAUCUCCGGCAUCAACGCCUCCGUGGU GAACAUCCAGAAGGAGAUUCGACCGGCUGAACG AGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUC GACCUGCAGGAGCUGGGGAAGUACGAGCAGUA CAUCAAGUGGCCUUGGUACAUCUGGCUGGGCU UCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUG ACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGCUG CAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGGCA GCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAG CCCGUGCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACAC C	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSTQSLNIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP	8

	TWRVYSTGNSVVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPFQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP VLKGVKLHYT	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 3		
SEQ ID NO: 9 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 10, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		9
Химия	1-метилпсевдоурин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп- AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC	10

ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU
 CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA
 AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC
 ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU
 GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUC
 AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC
 UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA
 GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCAGGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCGGGUGCA
 GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA

CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCGGCAGCGGC
 GGCAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCAACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUUAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCGACCCAGCAAGCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUA

ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU
 GAACCAGAACGCCAGGCCUGAACACCCUGG
 UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC
 AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU
 GGACCCUCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC
 GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG
 ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGC
 CGAGAUUCGGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA
 CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC
 AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA
 CCUGAUGAGCUUUCCCCAGAGCGCACCCCACG
 GAGUGGUGUCCUGCACGUGACCUACGUGCCC
 GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC
 AUCUGCCACGACGGCAAGGCCACUUUCCCCG
 GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU
 GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC
 CAGAUCAUCACCACCGACAACACCUUCGUGAG
 CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA
 ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG
 CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA
 CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC
 UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG
 GUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAA
 CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA

	UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG GGCAGCGGCUACAUCCCCGAGGCCCCUAGAGA CGGCCAGGCCUACGUGCGGAAGGACGGCGAGU GGGUGCUGCUGAGCACCUUCCUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSF GGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPGSGGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ	11

		DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWVFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDIGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQSGGYIPEAPRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL	
ПолиА хвост		100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 4			
SEQ ID NO: 12 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 13, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			12
Химия		1-метилпсевдоурин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF стоп-	AUGUUCGUGUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUCA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA	13

GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGGCCAU CGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAAUCGCUACUUCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA

ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGA UCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGGCUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGGCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCGCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACC GGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCA

	UCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACC GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU GAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGG UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU GGACCCUCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGCGGC CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA CCUGAUGAGCUUUCCCCAGAGCGCACCCCACG GAGUGGUGUUCUGCACGUGACCUACGUGCCC GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC AUCUGCCACGACGGCAAGGCCACUUCUCCCCG GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC CAGAUCAUACACCACGACAACACCUUCGUGAG CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG GUGAACAUCCAGAAGGAGAUUGAUCGGCUGAA CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG GGCAGCGGCUACAUCCCCGAGGCCCCUAGAGA CGGCCAGGCCUACGUGCGGAAGGACGGCGAGU GGGUGCUGCUGAGCACCUUCCUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV	14

последовательность	SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQGSgyIPEAPRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL	
ПолиА хвост	100 нт	

SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 5		
SEQ ID NO: 15 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 16, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		15
Химия	1-метилпсевдоуридин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAGAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAUAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп- AUGUUCGUGUUCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACCCCAUCAACCUGGUGCG GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCUGCACCCGG AGCUACCUGACCCAGGCGACAGCAGCAGCGG GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU	16

GGACUGCGCCCUUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA

CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCGGCAGCGGC
 GGCAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAAGUUAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUCAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU
 GAACCAGAACGCCCAGGCCUGAACACCCUGG
 UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC
 AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU
 GGACCCUCCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC
 GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG
 ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGC
 CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA
 CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC

	AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA CCUGAUGAGCUUUCAGAGCGCACCCACG GAGUGGUGUUCUGCACGUGACCUACGUGCCC GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC AUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUUCCCCG GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC CAGAUCAUACACCACCGACAACACCUUCGUGAG CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCCGAG CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG GUGAACAUCCAGAAGGAGAUCAUCGGCUGAA CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG UACAUCAAGUGGGCCUGGUACAUCUGGCUGGG CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGC UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCG AGCCCGUGCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUAC ACC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLNIVNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE	17

	NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPI GAGICASYQTQTNSPGSGGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFN SAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP VLKGVKLHYT	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 6		
SEQ ID NO: 18 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мPHK ORF SEQ ID NO: 19, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		18
Химия	1-метилпсевдоурин	

Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	AUGUUCGUGUUCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACCCCAUCAACCUGGUGCG GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCUGCACCGG AGCUACCUGACCCAGGCGACAGCAGCAGCGG GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG UACAACGAGAACGGCACCAUACCGACGCCGU GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA AGUGCACCCUGAAGAGCUUACCGUGGAGAAG GGCAUCUACCAGACCAGCAACUCCGGGUGCA GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC	19

AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAAUCUGCUACUUCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA

ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCAGGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUC CAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU
 GAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGG
 UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC
 AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU
 GGACCCUCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC
 GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG
 ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGCCGC
 CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA
 CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC
 AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA
 CCUGAUGAGCUUUC CAGAGCGCACCCACG
 GAGUGGUGUUC CUGCACGUGACCUACGUGCCC
 GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC
 AUCUGCCACGACGGCAAGGCCACUUUCCCCG

	GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC CAGAUCAUCACCACCGACAACACCUUCGUGAG CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG GUGAACAUCCAGAAGGAGAUCAUCGGCUGAA CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG UACAUCAAGUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGG CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG UGACCAUCAUGCUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSTQSLNATNVVIVCEFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSEKCTLSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS	20

	VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGNSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPFQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGV FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIML	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 7		
SEQ ID NO: 21 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 22, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		21
Химия	1-метилпсевдоурдин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп- AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC	22

ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU
 CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA
 AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC
 ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU
 GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUCA
 AGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCC
 UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA
 GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCAGGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA

CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGCGACAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCGGGGCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUCAACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA

CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAGCCGCCCGGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAGCCGG
 AACCAUCACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACAAGG
 UGGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCCGGAGAUUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU
 GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA
 GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGUG
 UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGA
 GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA
 CGACGGCAAGGCCCACUUUCCCCGGGAGGGCG
 UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG
 ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU
 CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU
 GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC
 GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG
 CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA
 AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC
 AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU
 CCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAACGAGGUGG
 CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG

	CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA GUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGCUGCAGCUG CCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGGCAGCUGCU GCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGUG CUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACACC	
3' UTR	UGAUAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSTQSLNIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAAR	23

		DLICAQKFNGLTVLPPLLTDemiaQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASAN LAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP HGTVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPR EGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNC DVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTS PDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTI MLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLK GVKLHYT	
ПолиА хвост		100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 8			
SEQ ID NO: 24 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 25, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			24
Химия		1-метилпсевдоурин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF	AUGUUCGUGUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC	25

UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA
 GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGGCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAAUCGCUACUUCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU

GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU

CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUUCGCCAACAGUUAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU
 GAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGG
 UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC
 AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU
 GGACAAGGUGGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC
 GGCUGAUCACUGGCCCGGCUGCAGAGCCUGCAG
 ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGCCGC
 CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA
 CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC
 AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA
 CCUGAUGAGCUUUCCCCAGAGCGCACCCCACG
 GAGUGGUGUUCUGGCACGUGACCUACGUGCCC
 GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC
 AUCUGCCACGACGGCAAGGCCACUUCUCCCCG
 GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU
 GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC
 CAGAUCAUCACCACCGACAACACCUUCGUGAG
 CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA
 ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG
 CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA
 CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC
 UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG
 GUGAACAUCCAGAAGGAGAUUGAUCGGCUGAA
 CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA
 UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG
 UACAUCAAGUGGCCCUUGGUACAUCUGGCUGGG
 CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG
 UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGC
 UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG
 CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCG

	AGCCCGUGCUGAAGGGCGUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLNINATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ	26

	SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFTVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP VLKGV	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 9		
SEQ ID NO: 27 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 28, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		27
Химия	1-метилпсевдоурин; SEQ ID NO: 105 соответствует полностью модифицированной последовательности РНК, включая 5'-UTR, мРНК ORF и 3'-UTR; SEQ ID NO: 106 соответствует полностью модифицированной ORF конструкции мРНК.	105 106
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCUGGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA	28

GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCCG
 AGCUACCUGACCCAGGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUCCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAAACUGCUACUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG

UGUGUGGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGGCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCAGGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG

CCAUGCAGAUUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUUCGCCAACAGUUCAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU
 GAACCAGAACGCCCAGGCCUGAACACCCUGG
 UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC
 AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU
 GGACCCUCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC
 GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG
 ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGCCGC
 CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA
 CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC
 AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA
 CCUGAUGAGCUUUCGCCAGAGCGCACCCACG
 GAGUGGUGUCCUGCACGUGACCUACGUGCCC
 GCCCAGGAGAAGAACUUCACCAACGCCCCAGCC
 AUCUGCCACGACGGCAAGGCCACUUCGCCG
 GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU
 GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC
 CAGAUCAUACCAACCGACAACACCUUCGUGAG
 CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA
 ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG
 CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA
 CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC
 UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG
 GUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAA
 CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA
 UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG
 UACAUCAAGUGGCCCUUGGUACAUCUGGCUGGG
 CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG
 UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGC
 UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG
 CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCG
 AGCCCGUGCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUAC

	ACC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLNIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ	29

		SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP VLKGVKLHYT	
ПолиА хвост		100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 10			
SEQ ID NO: 51 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 52, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			51
Химия		1-метилпсевдоурин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	AUGUUCGUGUUCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC	52

UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG

GGAUCCCCAGACCCUGGAGA UCCUGGACAUCA
 CCCC UUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCGCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACC GGGCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCAACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAGUUAACAGCGCCA
 UCGGCAAGA UCCAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU

	GAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGG UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU GGACAAGGUGGAGGCCGAGGUGCAGAU CGACC GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGCGC CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCA CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA CCUGAUGAGCUUUC C C C CAGAGCGCACCCACG GAGUGGUGUUC CUGCACGUGACCUACGUGCCC GCCCAGGAGAAGAACUUCAC C C C C C CAGCC AUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUC C C C C G GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC CAGAUCAUCAC C C C GACAACACCUUCGUGAG CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA ACAACACCGUGUACGAUCC C C C CUGCAGCCCGAG CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA CUUCAAGAAUCACAC C C C C C GACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG GUGAACAUC CAGAAGGAGAU CGAU CGGCUGAA CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG UACAUCAAGUGGCC CUGGUACAUCUGGCUGGG CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAU CGUGAUGG UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGAC CAGCUGC UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGAC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCC C C C CAGCCCCUCCU CCCCUUC CUGCACCCGUAC C C C C C GUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная	MFVFLVLLPLVSSQCVNL TTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFSNVTWFHAIHV	33

последовательность	SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD	
ПолиА хвост	100 нт	

SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 11		
SEQ ID NO: 53 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 54, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		53
Химия	1-метилпсевдоурин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAGAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF AUGUUCGUGUUCUGGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACCCCAUCAACCUGGUGCG GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCUGCACCGG AGCUACCUGACCCAGGCGACAGCAGCAGCGG GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU	54

GGACUGCGCCCUUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUCUAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA

CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAAGUUAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUCAGGACAGCCUGAGCAGCACC
 GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU
 GAACCAGAACGCCCAGGCCUGAACACCCUGG
 UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC
 AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU
 GGACCCUCCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC
 GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG
 ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGC
 CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA
 CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC

	AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA CCUGAUGAGCUUUCAGAGCGCACCCACG GAGUGGUGUUCUGCACGUGACCUACGUGCCC GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC AUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUUCCCCG GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC CAGAUCAUACACCACCGACAACACCUUCGUGAG CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG GUGAACAUCCAGAAGGAGAUCAUCGGCUGAA CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG UACAUCAAGUGGGCCUGGUACAUCUGGCUGGG CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGC UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGAC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLNATNVVIVKVEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA	34

	WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPFQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2 S-белок, Вариант 12		
SEQ ID NO: 55 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мPHK ORF SEQ ID NO: 56, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		55
Химия	1-метилпсевдоурин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2

Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	UUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCG AGAAGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUC GGCACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCU GCUGAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGA UCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGAC CCCUUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAA CAAGAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGGGUGU ACAGCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUAC GUGAGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGG CAAGCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGU UCGUGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAG AUCUACAGCAAGCACACCCCAUCAACCUGGU GCGGGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGG AGCCCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAAC AUCACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCCUGCAC CGGAGCUACCUGACCCCAGGCGACAGCAGCAG CGGGUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACG UGGGCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUG AAGUACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGC CGUGGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGA CCAAGUGCACCCUGAAGAGCUUACCGUGGAG AAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUCCGGGU GCAGCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCA ACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUG UUCAACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGC CUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGG CCGACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGC UUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCC CACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUACCAACG UGUACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGAC GAGGUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGG CAAGAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCG ACGACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAAC AGCAACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAA CUACAACUACCUGUACCGGCUGUCCGGAAGA	56
--	------------------	---	----

GCAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGC
 ACCGAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGC
 AACGGCGUGGAGGGCUUCAAACUGCUACUUCCC
 UCUGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACG
 GCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUG
 CUGAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACC
 GUGUGUGGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGU
 GAAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACG
 GCCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGC
 AACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGG
 CCGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGC
 GGGAUCCCCAGACCCUGGAGA UCCUGGACAUC
 ACCCCUUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAU
 CACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGC
 CGUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGG
 UGCCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACAC
 CCACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAAC
 GUGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGG
 CGCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCG
 ACAUCCCCAU CGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGC
 UACCAGACCCAGACCAAUUCACCCGGCAGCGG
 CGGCAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCU
 ACACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUG
 GCCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACC
 AACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCU
 GCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACU
 GCACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAG
 UGCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUU
 CUGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGCA
 UCGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAG
 GUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCAACAAGAC
 CCCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAAACU
 UCAGCCAGA UCCUGCCCGACCCAGCAAGCCCA
 GCAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUC
 AACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAU

CAAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAG
 CCGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUC
 AACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACC
 GACGAGAUGAUCGCCAGUACACCAGCGCCCU
 GUUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUU
 UCGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUC
 GCCAUGCAGAUUGGCCUACCGGUUCAACGGCAU
 CGGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACC
 AGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCC
 AUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCAC
 CGCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGG
 UGAACCAGAACGCCCAGGCCUGAACACCCUG
 GUGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAU
 CAGCAGCGUGCUGAACGACAUCUGAGCCGGC
 UGGACCCUCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGAC
 CGGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCA
 GACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGCCG
 CCGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCC
 ACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAG
 CAAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACC
 ACCUGAUGAGCUUCCCCAGAGCGCACCCCAC
 GGAGUGGUGUUCUGCACGUGACCUACGUGCC
 CGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGC
 CAUCUGCCACGACGGCAAGGCCACUUUCCCCG
 GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU
 GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC
 CAGAUCAUCACCACCGACAACACCUUCGUGAG
 CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA
 ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG
 CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA
 CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC
 UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG
 GUGAACAUCCAGAAGGAGAUCAUCGGCUGAA
 CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA
 UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG

	UACAUCAAGUGGCCCUUGUACAUCUGGCUGGG CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGC UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGAC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKP FERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVL SFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSF GGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPGSGGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN	35

		VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD	
ПолиА хвост		100 нт	
WIV16 S-белок, Вариант 1			
SEQ ID NO: 57 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 48, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			57
Химия		1-метилпсевдоурин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	AUGUUUAUCUUCCUGUUCUUCCUGACCCUGAC CAGCGGCAGCGACCUGGAAAGCUGCACCACCU UCGACGACGUGCAGGCCCCCAACUACCCUCAGC ACAGCUCUAGCAGACGGGGCGUGUACUACCCC GACGAGAUUCUUCAGAAGCGACACCCUGUACCU GACCCAGGACCUGUUCUCCUGCCCUUCUACAGCA ACGUGACCGGCUUCCACACCAUCAACCACAGA UUCGACAACCCCGUGAUCCCCUUAAGGACGG GGUGUACUUUGCCGCCACCGAGAAGUCCAAUG UCGUGCGGGGAUGGGUGUUCGGCAGCACCAUG AACAACAAGAGCCAGAGCGUGAUCAUCAUCAA CAACAGCACCAACGUCGUGAUCCGGGCCUGCA ACUUCGAGCUGUGCGACAACCCAUUCUUCGCC GUGUCCAAGCCCACCGGCACCCAGACCCACACC AUGAUCUUCGACAACGCCUUAACUGCACCUU CGAGUACAUCAGCGACAGCUUCAGCCUGGACG	48

UGGCCGAGAAAAGCGGCAACUUCAAGCACCUG
 AGAGAAUUCGUGUUAAGAACAAGGACGGCUU
 CCUGUACGUGUACAAGGGCUACCAGCCCAUCG
 ACGUCGUGCGCGAUCUGCCCAGCGGCUUCAA
 AUCCUGAAGCCCAUCUUCAAGCUGCCCCUGGG
 CAUCAACAUCACCAACUUCCGGGCUAUCCUGA
 CCGCCUUCCUGCCCGCCCAGGAUACCUGGGGA
 ACAAGCGCCGUGCCUACUUCGUGGGCUACCU
 GAAGCCUGCCACCUUCAUGCUGAAGUACGACG
 AGAACGGCACCAUCACCGACGCCGUGGACUGC
 AGCCAGAAUCCUCUGGCCGAGCUGAAGUGCAG
 CGUGAAGUCCUUCGAGAUCGACAAGGGCAUCU
 ACCAGACCAGCAACUUCAGAGUGGCCCCCAGC
 AAAGAAGUCGUGCGGUUCCCCAAUAUCACCAA
 CCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUAACGCCA
 CCACCUUUCCCAGCGUGUACGCCUGGGAGCGG
 AAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAG
 CGUGCUGUACAACUCCACCAGCUUUCUCCACCU
 UCAAGUGCUACGGCGUGUCCGCCACCAAGCUG
 AACGACCUGUGCUUCAGCAAUGUGUACGCCGA
 CUCCUUCGUCGUGAAGGGCGACGAUGUGCGCC
 AGAUCGCCCCUGGACAGACAGGCGUGAUCGCC
 GAUUACAACUACAAGCUGCCUGACGACUUCAC
 CGGCUGCGUGCUGGCCUGGAACACCAGAAACA
 UCGACGCCACCCAGACAGGCAACUACAAUUA
 AAGUACAGAAGCCUGCGGCACGGCAAGCUGCG
 GCCCUUCGAGAGGGACAUCUCCAACGUGCCCU
 UCAGCCCCGACGGCAAGCCUUGUACCCCCCUG
 CCUUUAACUGCUACUGGCCCCUGAACGACUAC
 GGCUUCUACAUCACAAACGGCAUCGGCUAUCA
 GCCCUACCGGGUGGUGGUGCUGUCCUUUGAGC
 UGCUGAAUGCCCCUGCCACCGUGUGCGGCCCU
 AAGCUGAGCACCGACCUGAUCAAGAACCAGUG
 CGUGAACUUCAACUUAACGGCCUGACCGGCA
 CCGGCGUGCUGACACCUAGCAGCAAGAGAUUC

CAGCCCUUCCAGCAGUUCGGCCGGGACGUGCU
GGAUUUCACCGACAGCGUGCGGGACCCCAAGA
CCAGCGAGAUCCUGGACAUCAGCCCCUGCAGC
UUCGGCGGAGUGUCCGUGAUCACCCCCGGCAC
CAAUACCAGCUCUGAGGUGGCCGUGCUGUAUC
AGGACGUGAACUGCACCGAUGUGCCCGUGGCC
AUCCACGCCGAUCAGCUGACCCCAUCUUGGCG
GGUGUACUCCACCGGCAACAACGUGUUC CAGA
CACAAGCCGGCUGCCUGAUCGGAGCCGAGCAC
GUGGACACCAGCUACGAGUGCGACAUCCCUAU
CGGCGCUGGCAUCUGCGCCAGCUACCACACCG
UGUCCAGCCUGAGAAGCACCAGCCAGAAAUCU
AUCGUGGCCUACACCAUGAGCCUGGGCGCCGA
CAGCUCUAUCGCCUACUCCAACAACACAAUCG
CCAUCCCCACCAAUUUCAGCAUCUCCAUCACCA
CCGAAGUGAUGCCCGUGUCCAUGGCCAAGACC
UCCGUGGAUUGCAACAUGUACAUCUGCGGCCGA
CAGCACCGAGUGCGCCAACCUGCUGCUGCAGU
ACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACAGAGCC
CUGAGCGGAAUCGCCGUGGAACAGGACAGAAA
CACCCGGGAAGUGUUCGCCCAAGUGAAGCAGA
UGUAUAAGACCCCCACCCUGAAGGAUUUCGGC
GGCUUUAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCC
UCUGAAGCCUACCAAGCGGAGCUUCAUCGAGG
ACCUGCUGUUAACAAAGUGACCCUGGCCGAC
GCCGGCUUUAUGAAGCAGUAUGGCGAGUGCCU
GGGCGACAUCAACGCCCGGGAUCUGAUCUGCG
CCCAGAAGUUUAACGGACUGACCGUGCUGCCC
CCUCUGCUGACCGACGAUAUGAUCGCCGCCUA
CACAGCCGCCUGGUGUCUGGCACAGCUACCG
CCGGAUGGACAUUUGGAGCUGGCGCCGCUCUG
CAGAUCCCCUUGCCAUGCAGAUUGGCCUACCG
GUUCA AUGGCAUCGGCGUGACCCAGAAUGUGC
UGUACGAGAACCAGAAGCAGAU CGCCAAC CAG
UUCAACAAGGCCAUUAGCCAGAUUCAGGAAAG

	CCUGACCACCACCAGCACCGCCCUGGGCAAACU GCAGGACGUCGUGAACCAGAACGCCCAGGCCC UGAACACCCUCGUGAAGCAGCUGAGCAGCAAU UUCGGCGCCAUCAGCUCCGUGCUGAACGAUUAU CCUGAGCAGACUGGACAAGGUGGAAGCAGAGG UGCAGAUUCGACCGGCUGAUCACCGGCAGACUG CAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCU GAUUAGAGCCGCCGAGAUCAGGGCCAGCGCCA AUCUGGCCGCCACAAAGAUGAGCGAGUGUGUG CUGGGCCAGAGCAAGCGGGUGGACUUCUGCGG CAAGGGCUAUCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGG CCGCUCCUCACGGCGUGGUGUUUCUGCACGUG ACAUACGUGCCCAGCCAGGAACGGAACUUCAC CACCGCCCCAGCCAUCUGCCACGAGGGCAAGGC CUACUUCCCCCGGGAAGGCGUGUUCGUGUUUA ACGGCACCUCUGGUUUUAUACCCAGCGGAAU UUCUUCAGUCCGCAGAUCAUACCCACAGACAA CACCUUCGUGUCCGGCAGCUGCGACGUCGUGA UUGGCAUCAUUAACAACACCGUGUACGACCCC CUGCAGCCCGAGCUGGACAGCUUCAAGAGGA ACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCUCCC CCGACGUGGACCUGGGCGAUAUCUCCGGCAUC AAUGCCAGCGUCGUGAAUAUCCAGAAAGAGAU CGAUCGCCUGAACGAGGUGGCCAAGAACCUGA AUGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAACUGGGG AAGUACGAGCAGUACAUAAGUGGCCUUGGUA CGUGUGGCUGGGCUUUAUCGCCGGCCUGAUCG CCAUCGUGAUGGUCACCAUCCUGCUGUGCUGC AUGACCAGCUGUUGCAGCUGUCUGAAGGGCGC CUGCAGCUGUGGCUCCUGCUGCAAGUUCGAUG AGGACGACAGCGAGCCUGUGCUGAAAGGCGUG AAGCUGCACUACACC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG	4

	AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFIFLFFLTLTSGSDLESCCTFDDVQAPNYPQHSSS RRGVYYYPDEIFRSDTLYLTDLFLPFYSNVTGFHTI NHRFDNPVIPFKDGVYFAATEKSNVVRGWVFGST MNNKSQSVIIINNSTNVVIRACNFELCDNPFFAVSK PTGTQTHTMIFDNAFNCTFEYISDSFSLDVAEKSGN FKHLREFVFKNKDGFLYVYKGYQPIDVVRDLPSGF NILKPIFKLPLGINITNFRAILTAFLPAQDTWGTSA AYFVGYLKPATFMLKYDENGTTITDAVDCSQNPLA ELKCSVKSFEIDKGIYQTSNFRVAPSKEVVRFPNIT NLCPFGEVFNATTFPSVYAWERKRISNCVADYSVL YNSTSFSTFKCYGVSATKLNDLCFSNVYADSFVVK GDDVRQIAPGQTGVIADYNYKLPDDFTGCVLAWN TRNIDATQTGNYNKYRSLRHGKLRPFERDISNVP FSPDGKPCPTPPAFNCYWPLNDYGFYITNGIGYQPY RVVVLSELLNAPATVCGPKLSTDLIKNQCVNFNF NGLTGTGVLTPSSKRFQPFQQFGRDVLDFDTSVRD PKTSEILDISPCSFGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDV NCTDVPVAIHADQLTPSWRVYSTGNNVFQTQAGC LIGAEHVDTSYECDIPIGAGICASYHTVSSLRSTSQ KSIVAYTMSLGADSSIAYSNNTIAIPTNFSISITTEV MPVSMAKTSVDCNMYICGDSTECANLLLQYGSFC TQLNRALSGIAVEQDRNTREVFAQVKQMYKTPTL KDFGGFNFSQILPDPLKPTKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFMKQYGECLGDINARDLICAQKFNGLTVLPPLL TDDMIAAYTAALVSGTATAGWTFGAGAALQIPFA MQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQFNKAISQ IQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITGRLQSL QTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSK RVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQE RNFTTAPAICHEGKAYFPREGVFVFNGTSWFITQR NFFSPQIITTDNTFVSGSCDVVIGIINNTVYDPLQPE LDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQ KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW	47

		YVWLGFIAGLIAIVMTILLCCMTSCCSCLKGACS CGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT	
ПолиА хвост		100 нт	
WIV16 S-белок, Вариант 2			
SEQ ID NO: 58 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 50, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			58
Химия		1-метилпсевдоурдин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF	AUGUUCAUCUCCUGUUCUCCUGACCCUGAC CAGCGGCAGCGACCUGGAGAGCUGCACCACCU UCGACGACGUGCAGGCCCCUAACUACCCUCAG CACAGCAGCAGCAGAAGAGGCGUGUACUACCC UGACGAGAUCUUCAGAAGCGACACCCUGUACC UGACCCAGGACCUGUUCUCCUGCCUUUCUACAGC AACGUGACCGGCUUCCACACCAUCAACCACAG AUUCGACAACCCUGUGAUCCCUUUAAGGACG GCGUGUACUUCGCCGCCACCGAGAAGAGCAAC GUGGUGAGAGGCUGGGUGUUCGGCAGCACCAU GAACAACAAGAGCCAGAGCGUGAUCAUCAUCA ACAACAGCACCAACGUGGUGAUCAGAGCCUGC AACUUCGAGCUGUGCGACAACCCUUUCUUCGC CGUGAGCAAGCCUACCGGCACCCAGACCCACAC CAUGAUCUUCGACAACGCCUUAACUGCACCUC UCGAGUACAUCAGCGACAGCUUCAGCCUGGAC GUGGCCGAGAAGAGCGGCAACUUAAGCACCUC GAGAGAGUUCGUGUUAAGAACAAGGACGGCU UCCUGUACGUGUACAAGGGCUACCAGCCUAUC GACGUGGUGAGAGACCUGCCUAGCGGCUUCAA CAUCCUGAAGCCUAUCUUAAGCUGCCUCUGG GCAUCAACAUCACCAACUUCAGAGCCAUCCUG ACCGCCUUCUGCCUGCCCAGGACACCUGGGGC ACCAGCGCCGCCGCCUACUUCGUGGGCUACCU	50

GAAGCCUGCCACCUUCAUGCUGAAGUACGACG
 AGAACGGCACCAUCACCGACGCCGUGGACUGC
 AGCCAGAACCCUCUGGCCGAGCUGAAGUGCAG
 CGUGAAGAGCUUCGAGAUCGACAAGGGCAUCU
 ACCAGACCAGCAACUUCAGAGUGGCCCCUAGC
 AAGGAGGUGGUGAGAUUCCCUAACAUCACCAA
 CCUGUGCCCUUUCGGCGAGGUGUUAACGCCA
 CCACCUUCCCUAGCGUGUACGCCUGGGAGAGA
 AAGAGAAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAG
 CGUGCUGUACAACAGCACCAGCUUCAGCACC
 UCAAGUGCUACGGCGUGAGCGCCACCAAGCUG
 AACGACCUGUGCUUCAGCAACGUGUACGCCGA
 CAGCUUCGUGGUGAAGGGCGACGACGUGAGAC
 AGAUCGCCCCUGGCCAGACCGGCGUGAUCGCC
 GACUACAACUACAAGCUGCCUGACGACUUCAC
 CGGCUGCGUGCUGGCCUGGAACACCAGAAACA
 UCGACGCCACCCAGACCGGCAACUACAACUAC
 AAGUACAGAAGCCUGAGACACGGCAAGCUGAG
 ACCUUUCGAGAGAGACAUCAGCAACGUGCCUU
 UCAGCCCUGACGGCAAGCCUUGCACCCCUCCUG
 CCUUCAACUGCUACUGGCCUCUGAACGACUAC
 GGCUUCUACAUCACCAACGGCAUCGGCUACCA
 GCCUACAGAGUGGUGGUGCUGAGCUUCGAGC
 UGCUGAACGCCCCUGCCACCGUGUGCGGCCC
 AAGCUGAGCACCGACCUGAUCAAGAACCAGUG
 CGUGAACUUAACUUAACGGCCUGACCGGCA
 CCGGCGUGCUGACCCCUAGCAGCAAGAGAUUC
 CAGCCUUUCCAGCAGUUCGGCAGAGACGUGCU
 GGACUUCACCGACAGCGUGAGAGACCCUAAGA
 CCAGCGAGAUCCUGGACAUCAGCCCUUGCAGC
 UUCGGCGGCGUGAGCGUGAUCACCCCUGGCAC
 CAACACCAGCAGCGAGGUGGCCGUGCUGUACC
 AGGACGUGAACUGCACCGACGUGCCUGUGGCC
 AUCCACGCCGACCAGCUGACCCCUAGCUGGAG
 AGUGUACAGCACCGGCAACAACGUGUCCAGA

CCCAGGCCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCAC
 GUGGACACCAGCUACGAGUGCGACAUCCCUAU
 CGGCGCCGGCAUCUGCGCCAGCUACCACACCGU
 GAGCAGCCUGAGAAGCACCAGCCAGAAGAGCA
 UCGUGGCCUACACCAUGAGCCUGGGCGCCGAC
 AGCAGCAUCGCCUACAGCAACAACACCAUCGC
 CAUCCCUACCAACUUCAGCAUCAGCAUACCAC
 CGAGGUGAUGCCUGUGAGCAUGGCCAAGACCA
 GCGUGGACUGCAACAUGUACAUCUGCGGCGAC
 AGCACCGAGUGCGCCAACCUGCUGCUGCAGUA
 CGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACAGAGCCC
 UGAGCGGCAUCGCCGUGGAGCAGGACAGAAAC
 ACCAGAGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAU
 GUACAAGACCCCUACCCUGAAGGACUUCGGCG
 GCUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCUGACCCU
 CUGAAGCCUACCAAGAGAAGCUUCAUCGAGGA
 CCUGCUGUUAACAAGGUGACCCUGGCCGACG
 CCGGCUUCAUGAAGCAGUACGGCGAGUGCCUG
 GGCGACAUAACGCCAGAGACCUGAUCUGCGC
 CCAGAAGUUAACGGCCUGACCGUGCUGCCUC
 CUCUGCUGACCGACGACAUGAUCGCCGCCUAC
 ACCGCCGCCUGGUGAGCGGCACCGCCACCGCC
 GGCUGGACCUUCGGCGCCGGCGCCGCCUGCA
 GAUCCCUUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACAGAU
 UCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUG
 UACGAGAACCAGAAGCAGAUCCGCAACCAGUU
 CAACAAGGCCAUCAGCCAGAUCCAGGAGAGCC
 UGACCACCACCAGCACCGCCCUGGGCAAGCUGC
 AGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCUG
 AACACCCUGGUGAAGCAGCUGAGCAGCAACUU
 CGGCGCCAUCAGCAGCGUGCUGAACGACAUC
 UGAGCAGACUGGACCCUCCUGAGGCCGAGGUG
 CAGAUCGACAGACUGAUCACCGGCAGACUGCA
 GAGCCUGCAGACCUACGUGACCCAGCAGCUGA
 UCAGAGCCGCCGAGAUCAGAGCCAGCGCCAAC

	CUGGCCGCCACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCU GGGCCAGAGCAAGAGAGUGGACUUCUGCGGCA AGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCUCAGGCC GCCCCUCACGGCGUGGUGUUCCUGCACGUGAC CUACGUGCCUAGCCAGGAGAGAAACUUCACCA CCGCCCCUGCCAUCUGCCACGAGGGCAAGGCCU ACUUCCCUAGAGAGGGCGUGUUCGUGUUAAC GGCACCAGCUGGUUCAUACCCAGAGAAACUU CUUCAGCCCUCAGAUCAUACCCACCGACAACAC CUUCGUGAGCGGCAGCUGCGACGUGGUGAUCG GCAUCAUCAACAACACCGUGUACGACCCUCUG CAGCCUGAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCU GGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGCCCUG ACGUGGACCUGGGCGACAUCAGCGGCAUCAAC GCCAGCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGA CAGACUGAACGAGGUGGCCAAGAACCUGAACG AGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAG UACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCUUGGUACGU GUGGCUGGGCUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCA UCGUGAUGGUGACCAUCCUGCUGUGCUGCAUG ACCAGCUGCUGCAGCUGCCUGAAGGGCGCCUG CAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGG ACGACAGCGAGCCUGUGCUGAAGGGCGUGAAG CUGCACUACACC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCUUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFIFLFFLTLTSGSDLESTTFDDVQAPNYPQHSSS RRGVYYPDEIFRSDTLYLTDLFLPFYSNVTGFHTI NHRFDNPVIPFKDGVYFAATEKSNVVRGWVFGST MNNKSQSVIIINNSTNVVIRACNFELCDNPFFAVSK PTGTQTHTMIFDNAFNCTFEYISDSFSLDVAEKSGN FKHLREFVFKNKDGLYVYKGYQPIDVVRDLPSGF NILKPIFKLPLGINITNFRAILTAFLPAQDTWGTSAA	49

	AYFVGYLKPATFMLKYDENGTTITDAVDCSQNPLA ELKCSVKSFEDKGIYQTSNFRVAPSKEVVRFPNIT NLCPFGEVFNATTFPSVYAWERKRISNCVADYSVL YNSTSFSTFKCYGVSATKLNLCFSNVYADSFVVK GDDVRQIAPGQTGVIADYNYKLPDDFTGCVLAWN TRNIDATQTGNYNKYRSLRHGKLRFERDISNVP FSPDGKPCPTPPAFNCYWPLNDYGFYITNGIGYQPY RVVLSFELLNAPATVCGPKLSTDLIKNQCVNFNF NGLTGTGVLTPSSKRFQPFQQFGRDVLDFTDSVRD PKTSEILDISPCSFSGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDV NCTDVPVAIHADQLTPSWRVYSTGNNVFQTQAGC LIGAEHVDTSYECDIPIGAGICASYHTVSSLRSTSQ KSIVAYTMSLGADSSIAYSNNTIAIPTNFSISITTEV MPVSMAKTSVDCNMYICGDSTECANLLLQYGSEC TQLNRALSGIAVEQDRNTREVFAQVKQMYKTPTL KDFGGFNFSQILPDPLKPTKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFMKQYGECLGDINARDLICAQKFNGLTVLPPLL TDDMIAAYTAALVSGTATAGWTFGAGAALQIPFA MQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQFNKAISQ IQESLTTTSTALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQ TYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKR VDFCGKGYHLMSEFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQER NFFTAPAICHEGKAYFPREGVVFVNGTSWFITQRN FFSPQIITTDNTFVSGSCDVVIGIINNTVYDPLQPEL DSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQ KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YVWLGFIAGLIAIVMVTILLCCMTSCCCLKGACS CGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT	
ПолиА хвост	100 нт	
MERS S-белок, Вариант 1		
SEQ ID NO: 60 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мPHK ORF SEQ ID NO: 61, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		60
Химия	1-метилпсевдоуридин	

Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	AUGAUCCACAGCGUGUUCCUGCUGAUGUUCCU CCUUACCCCUACCGAGAGCUACGUGGACGUCG GCCCUGACAGCGUUAAGAGCGCUUGCAUCGAG GUGGACAUCCAGCAGACCUUCUUCGACAAGAC CUGGCCUAGACCUAUCGACGUGAGCAAGGCCG ACGGCAUCAUCUACCCUCAGGGCAGAACCUAC AGCAACAUCACCAUCACCUACCAGGGCCUGUU CCCUUAUCAGGGGCGACCACGGCGACAUGUACG UGUACAGCGCCGGCCACGCCACCGGCACAACGC CCCAGAAGCUUUUCGUGGCCAACUACUCCCAG GACGUGAAGCAGUUCGCCAACGGCUUCGUGGU GAGAAUCGGCGCCGCCGCAACUCCACUGGAA CCGUGAUAUCAGCCCUAGCACCAGCGCCACCA UCAGAAAGAUUUAUCCUGCCUUUAUGCUGGGC UCCAGCGUGGGUAAUUCAGCGACGGCAAGAU GGGCAGAUUCUUAACCAACCCUGGUGCUGC UGCCUGACGGCUGCGGCACCCUGCUGAGAGCC UUCUACUGCAUCCUGGAGCCUAGAAGCGGCAA CCACUGCCCUGCCGGCAACAGCUACACCAGCUU CGCAACCUAUCACACCCCUGCCACCGACUGUUC UGACGGUAAUACAACAGAAACGCCAGCCUGA ACAGCUUCAAGGAGUACUUAACCUAGAGAAAC UGCACCUUAUGUACACCUAUAAUAUACCGA GGACGAGAUCCUCGAGUGGUUCGGCAUAACCC AGACCGCCCAAGGCGUGCACCGUUCAGCAGC AGAUACGUUGAUCUGUACGGCGGCAACAUGUU CCAGUUCGCUACCCUGCCUGUGUACGACACCA UCAAGUACUACAGCAUCAUCCCUCAUUCUAUU AGAAGCAUCCAGAGCGACAGAAAGGCCUGGGC CGCUUUCUACGUUAACAAGCUGCAGCCUCUCA CAUUCUUGCUCGACUUCUCUGUGGACGGCUAU AUCCGCAGGGCCAUCGACUGCGGCUUCAACGA	61

CCUGAGCCAGCUGCACUGCAGCUACGAGAGCU
 UCGACGUGGAGAGCGGAGUUUAUUCCGUGAGC
 AGCUUCGAGGCCAAGCCUAGCGGCUCUGUAGU
 GGAGCAGGCCGAGGGCGUGGAGUGCGAUUUCA
 GCCCUCUGCUGAGCGGUACCCCUCCUCAGGUG
 UACAACUUCAAGAGACUGGUGUUCACGAACUG
 CAACUACAAUCUGACCAAACUGCUUUCGCUUU
 UCUCGUGAACGACUUCACCUGCAGCCAGAUU
 UCUCGCGCAGCCAUCGCCAGCAACUGCUACAG
 CAGCUUGAUCCUUGACUACUUCAGCUACCCUC
 UGAGCAUGAAGUCCGACUUAAGUGUAUCCUCA
 GCCGGCCCUAUCAGCCAGUUCAAUUAACAAGCA
 GAGCUUCAGCAACCCUACCUGCCUAAUUUUGG
 CCACCGUGCCUCACAACCUGACUACAAUUACC
 AAGCCACUCAAGUAUUCCUACAUAACAAGUG
 UAGCCGAUUCCUGAGCGACGACAGAACCGAGG
 UGCCUCAGCUGGUGAACGCCAACCAGUACAGC
 CCUUGCGUGUCGAUCGUGCCAAGUACCGUGUG
 GGAGGACGGCGACUACUACAGAAAGCAGCUGU
 CUCCUCUCGAAGGCGGCGGGUGGCUGGUGGCA
 AGCGGAAGCACAGUGGCCAUGACCGAGCAGCU
 GCAGAUGGGCUUCGGAAUUACCGUGCAGUACG
 GCACCGACACCAAUAGUGUCUGCCCUAAGCUG
 GAAUUCGCGAACGACACUAAGAUUGCCUCCCA
 ACUGGGAAAUUGCGUAGAGUACUCUCUGUACG
 GAGUGUCCGGCAGAGGUGUCUCCAGAAUUGC
 ACAGCCGUGGGCGUGAGACAGCAGAGAUUCGU
 CUACGACGCCUACCAGAACCUGGUGGGCUAUU
 AUAGUGACGACGGCAACUACUACUGCCUGCGG
 GCCUGCGUUAGUGUGCCUGUCUCCGUUAUCUA
 CGACAAGGAGACAAAGACUCACGCCACACUUU
 UCGGAUCUGUCGCCUGCGAGCACAUAGUAGU
 ACCAUGUCUCAGUAUAGCAGAAGCACAGGUC
 UAUGCUGAAGAGACGGGACUCAACCUACGGAC
 CACUUCAGACCCCUGUGGGCUGCGUGCUGGGC

CUCGUAAAUAGCUCUCUGUUUGUGGAGGACUG
 UAAACUGCCACUGGGCCAGAGCCUGUGUGCUU
 UACCUGACACACCUAGUACACUGACACCAGCG
 AGCGUGGGUAGUGUACCAGGCGAGAUGAGACU
 GGCCAGCAUCGCUUUCUAAUCACCCUAUCCAGG
 UGGACCAGCUCAAUUCCUCUUAUUAAGCUG
 AGCAUCCCUACCAAUUUCUCUUUCGGCGUGAC
 CCAGGAGUACAUCCAGACCACAAUACAGAAGG
 UGACCGUAGAUUGCAAGCAGUACGUGUGUAAC
 GGAUUCCAGAAGUGCGAGCAAUUGCUCAGGGA
 GUACGGCCAGUUCUGUAGCAAGAUCAACCAGG
 CUCUGCACGGGGCCAAUCUGCGACAGGACGAC
 AGCGUAAGAAACCUUGUUCGCCAGCGUAAAGUC
 UAGCCAGUCGAGUCCAAUCAUACCAGGCUUCG
 GCGGAGAUUCAAUCUCACCUUAUUGGAGCCA
 GUUUCCAUCUCUACGGGUUCGAGGAGCGCUAG
 GAGCGCAAUCGAGGACCUGCUGUUCGAUAAGG
 UCACCAUCGCCGACCCUGGCUACAUGCAGGGC
 UACGACGACUGCAUGCAGCAGGGCCCAGCCUC
 CGCCAGAGAUUCUGAUCUGCGCCCAGUACGUCG
 CCGGCUACAAGGUGCUGCCUCCUCUGAUGGAC
 GUUAACAUGGAGGCCGCCUAUACUAGUAGUCU
 UCUGGGAAGCAUUGCAGGCGUGGGCUGGACCG
 CCGGCCUGUCUAGCUUCGCGGCCAUACCUUUC
 GCCCAGAGCAUCUUCUACAGACUGAACGGUGU
 GGGCAUCACACAACAGGUACUGUCUGAGAAUC
 AGAAGCUGAUCGCCAACAAGUUCAAUCAGGCA
 CUUGGCGCCAUGCAGACCGGCUUCACCACCACC
 AACGAGGCCUUCCACAAGGUCCAGGACGCCGU
 GAACAACAACGCUCAGGCCUUGAGCAAGUUAG
 CGAGCGAACUUAGCAACACCUUCGGCGCCAUC
 AGUGCAAGCAUUGGAGACAUUAUCCAGAGGCU
 CGACCCUCCUGAGCAGGACGCUCAGAUCGAUC
 GGUUGAUAACGGCAGACUGACCACUCUGAAC
 GCCUUCGUUGCCCAACAACUGGUGCGGUCUGA

	GAGCGCCGCUUUAUCCGCCCAGCUGGCCAAGG ACAAGGUUAACGAGUGCGUGAAGGCACAGUCG AAGCGUUCAGGAUUCUGCGGCCAGGGCACCCA CAUCGUGAGCUUCGUCGUGAACGCCCCUAACG GCCUGUACUUCAUGCACGUCGGAUAUUACCCU AGCAACCAUAUUGAAGUGGUGAGCGCGUACGG CCUCUGUGACGCAGCUAAUCCUACAAACUGCA UCGCCCCUGUGAACGGUUACUUCAUCAAGACC ACAACACCAGAAUCGUGGACGAGUGGUCAUA CACGGGCAGUUCAUUCUACGCCCCUGAGCCGA UCACUAGCCUUAACACCAAGUACGUGGCCCCA CAAGUGACAUACCAGAACAUUAGCACAAACCU GCCUCCACCGCUGUUAGGUAACAGCACGGGCA UCGACUUC CAGGACGAAUUAGACGAGUUCUUC AAGAACGUGUCCACCAGCAUCCCAAACUUCGG CAGCCUGACCCAGAUCAACACAACCUUACUCG ACCUGACCUACGAGAUGCUGAGCCUCCAGCAG GUUGUCAAGGCCCUCAACGAAUCAUAUAUCGA CUUGAAGGAGCUUGGCAAUUACACUUAUACA ACAAGUGGCCUUGGUACAUCUGGCUCGGCUUC AUCGCCGGGCUGGUCGCCCUCGCCCUGUGCGU CUUCUUCAUCCUGUGCUGCACAGGUUGUGGAA CCAACUGUAUGGGCAAGCUGAAGUGCAACCGU UGCUGUGAUAGAUACGAGGAGUACGAUCUGGA ACCACAU AAGGUGCACGUGCAC	
3' UTR	UGAUA AUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUC CUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MIHSVFLLMFLLTPTESYVDVGPDSVKSACIEVDIQ QTFFDKTWPRPIDVSKADGIIYPQGR TYSNITITYQ GLFPYQGDHGD MYVYSAGHATGTTPQKLFVANY SQDV KQFANGFVVRIGAAANSTGTVIISPSTSATIR KIYPAFMLGSSVGNFSDGKMGRFFNHTLVLLPDG CGTLLRAFYCILEPRSGNHCPAGNSYTSFATYHTP	59

	ATDCSDGNYNRNASLNSFKEYFNLRNCTFMYTYN ITEDEILEWFGITQTAQGVHLFSSRYVDLYGGNMF QFATLPVYDTIKYYSIIPHSIRSIQSDRKAWAAFYV YKLQPLTFLDFSVDGYIRRAIDCGFNDLSQLHCS YESFDVESGVYSVSSFEAKPSGSVVEQAEGVECDF SPLLSGTPPQVYNFKRLVFTNCNYNLTKLLSLFSV NDFTCSQISPAAIASNCYSSLILDYFSYPLSMKSDLS VSSAGPISQFNYKQSFSNPTCLILATVPHNLTTITKP LKYSYINKCSRFLSDDRTEVPQLVNANQYSPCVSI VPSTVWEDGDYRKQLSPLEGGGWLVASGSTVA MTEQLQMGFGITVQYGTDTNSVCPKLEFANDTKI ASQLGNCVEYSLYGVSGRGVFQNCTAVGVRQQRF VYDAYQNLVGYYSDDGNYCLRACVSPVSVIY DKETKTHATLFGSVACEHISSTMSQYSRSTRMLK RRDSTYGPLQTPVGCVLGLVNSSLFVEDCKLPLGQ SLCALPDTPTLTPASVGSVPGEMRLASIAFNHPIQ VDQLNSSYFKLSIPTNFSFGVTQEYIQTTIQKVTV CKQYVCNGFQKCEQLLREYGQFCSKINQALHGAN LRQDDSVRNLFASVKSSQSSPIPGFGGDFNLTLLE PVSISTGSRARSASAIEDLLFDKVTIADPGYMQGYDD CMQQGPASARDLICAQYVAGYKVLPLMDVNME AAYTSSLLGSIAGVGWTAGLSSFAAIPFAQSIFYRL NGVGITQQVLSENQKLIANKFNQALGAMQTGFTT TNEAFHKVQDAVNNNAQALSKLASELSNTFGAIS ASIGDIIQRLDPPEQDAQIDRLINGRLTTLNAFVAQ QLVRSESAALSAQLAKDKVNECVKAQSKRSGFCG QGTHIVSFVVNAPNGLYFMHVGYYPSNHIEVVSA YGLCDAANPTNCIAPVNGYFIKTNNTRIVDEWSYT GSSFYAPEPITSLNTKYVAPQVTYQNISTNLPPPLL GNSTGIDFQDELDEFFKNVSTSIPNFGSLTQINTTLL DLTYEMLSLQQVVKALNESYIDLKELGNYTYYNK WPWYIWLGFIAGLVALALCVFFILCCTGCGTNCM GKCLKNRCCDRYEEYDLEPHKVHVH	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2, Вариант 25		

SEQ ID NO: 86 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 62, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		86
Химия	1-метилпсевдоуридин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACCCCAAUAACCUGGUGCG GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCUGGAGC CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG AGCUACCUGACCCAGGCGACAGCAGCAGCGG GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG UACAACGAGAACGGCACCAUACCGACGCCGU GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG	62

GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG

GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGGCAGACAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCAGGGCCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUUCUACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAGCCGCCCGGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAGCCGG
 AACCAUCACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACAAGG
 UGGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGCCGAGAUUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU
 GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA
 GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGUG

	UCCUGCACGUGACCUACGUGCCCCGCCAGGA GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA CGACGGCAAGGCCCACUUUCCCCGGGAGGGCG UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU CCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAACGAGGUGG CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA GUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKP FERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL	63

	QSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFNGLTVLPPLLTDemiaQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASAN LAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP HGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPR EGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNC DVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTS PDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTI ML	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2, Вариант 26		
SEQ ID NO: 87 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 64, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		87
Химия	1-метилпсевдоурдин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAAGACCCCGGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF AUGUUCGUGUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC	64

CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU
 GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU
 UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC
 ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU
 CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA
 AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC
 ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU
 GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUC
 AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC
 UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA
 GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAU
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCAGGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCGGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA

GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGGCAGCAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCGGGCCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUCAACAAGACCCCUCCCAUC

AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGCCGCCCGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCUGUUAGCCGG
 AACCAUCACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACAAGG
 UGGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGCGAGAUUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU
 GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA
 GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGUG
 UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGA
 GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA
 CGACGGCAAGGCCACUUUCCCCGGGAGGGCG
 UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG
 ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU
 CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU
 GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC
 GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG
 CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA
 AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC

	AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU CCAGAAGGAGAUCAUCGGCUGAACGAGGUGG CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA GUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUGAAGAAGAAGAAGCGGCCACGGAACUC CUACAAGUGCGGCACCAACACCAUGGAGCGGG AGGAGAGCGAGCAGACCAAGAAGCGGGAGAAG AUCCACAUUCCUGAACGGUCCGACGAAGCCCA GCGGGUGUUAAGAGCAGCAAGACCAGCAGCU GCGACAAGAGCGACACCUGCUUC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCUUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLNINATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVL SFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI	65

		GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASAN LAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP HGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPR EGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNC DVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTS PDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTI MLKKKKRPRNSYKCGTNTMERESEQTKKREKIH IPERSDEAQRVFKSSKTSSCDKSDTCF	
ПолиА хвост	100 нт		
SARS-CoV-2, Вариант 27			
SEQ ID NO: 88 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 66, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			88
Химия	1-метилпсевдоурдин		
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp		
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2	
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп- AUGUUCGUGUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU	66	

CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA
 AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC
 ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU
 GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUC
 AGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCC
 UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA
 GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAU
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCGGGUGCA
 GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGGAAGAGCA

ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGCGACAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCGGGCCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUCAACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC

GGCGACUGCCUCGGCGACAUAGCCGCCCGGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAGCCGG
 AACCAUCACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACAAGG
 UGGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGCCGAGAUUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU
 GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA
 GCUUUCCCCAGAGCGCACCCCACGGAGUGGUG
 UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGA
 GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA
 CGACGGCAAGGCCACUUUCCCCGGGAGGGCG
 UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG
 ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU
 CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU
 GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC
 GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG
 CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA
 AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC
 AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU
 CCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAACGAGGUGG
 CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG
 CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA

	GUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUGAAGCGGCAGUACAAGGACAUGAUGAG CGAGGGAGGACCACCUGGCGCUGAGCCACAG	
3' UTR	UGAUAUUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFN SAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV	67

		NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASAN LAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP HGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPR EGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNC DVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTS PDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTI MLKRQYKDMMSEGGPPGAEPQ	
ПолиА хвост		100 нт	
SARS-CoV-2, Вариант 28			
SEQ ID NO: 89 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 68, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			89
Химия		1-метилпсевдоурин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF стоп-	AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA	68

GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGGCCAU CGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAAUCGCUACUUCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA

ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGA UCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGGCAGACAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACC GGGCCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUCAACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGCCGCCCGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAGCCGG
 AACCAUCACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUAACAGCGCCAUCGGCAAG

	AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA ACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACCCCC CCGAGGCCGAGGUGCAGAU CGACCGGCUGAUC ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU GACCCAGCAGCUGAUCCGGGCCGCCGAGAUUC GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGGUG UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGA GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA CGACGGCAAGGCCACUUUCCCCGGGAGGGCG UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU CCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAACGAGGUGG CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA GUGGCCCUUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV	69

последовательность	SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLNATNVVIVKCEFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKP FERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANL AATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAPH GVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPRE GVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSP DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLI DLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIM L	
ПолиА хвост	100 нт	

SARS-CoV-2, Вариант 29		
SEQ ID NO: 90 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 70, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		90
Химия	1-метилпсевдоурин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAGAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF AUGUUCGUGUUCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACCCCAUCAACCUGGUGCG GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCUGCACCGG AGCUACCUGACCCAGGCGACAGCAGCAGCGG GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU	70

GGACUGCGCCCUUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUCUAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA

CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGGCAGACAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCGGGGCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUUCUACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGCCGCCCGGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAGCCGG
 AACCAUACACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACCCCC
 CCGAGGCCGAGGUGCAGAUCCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGCCGCCGAGAUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU

	GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGUG UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGA GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA CGACGGCAAGGCCCACUUUCCCCGGGAGGGCG UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU CCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAACGAGGUGG CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA GUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUGAAGAAGAAGAAGCGGCCACGGAACUC CUACAAGUGCGGCACCAACACCAUGGAGCGGG AGGAGAGCGAGCAGACCAAGAAGCGGGAGAAG AUCCACAUUCCUGAACGGUCCGACGAAGCCCA GCGGGUGUUCAAGAGCAGCAAGACCAGCAGCU GCGACAAGAGCGACACCUGCUUC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS	71

	YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANL AATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPH GVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPRE GV FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSP DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLI DLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIM LKKKKRPRNSYKCGTNTMERESEQTKKREKIHIP ERSDEAQRVFKSSKTSSCDKSDTCF	
ПолиА хвост	100 нт	
SARS-CoV-2, Вариант 30		
SEQ ID NO: 91 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, mPHK ORF SEQ ID NO: 72, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		91
Химия	1-метилпсевдоурин	

Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUUAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	AUGUUCGUGUUCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC UACAGCAAGCACACCCCAUCAACCUGGUGCG GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC ACCCGGUUCAGACCCUGCUGGCCUGCACCCGG AGCUACCUGACCCAGGCGACAGCAGCAGCGG GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG UACAACGAGAACGGCACCAUACCGACGCCGU GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA AGUGCACCCUGAAGAGCUUACCGUGGAGAAG GGCAUCUACCAGACCAGCAACUCCGGGUGCA GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC	72

AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCCGUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAAACUGCUACUUCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA

UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGGCGACAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCAGGGCCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUUCUACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGCCGCCCGGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAGCCGG
 AACCAUCACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACCCCC
 CCGAGGCCGAGGUGCAGAUUCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGCCGAGAUUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU
 GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA
 GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGUG
 UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGA
 GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA
 CGACGGCAAGGCCACUUUCCCCGGGAGGGCG

	UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU CCAGAAGGAGAU CGAUCGGCUGAACGAGGUGG CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA GUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUGAAGCGGCAGUACAAGGACAUGAUGAG CGAGGGAGGACCACCUGGCGCUGAGCCACAG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVL SFELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL	73

		PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGNSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANL AATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAPH GVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPRE GVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSP DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLI DLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIM LKRQYKDMMSEGGPPGAEPQ	
ПолиА хвост	100 нт		
SARS-CoV-2, Вариант 31			
SEQ ID NO: 92 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 74, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			92
Химия	1-метилпсевдоурдин		
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp		
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC		2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF AUGUUCGUGUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU		74

UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC
 ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU
 CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA
 AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC
 ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU
 GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUCA
 AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC
 UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA
 GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAUUCGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC

AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGGCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGGCAGCAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCGGGCCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUCAACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG

CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAGCCGCCCCGGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAGCCGG
 AACCAUACCAGCGGCUGGACUUUCGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACAAGG
 UGGAGGCCGAGGUGCAGAUCCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGCCGAGAUUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU
 GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA
 GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGUG
 UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGA
 GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA
 CGACGGCAAGGCCACUUUCCCCGGGAGGGCG
 UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG
 ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU
 CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU
 GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC
 GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG
 CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA
 AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC
 AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU
 CCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAACGAGGUGG

	CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA GUGGCCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC AUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGCUGCAGCUG CCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGGCAGCUGCU GCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGUG CUGAAGGGCGUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSTQSLNINATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSELLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK	75

		PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASAN LAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP HGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDKGAHFPR EGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNC DVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTS PDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTI MLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLK GV	
ПолиА хвост		100 нт	
SARS-CoV-2, Вариант 32			
SEQ ID NO: 93 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 76, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			93
Химия		1-метилпсевдоурин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF	AUGUUCGUGUUCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUCAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUCA	76

AGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCC
 UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA
 GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGGGUGUACA
 GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
 AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA
 GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG
 UGUUCAAGAACAUCGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC

GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGGCCCCAAGAAGAGCACCACCUUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGG
 CCUUACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC
 CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGGCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCGUGUCACUGAGGAGCGUG
 GCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUACACCAUGAG
 CCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCA
 ACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
 UCAGCGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGAGC
 AUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUA
 CAUCUGCGGCGACAGCACCGAGUGCAGCAACC
 UGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAG
 CUGAACCGGGCCUGACCGGCAUCGCCGUGGA
 GCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCC
 AGGUGAAGCAGAUCAACAAGACCCCUCCCAUC
 AAGGACUUCGGCGGCUUAACUUCAGCCAGAU
 CCUGCCCGACCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAG
 CUUCAUCGAGGACCUGCUGUUAACAAGGUGA
 CCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAC
 GGCGACUGCCUCGGCGACAUAGCCGCCCGGGA
 CCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUAACGGCCUGA
 CCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCGACGAGAUG
 AUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUGUUAAGCCGG

AACCAUCACCAGCGGCUGGACUUUCGGGCGCUG
 GAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAG
 AUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGAC
 CCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGA
 UCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAG
 AUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACCGCUAGCGC
 CCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGA
 ACGCCCAGGCCUGAACACCCUGGUGAAGCAG
 CUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCAGCGU
 GCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACCCCC
 CCGAGGCCGAGGUGCAGAUCCGACCGGCUGAUC
 ACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGU
 GACCCAGCAGCUGAUCCGGGCCGCCGAGAUUC
 GGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUG
 AGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGU
 GGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGA
 GCUUUCCCCAGAGCGCACCCACGGAGUGGUG
 UUCCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCAGGA
 GAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCCAUCUGCCA
 CGACGGCAAGGCCACUUUCCCCGGGAGGGCG
 UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUG
 ACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUAU
 CACCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACU
 GCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGAACAACACC
 GUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAG
 CUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUCAAGA
 AUCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC
 AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAU
 CCAGAAGGAGAUCGAUCGGCUGAACGAGGUGG
 CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUG
 CAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA
 GUGGCCCUUGUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCG
 CCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUC
 AUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGCUGCAGCUG
 CCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGGCAGCUGCU

	GCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGUG CUGAAGGGCGUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSTQSLNIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTVSLRSVASQSIIAYTMSLGAENS VAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSK PSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAAR DLICAQKFNGLTVLPPLLTDemiaQYTSALLAGTIT SGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANL	77

		AATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPH GVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPRE GVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSP DVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLI DLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIM LCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKG V	
ПолиА хвост		100 нт	
SARS-CoV-2, Вариант 33			
SEQ ID NO: 94 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 78, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			94
Химия		1-метилпсевдоурин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп-	AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGU GAGCAGCCAGUGCGUGAACCUGACCACCCGGA CCCAGCUGCCACCAGCCUACACCAACAGCUUCA CCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUC CGGAGCAGCGUCCUGCACAGCACCCAGGACCU GUUCCUGCCCUUCUUCAGCAACGUGACCUGGU UCCACGCCAUCCACGUGAGCGGCACCAACGGC ACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUU CAACGACGGCGUGUACUUCGCCAGCACCGAGA AGAGCAACAUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGC ACCACCCUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCU GAUCGUGAAUAACGCCACCAACGUGGUGAUA AGGUGUGCGAGUUCAGUUCUGCAACGACCCC UUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACAA GAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCGGGUGUACA GCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAA GCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGGGAGUUCG	78

UGUUCAAGAACAU CGACGGCUACUUCAAGAUC
 UACAGCAAGCACACCCCAAUCAACCUGGUGCG
 GGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCAGCCCUGGAGC
 CCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUC
 ACCCGGUUCCAGACCCUGCUGGCCCUGCACCGG
 AGCUACCUGACCCCAGGCGACAGCAGCAGCGG
 GUGGACAGCAGGCGCGGCUGCUUACUACGUGG
 GCUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAG
 UACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGU
 GGACUGCGCCCUGGACCCUCUGAGCGAGACCA
 AGUGCACCCUGAAGAGCUUCACCGUGGAGAAG
 GGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCA
 GCCCACCAGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACA
 UCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUC
 AACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUG
 GAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCG
 ACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
 AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCAC
 CAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
 ACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGUGGCGACGAG
 GUGCGGCAGAU CGCACCCGGCCAGACAGGCAA
 GAUCGCCGACUACAACUACAAGCUGCCCGACG
 ACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGC
 AACAACCUCGACAGCAAGGUGGGCGGCAACUA
 CAACUACCUGUACCGGCUGUUCGGAAGAGCA
 ACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACC
 GAGAUCUACCAAGCCGGCUCCACCCCUUGCAA
 CGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCUC
 UGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGC
 GUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCU
 GAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCAGCCACCG
 UGUGUGGCCCCAAGAAGAGCACCAACCUGGUG
 AAGAACAAGUGCGUGAACUUAACUUAACGG
 CCUUAACCGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCA
 ACAAGAAAUCCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGC

CGGGACAUCGCCGACACCACCGACGCUGUGCG
 GGAUCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCA
 CCCCUGCAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
 ACCCCAGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCC
 GUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGGU
 GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACACC
 CACCUGGCGGGUCUACAGCACCGGCAGCAACG
 UGUUCCAGACCCGGGCCGGUUGCCUGAUCGGC
 GCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGA
 CAUCCCCAUCGGCGCCGGCAUCUGUGCCAGCU
 ACCAGACCCAGACCAAUUCACCCCGGAGGGCA
 AGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUCGCCUA
 CACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGG
 CCUACAGCAACAACAGCAUCGCCAUCCCCACCA
 ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAGAUUCUG
 CCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUG
 CACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCGAGU
 GCAGCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUC
 UGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGCAU
 CGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGG
 UGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACC
 CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUU
 CAGCCAGAUCCUGCCCCGACCCAGCAAGCCCAG
 CAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGCUGUUCA
 ACAAGGUGACCCUAGCCGACGCCGGCUUCAUC
 AAGCAGUACGGCGACUGCCUCGGCGACAUAAGC
 CGCCCGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCA
 ACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCCCUGCUGACCG
 ACGAGAUGAUCGCCCAGUACACCAGCGCCCUG
 UUAGCCGGAACCAUCACCAGCGGCUGGACUUU
 CGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAGAUCCCCUUCG
 CCAUGCAGAUUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUC
 GGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCA
 GAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCA
 UCGGCAAGAUCAGGACAGCCUGAGCAGCACC

	GCUAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGU GAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGG UGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUC AGCAGCGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCU GGACCCUCCCGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACC GGCUGAUCACUGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAG ACCUACGUGACCCAGCAGCUGAUCCGGGGCCGC CGAGAUUCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCCA CCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCA CCUGAUGAGCUUUCCCCAGAGCGCACCCCACG GAGUGGUGUUCUGGCACGUGACCUACGUGCCC GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCAGCC AUCUGCCACGACGGCAAGGCCACUUUCCCCG GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACU GGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCC CAGAUCAUCACCACCGACAACACCUUCGUGAG CGGCAACUGCGACGUGGUGAUCGGCAUCGUGA ACAACACCGUGUACGAUCCCCUGCAGCCCGAG CUGGACAGCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUA CUUCAAGAAUCACACCAGCCCCGACGUGGACC UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUG GUGAACAUCCAGAAGGAGAU CGAUCGGCUGAA CGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGA UCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAG UACAUCAAGUGGGCCCUUGGUACAUCUGGCUGGG CUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGG UGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCAGCUGC UGCAGCUGCCUGAAGGGCUGUUGCAGCUGCGG CAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCG AGCCCGUGCUGAAGGGCGUG	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4

Соответствующая аминокислотная последовательность	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRG VYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIF GTTLDSTQSLNIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFL GVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNE NGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA WNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKL NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKS NLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPATVCG PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTP TWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPI GAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSKRSEFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIA ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQN VLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQ DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRL DPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIV	79
--	--	-----------

		MVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP VLKGV	
ПолиА хвост		100 нт	
Мембранный белок CoV2			
SEQ ID NO: 95 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 80, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.			95
Химия		1-метилпсевдоурдин	
Кэп		7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR		GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая стоп-кодон)	ORF	AUGGCCGACAGCAACGGCACCAUCACCGUGGA GGAGCUGAAGAAGCUGCUGGAGCAGUGGAACC UGGUGAUCGGCUUCCUGUUCCUGACCUGGAUC UGCCUGCUGCAGUUCGCCUACGCCAACCGGAA CCGUUCCUGUACAUCAUCAAGCUGAUCUUC UGUGGCUGCUGUGGCCCCGUGACCCUGGCCUGC UUCGUGCUGGCCGCCGUGUACCGGAUCAACUG GAUCACCGGCGGCAUCGCCAUCGCCAUGGCCU GCCUGGUGGGCCUGAUGUGGCUGAGCUACUUC AUCGCCAGCUUCCGGCUGUUCGCCCCGACCCG GAGCAUGUGGAGCUUCAACCCCGAGACCAACA UCCUGCUGAACGUGCCCCUGCACGGCACAAUC CUGACCCGGCCCCUGCUGGAGAGCGAGCUUGU GAUCGGCGCCGUGAUCCUGCGGGGCCACCUGA GGAUCGCCGGCCAUCACCUGGGCCGGUGCGAC AUCAAGGACCUGCCCAAGGAGAUACCGUGGC CACCAGCCGGACCCUGAGCUACUACAAACUGG GCGCCAGCCAGAGAGUGGCCGGAGACAGCGGC UUCGCCGCCUACAGCCGGUACCGGAUCGGCAA CUACAAGCUGAACACCGACCACAGCAGCAGCA GCGACAACAUCGCCCUUGCUGGUGCAG	80
3' UTR		UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG	4

	AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	
Соответствующая аминокислотная последовательность	MADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFTWICLL QFAYANRNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLA YRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFAR TRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIG AVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLS YYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTDHS SSSDNIALLVQ	81
ПолиА хвост	100 нт	
Оболочечный белок CoV2		
SEQ ID NO: 96 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК ORF SEQ ID NO: 82, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		96
Химия	1-метилпсевдоурин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция ORF мРНК (исключая стоп- кодон)	AUGUACAGCUUCGUGAGCGAGGAGACCGGCAC CCUGAUCGUGAACAGCGUGCUGCUGUCCUGG CCUUCGUGGUGUCCUGCUGGUGACCCUGGCC AUCCUGACCGCCCUGCGGCUGUGUGCCUACUG CUGCAACAUCGUGAACGUGAGCCUGGUGAAGC CCAGCUUCUACGUGUACAGCCGGGUGAAGAAC CUGAACAGCAGCCGGGUGCCUGACCUGCUGGU G	82
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUCCUGCACCCGUACCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MYSFVSETGLIVNSVLLFLAFVVFLVTLAILTAL RLCAYCCNIVNVSLVKPSFYVYSRVKNLNSSRVPD LLV	83
ПолиА хвост	100 нт	
Нуклеокапсидный белок CoV2		
SEQ ID NO: 97 состоит от 5'-конца до 3'-конца: 5' UTR SEQ ID NO: 2, мРНК		97

ORF SEQ ID NO: 84, и 3' UTR SEQ ID NO: 4.		
Химия	1-метилпсевдоурин	
Кэп	7mG(5')ppp(5')NlmpNp	
5' UTR	GGGAAAUAAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAG AAAUAAUAAAGACCCCGGCGCCGCCACC	2
Конструкция мРНК (исключая кодон)	ORF стоп- AUGAGCGACAACGGCCCUAGAACAGCGGAA CGCACCCCGGAUCACCUUUGGCGGCCCCAGCGA UAGCACCGGCAGCAACCAGAACGGCGAGAGAU CAGGGGCCCCGGAGCAAGCAGCGGCGUCCUCAG GGCCUGCCCAACAACACCGCCAGCUGGUUCACC GCCCUGACCCAGCACGGCAAGGAGGACCUGAA GUUCCCUUGGGGCCAAGGAGUGCCCAUCAACA CCAACAGCAGCCCCGACGACCAGAU CGGCUAC UACAGAAGGGCCACCCGGAGGAUCCGGGGAGG GGACGGCAAGAUGAAGGACCUGUCUCCCCGGU GGUACUUCUACUAUCUUGGCACGGGCCCUGAA GCUGGCCUGCCGUACGGCGCAAACAAGGACGG CAUCAUCUGGGUCGCCACCGAGGGAGCCCUGA ACACCCCGAAGGACCACAUCGGCACCCGGAAU CCCGCCAACAACGCCGCCAU CGUUCUGCAGCUG CCCCAGGGCACCAACCUGCCCAAGGGCUUCUAC GCCGAGGGCAGCAGAGGCGGCUCACAGGCCAG CAGCCGGUCAAGCAGCCGGAGCCGGAACAGCA GCCGGAACUCCACACCCGGCUCUAGCCGAGGC ACAAGCCCCGCCAGAAUGGCAGGAAACGGCGG CGACGCUGCCUUAAGCCUGCUGUUGCUGGACC GGCUGAACAGCUCGAGAGCAAGAUGAGCGGC AAGGGUCAGCAGCAGCAAGGCCAAACCGUGAC CAAGAAGAGCGCCGCCGAGGCUAGCAAGAAGC CCCGGCAGAAGCGGACCGCCACCAAGGCCUAC AACGUGACCCAGGCCUUCGGUCGGAGAGGCCC CGAGCAGACCCAGGGCAACUUCGGCGACCAGG AGCUGAUCCGGCAGGGCACCGACUACAAGCAC UGGCCCCAGAU CGCCAGUUCGCCCCUAGCGCC UCAGCCUUCUUCGGCAUGAGCCGGAUCGGCAU	84

	GGAGGUGACUCCCAGCGGCACCUGGCUGACCU ACACCGGCGCCAUCAAGCUGGACGACAAGGAC CCCAACUUCAAGGACCAGGUGAUCCUGCUGAA CAAGCACAUUCGACGCCUACAAGACCUUUCGCG CCACCGAGCCCAAGAAGGACAAGAAGAAGAAG GCCGACGAGACCCAGGCCUGCCCCAACGGCAG AAGAAGCAGCAGACCGUCACCUUACUGCCCGC AGCCGACCUGGACGACUUCAGCAAGCAGCUGC AGCAGAGCAUGAGCAGCGCCGACAGCACCCAG GCC	
3' UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCU UCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCAGCCCCUCCU CCCCUUCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	4
Соответствующая аминокислотная последовательность	MSDNGPQNQRNAPRITFGGSPDSTGSNQNGERSG ARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFP GQGVPIINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMK DLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIWVATE GALNTPKDHIGTRNPANNAIIVLQLPQGTTLPKGF YAEGRGGSQASSRSSRSRNSSRNSTPGSSRGTS ARMAGNGGDAALALLLDRLNQLESKMSGKGQQ QQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQA FGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQF APSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDK DPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPKDKKKKAD ETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSM SSADSTQA	85
ПолиА хвост	100 нт	

* Следует понимать, что любая из открытых рамок считывания и/или соответствующие аминокислотные последовательности, описанные в Таблице 1, могут включать или исключать сигнальную последовательность. Также следует понимать, что сигнальная последовательность может быть заменена другой сигнальной последовательностью, например, любой из SEQ ID NO: 38-43.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Все ссылки, патенты и патентные заявки, описанные в данном документе, включены посредством ссылки в отношении объекта, для которого каждый из них

цитируется, что в некоторых случаях может охватывать весь документ.

Упоминания единственного числа в описании и формуле изобретения, если явно не указано иное, следует понимать как означающие «по меньшей мере один».

Также следует понимать, что, если явно не указано иное, в любых заявленных в данном документе способах, которые включают более одного этапа или действия, порядок этапов или действий способа не обязательно ограничивается порядком, в котором эти этапы или действия способа указаны.

В формуле изобретения, а также в описании выше, все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «удерживающий», «состоящий из» и т. п. следует понимать как неограниченные, *т. е.*, что означает, помимо прочего, включение. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из» должны быть закрытыми или полужакрытыми переходными фразами соответственно, как указано в Руководстве Патентного ведомства США по процедурам патентной экспертизы, раздел 2111.03.

Термины «около» и «по существу», предшествующие числовому значению, означают $\pm 10\%$ указанного числового значения.

Когда указан диапазон значений, каждое значение между верхним и нижним пределами диапазона конкретно рассматривается и описывается в данном документе.

Все содержание международных заявок №№. PCT/US2015/02740, PCT/US2016/043348, PCT/US2016/043332, PCT/US2016/058327, PCT/US2016/058324, PCT/US2016/058314, PCT/US2016/058310, PCT/US2016/058321, PCT/US2016/058297, PCT/US2016/058319, а также PCT/US2016/058314 включено в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует шиповидный белок (S) SARS-CoV-2, имеющий двойную мутацию, стабилизирующую пролин.

2. мРНК по п. 1, отличающаяся тем, что указанная двойная мутация, стабилизирующая пролин, находится в положениях, соответствующих K986 и V987 S-белка SARS-CoV-2 дикого типа.

3. мРНК по п. 1, отличающаяся тем, что антиген коронавируса содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 29.

4. мРНК по п. 1, отличающаяся тем, что указанный S-белок SARS-CoV-2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29.

5. мРНК по п.1, отличающаяся тем, что указанная мРНК содержит 5'-нетранслируемую область (UTR) и 3'-UTR.

6. мРНК по п.5, отличающаяся тем, что указанная 5'-UTR содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 36, и/или 3'-UTR содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 37.

7. Композиция, содержащая липидную наночастицу и матричную РНК (мРНК), содержащую открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует шиповидный (S) белок SARS-CoV-2, имеющий двойную мутацию, стабилизирующую пролин, S-белка SARS-CoV-2 дикого типа.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит PEG-модифицированный липид, неcatiонный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию.

9. РНК по п. 8, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% неcatiонного липида; 25-55 мол.% стерола; и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

10. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 28, и кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29.

11. мРНК по п. 10, отличающаяся тем, что ORF содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 28.

12. мРНК по п. 10, отличающаяся тем, что ORF содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 28.

13. мРНК по п. 10, отличающаяся тем, что указанная мРНК содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере

85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 27.

14. мРНК по п. 10, отличающаяся тем, что указанная мРНК содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 27.

15. мРНК по п. 10, отличающаяся тем, что указанная мРНК содержит 5'-нетранслируемую область (UTR) и 3'-UTR.

16. мРНК по п.15, отличающаяся тем, что указанная 5' UTR содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 36.

17. мРНК по п.15, отличающаяся тем, что указанная 3' UTR содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 37.

18. мРНК любому из пп 10-17, отличающаяся тем, что указанная мРНК содержит химическую модификацию.

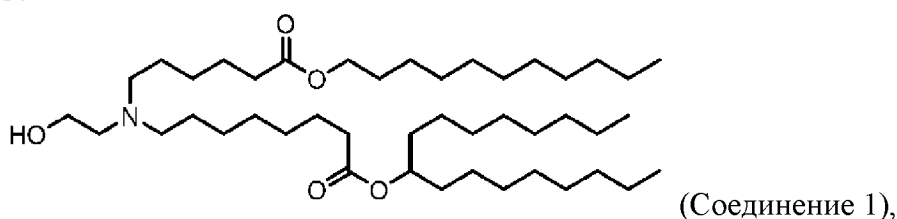
19. мРНК по п. 18, отличающаяся тем, что указанная мРНК химически модифицирована 1-метилпсевдоуридином, так что каждый U в последовательности представляет собой 1-метилпсевдоуридин.

20. Композиция, содержащая липидную наночастицу и матричную РНК (мРНК), содержащую открытую рамку считывания (ORF), которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 28, и кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29.

21. Композиция по п. 20, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит PEG-модифицированный липид, некатионный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию.

22. Композиция по п. 21, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% некатионного липида; 25-55 мол.% стерола; и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

23. Композиция по п. 22, отличающаяся тем, что PEG-модифицированный липид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), некатионный липид представляет собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерол представляет собой холестерин; и ионизируемый катионный липид имеет структуру Соединения 1:



24. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), содержащая открытую рамку считывания (ORF), которая содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с нуклеотидной последовательностью любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80,

82, 84 или 106.

25. мРНК по п. 24, отличающаяся тем, что указанная ORF содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 100% идентичности с нуклеотидной последовательностью любой из SEQ ID NO: 3, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 48, 50, 52, 54, 56, 61, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84 или 106.

26. мРНК по п. 24, отличающаяся тем, что указанная ORF кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83 или 85.

27. мРНК по п. 24, отличающаяся тем, что указанная ORF кодирует полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98% идентичности с любой из SEQ ID NO: 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 32, 33, 34, 35, 47, 49, 59, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83 или 85.

28. мРНК по п. 24, отличающаяся тем, что указанная мРНК содержит 5'-нетранслируемую область (UTR) и 3'-UTR.

29. мРНК по п. 28, отличающаяся тем, что указанная 5' UTR содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 36.

30. мРНК по п. 28, отличающаяся тем, что указанная 3' UTR содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 37.

31. мРНК по п. 24, отличающаяся тем, что указанная мРНК содержит химическую модификацию.

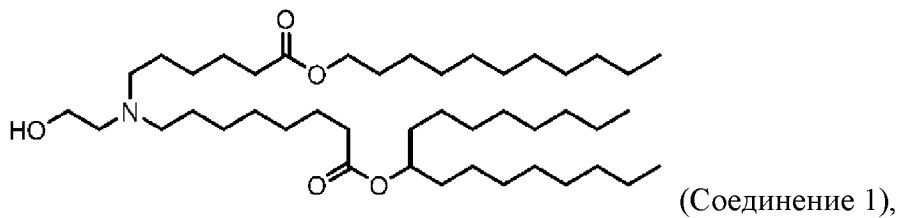
32. мРНК по п. 31, отличающаяся тем, что указанная мРНК химически модифицирована 1-метилпсевдоуридином, так что каждый U в последовательности представляет собой 1-метилпсевдоуридин.

33. Композиция, содержащая липидную наночастицу и матричную РНК (мРНК), при этом указанная мРНК представляет собой мРНК по любому из пп. 24-33.

34. Композиция по п. 33, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит PEG-модифицированный липид, некатионный липид, стерол, ионизируемый катионный липид или любую их комбинацию.

35. Композиция по п. 34, отличающаяся тем, что указанная липидная наночастица содержит 0,5-15 мол.% PEG-модифицированного липида; 5-25 мол.% некатионного липида; 25-55 мол.% стерола; и 20-60 мол.% ионизируемого катионного липида.

36. Композиция по п. 35, отличающаяся тем, что PEG-модифицированный липид представляет собой 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2000 DMG), некатионный липид представляет собой 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), стерол представляет собой холестерин; и ионизируемый катионный липид имеет структуру Соединения 1:



37. Способ, включающий введение субъекту матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), содержащей открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует антиген шиповидного белка (S) SARS-CoV-2, имеющий двойную мутацию, стабилизирующую пролин, в количестве, эффективном для индуцирования ответа нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 у указанного субъекта.

38. Способ по п. 37, отличающаяся тем, что указанная двойная мутация, стабилизирующая пролин, находится в положениях, соответствующих K986 и V987 S-белка SARS-CoV-2 дикого типа.

39. Способ по любому из пп. 37-38, отличающийся тем, что мРНК вводят в количестве, эффективном для индуцирования Т-клеточного иммунного ответа, необязательно CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клеточного иммунного ответа против SARS-CoV-2 у субъекта.

40. Способ по любому из пп 37-39, отличающийся тем, что у субъекта ослаблен иммунитет.

41. Способ по любому из пп. 37-39, отличающийся тем, что субъект имеет заболевание легких.

42. Способ по любому из пп. 37-39, отличающийся тем, что возраст субъекта составляет 65 лет или старше.

43. Способ по любому из пп. 37-39, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере двух доз композиции.

44. Способ по любому из пп. 37-43, отличающийся тем, что определяемые уровни S-белка SARS-CoV-2 продуцируются в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения РНК или композиции, содержащей РНК.

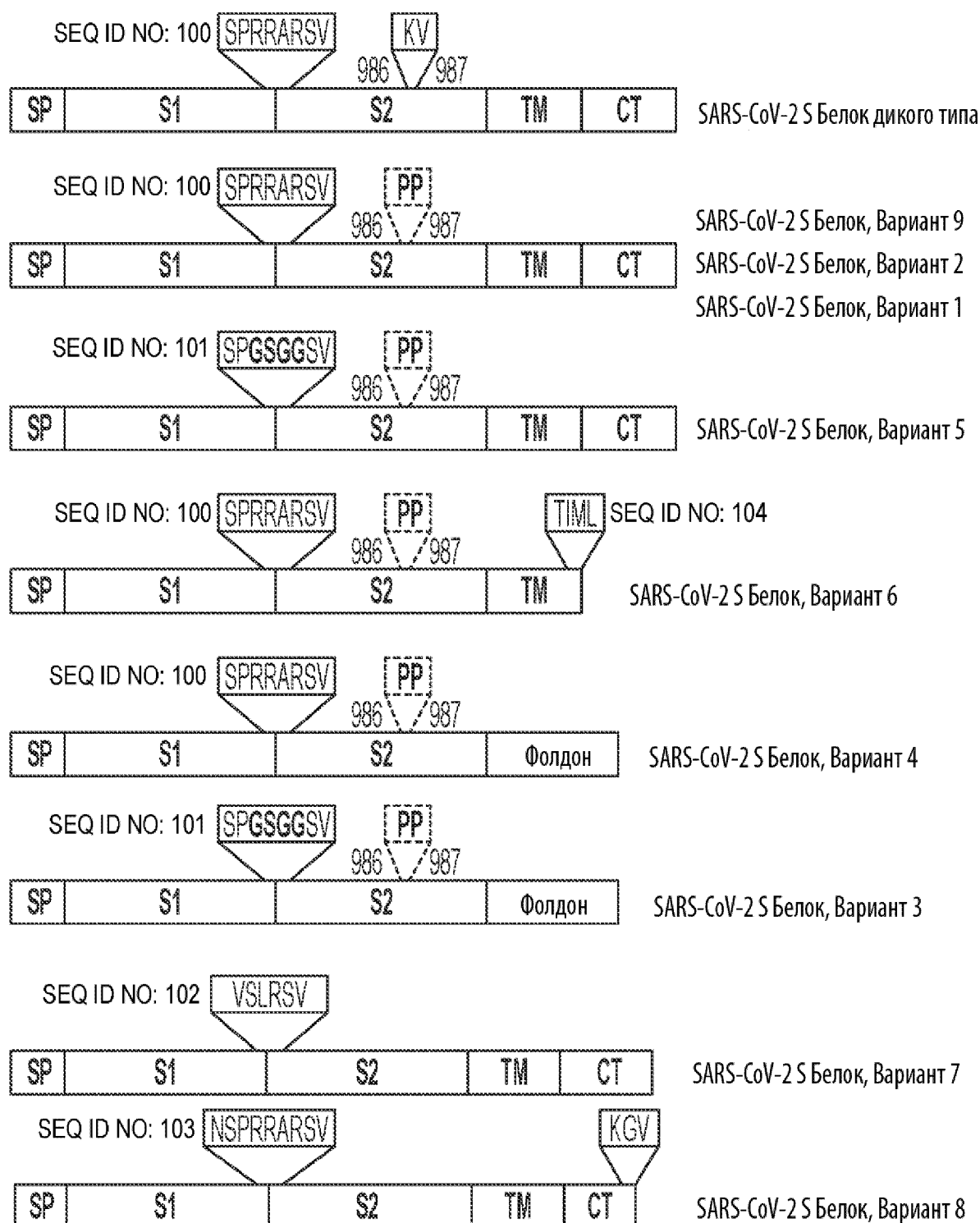
45. Способ по любому из пп. 37-43, отличающийся тем, что титр нейтрализующих антител составляет по меньшей мере 100 NU/мл, по меньшей мере 500 NU/мл или по меньшей мере 1000 NU/мл в сыворотке субъекта через 1-72 часа после введения РНК.

46. Иммунизирующая композиция, содержащая:

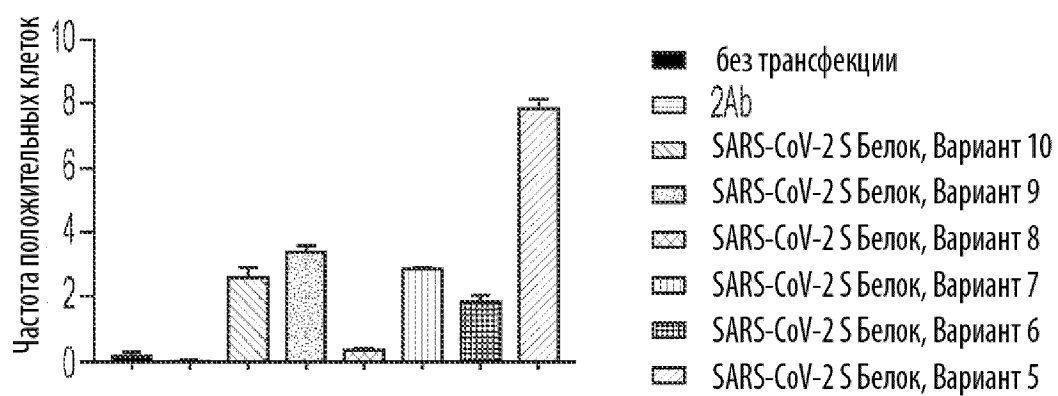
(а) первую рибонуклеиновую кислоту (РНК), содержащую открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует антиген коронавируса, способный индуцировать иммунный ответ, такой как ответ нейтрализующих антител, на SARS-CoV-2; и

(b) вторую рибонуклеиновую кислоту (РНК), содержащую открытую рамку считывания (ORF), которая кодирует антиген коронавируса, способный индуцировать иммунный ответ, такой как ответ нейтрализующих антител, на SARS-CoV-2, и при этом ORF первой РНК отличается от ORF второй РНК.

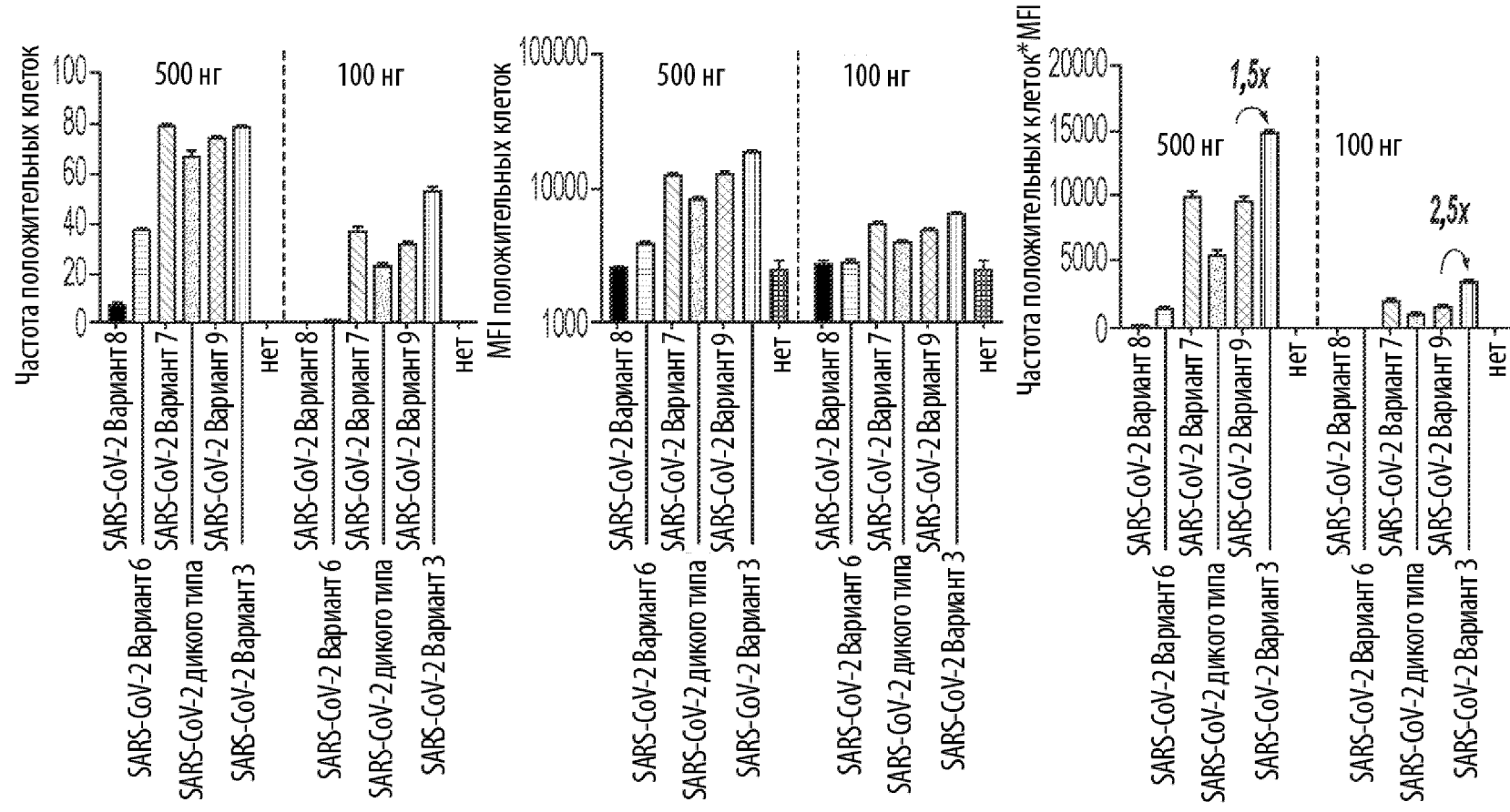
По доверенности



Фиг. 1

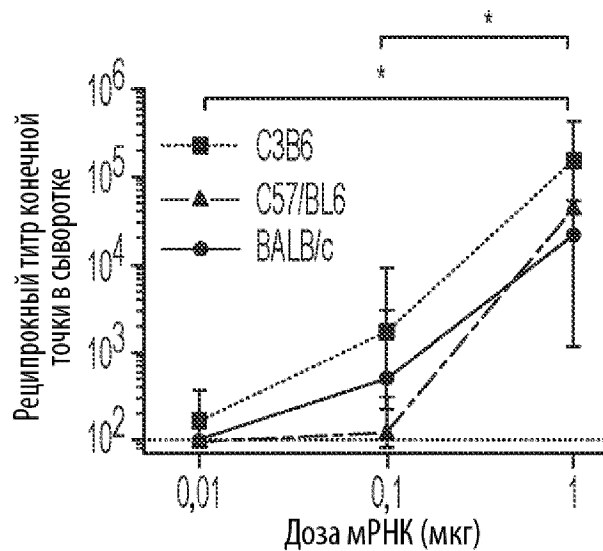


Фиг. 2



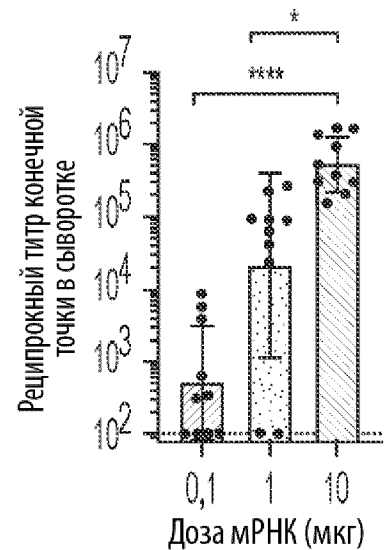
Фиг. 3

**SARS-CoV-2 Вариант 9 у мышей
C3B6, C57/BL6 и BALB/c**



Фиг. 4А

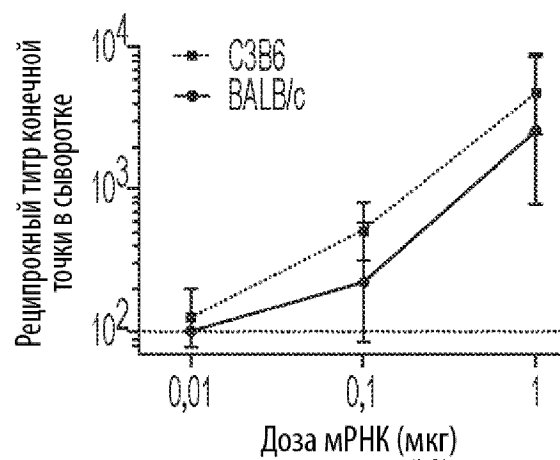
**SARS-CoV-2 Вариант 9 при
высоких дозах**



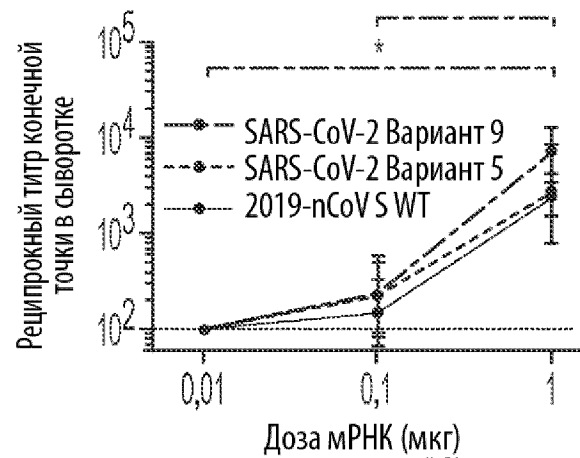
Фиг. 4В

**SARS-CoV-2 Вариант 9
SARS-CoV-2 Вариант 5
и последовательность
шиповидного белка дикого типа**

**Вариант 5 SARS-CoV-2 у
мышей C3B6 и BALB/c**

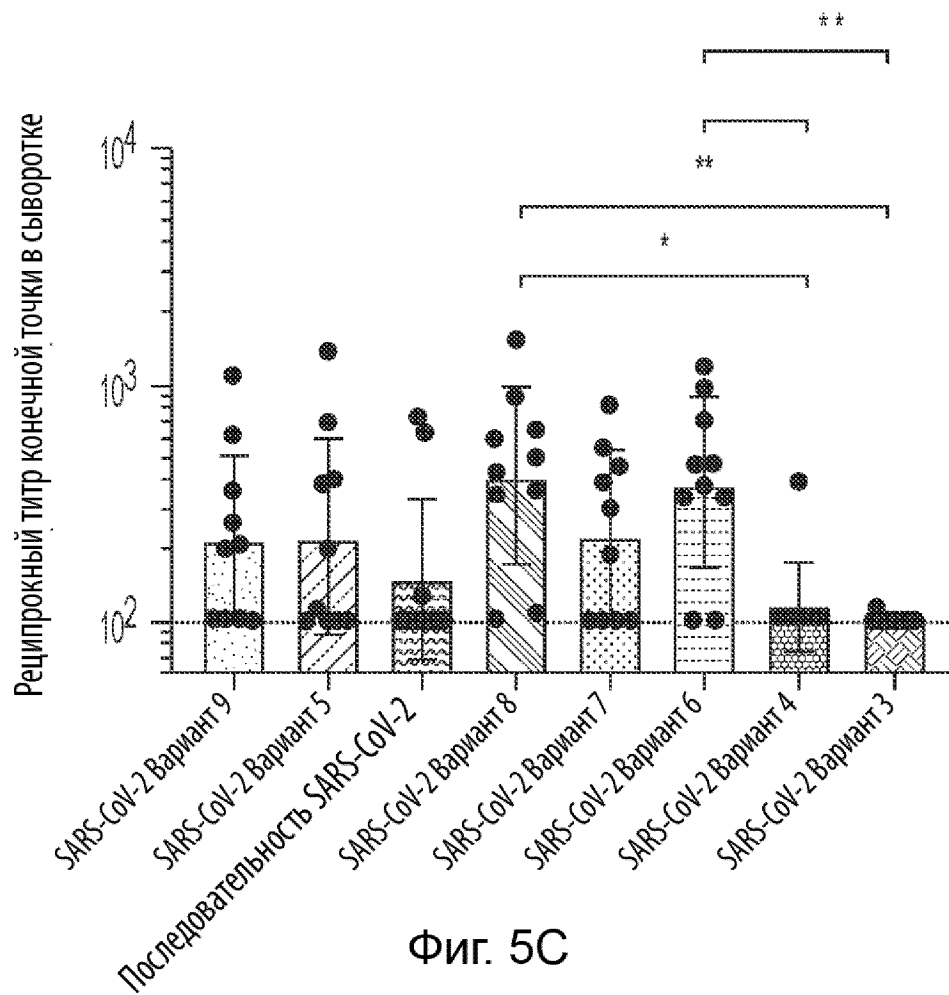


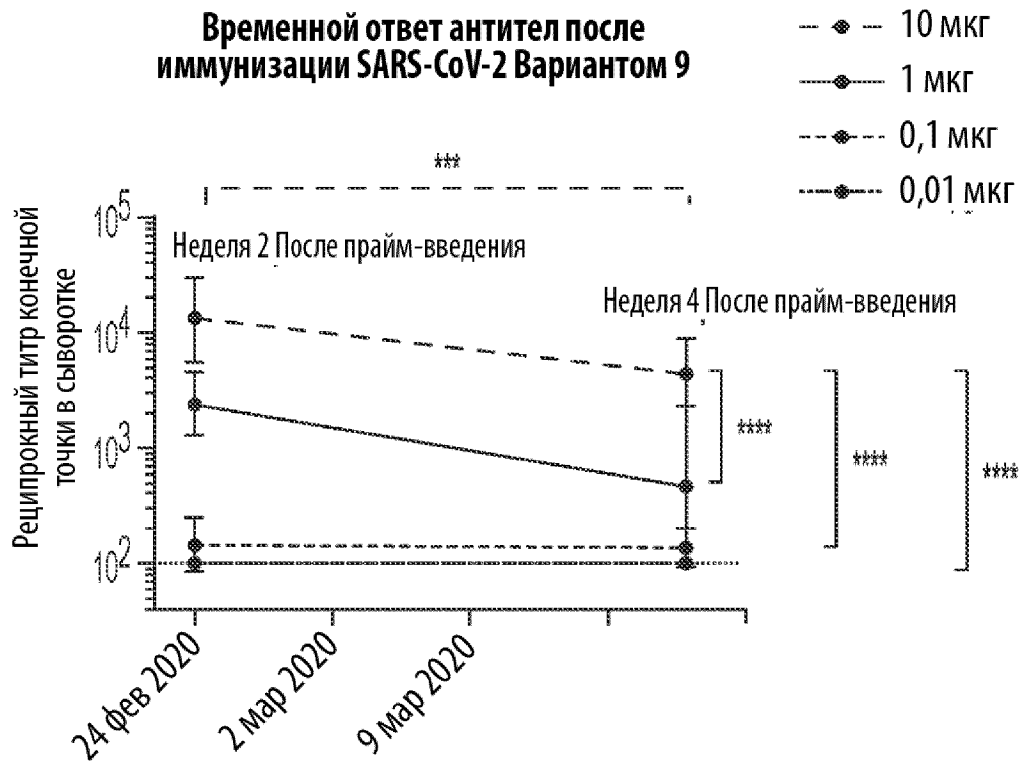
Фиг. 5А



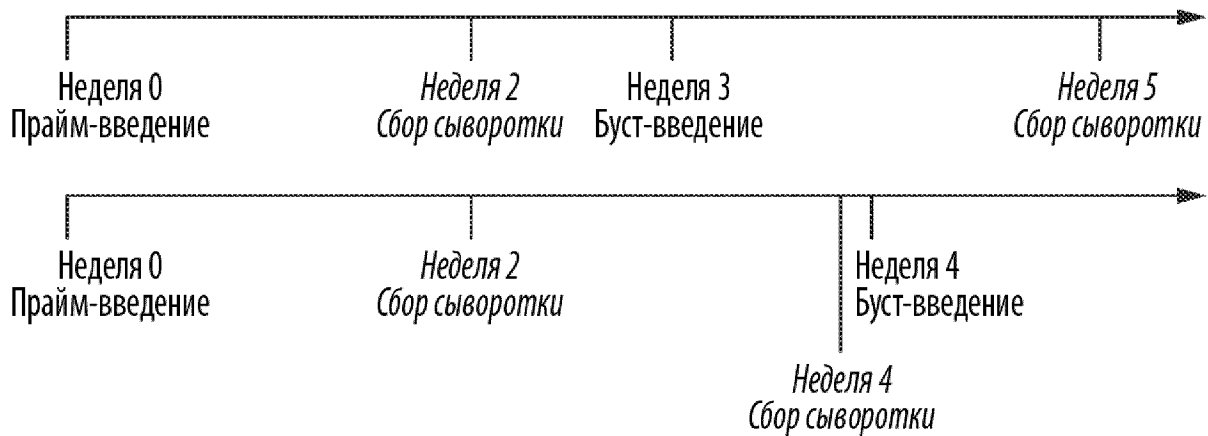
Фиг. 5В

**Сравнение множественных
последовательностей при дозе 0,1 мкг**

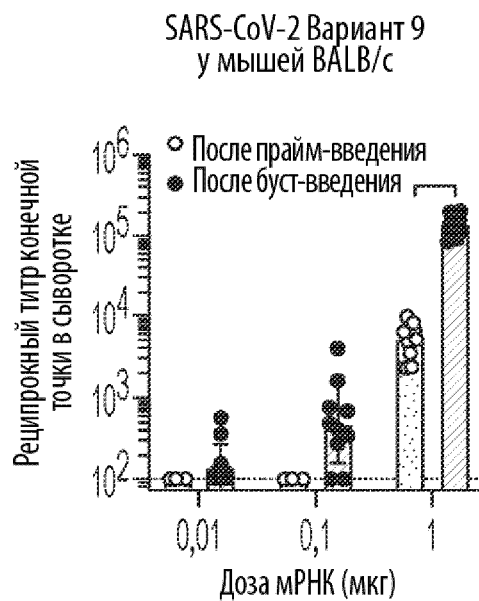




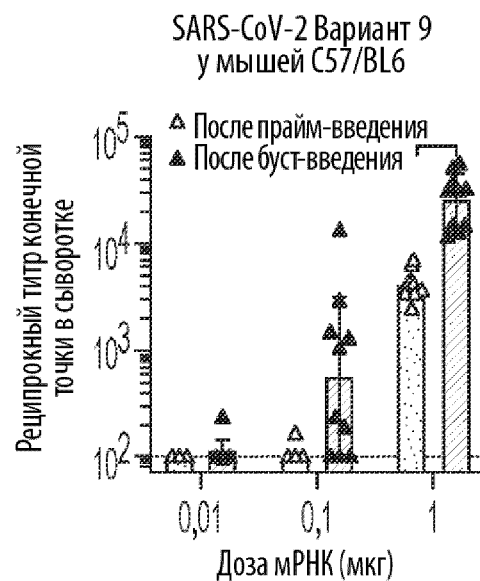
Фиг. 6



Фиг. 7



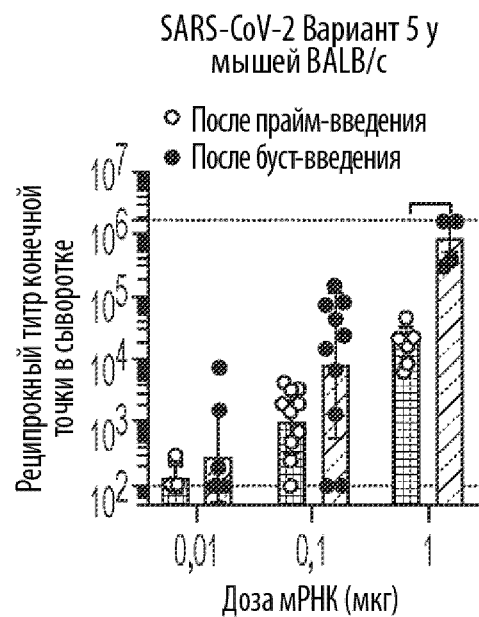
Фиг. 8А



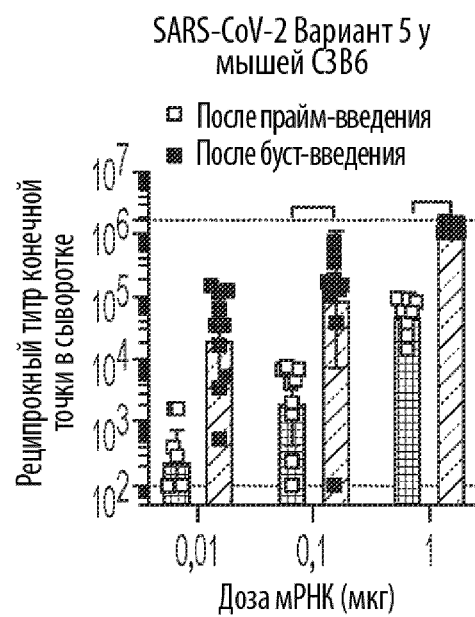
Фиг. 8В



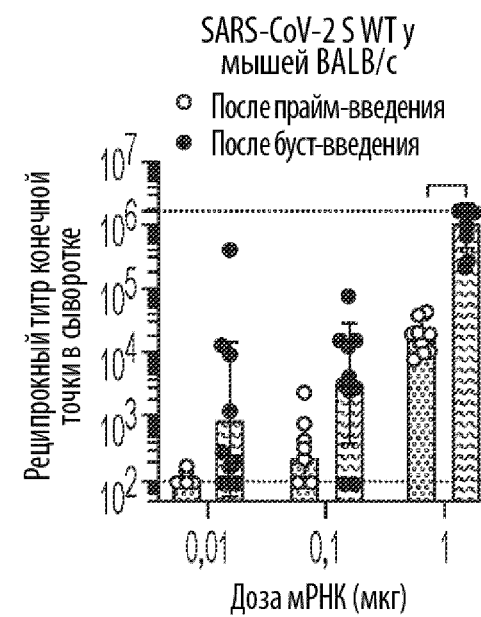
Фиг. 8С



Фиг. 9А

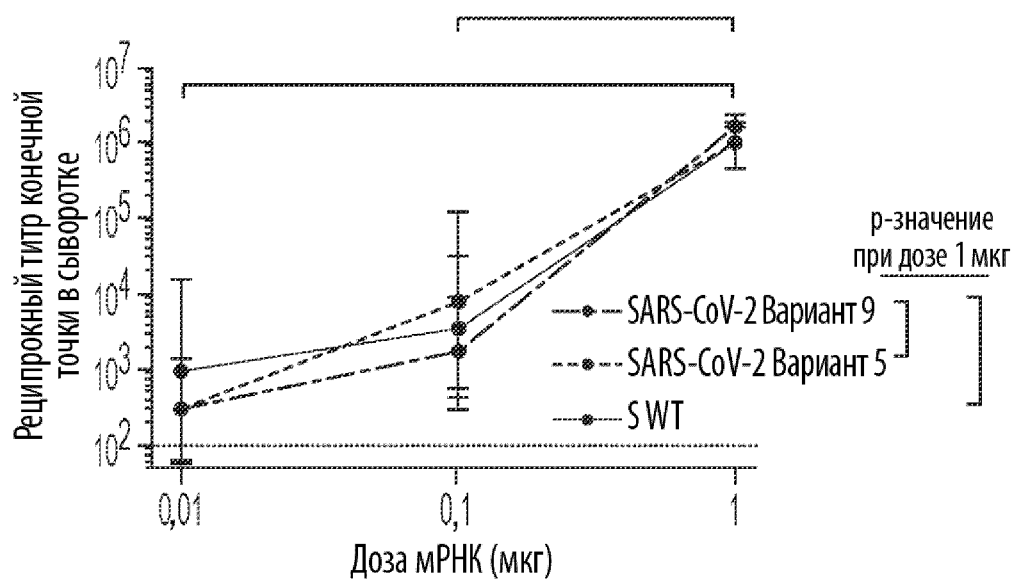


Фиг. 9В



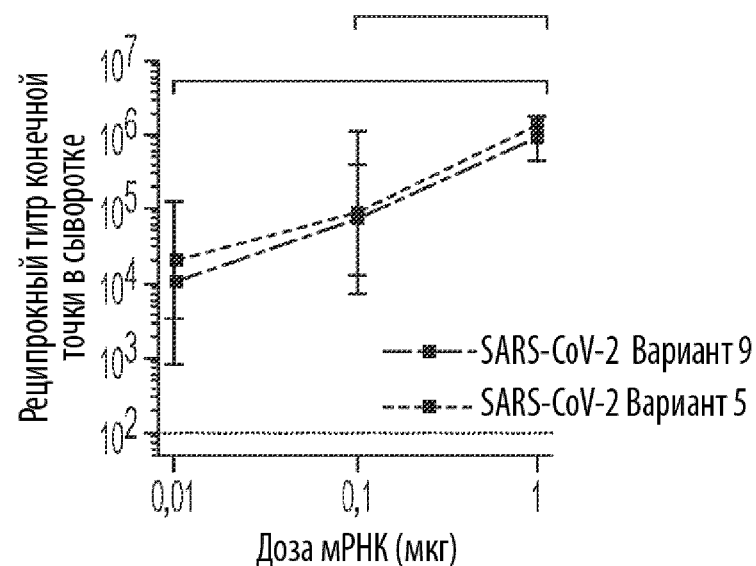
Фиг. 9С

SARS-CoV-2 Вариант 9 по сравнению с SARS-CoV-2 Вариант 5
у мышей BALB/c



Фиг. 9D

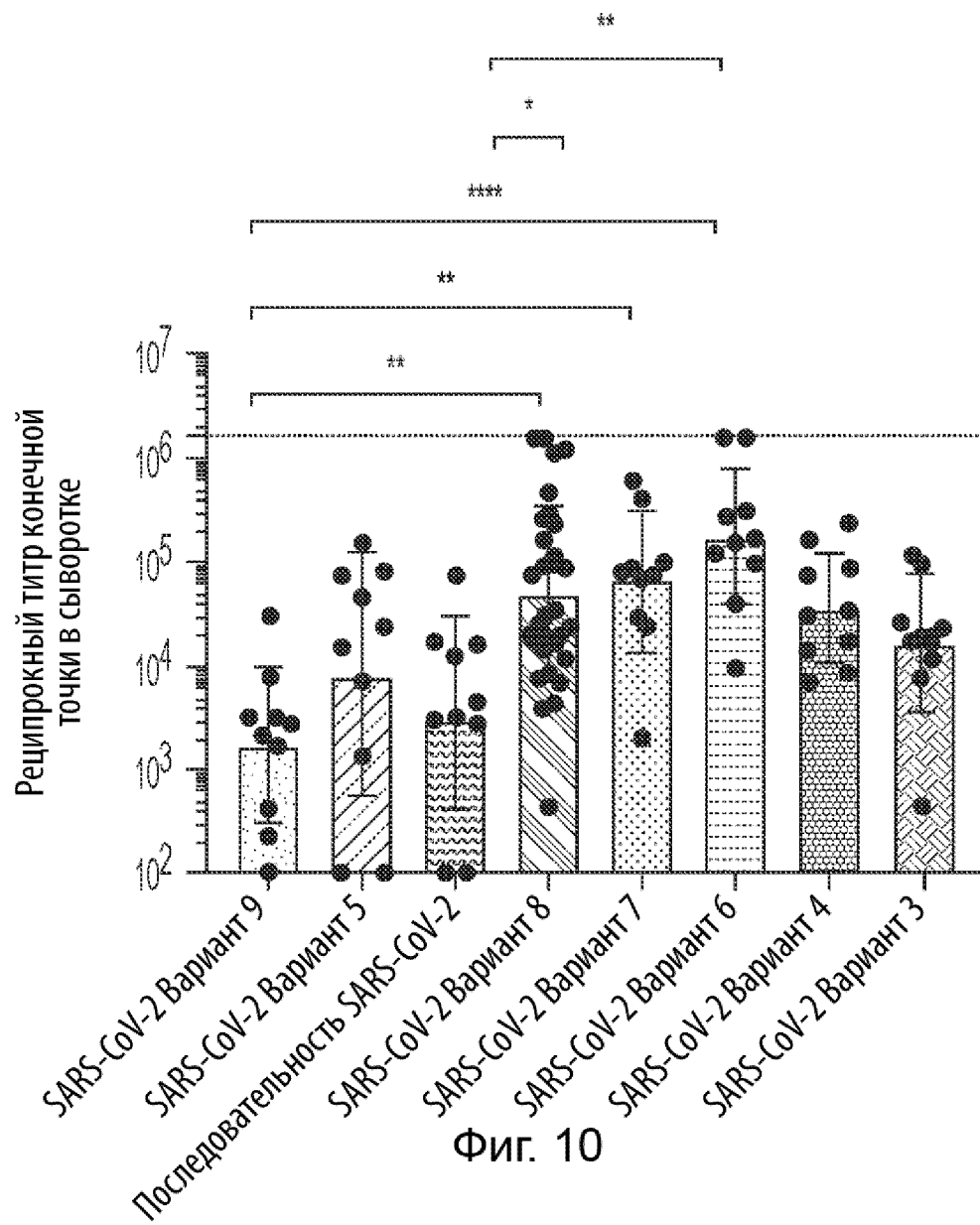
SARS-CoV-2 Вариант 9 по сравнению с SARS-CoV-2 Вариант 5
у мышей C3B6

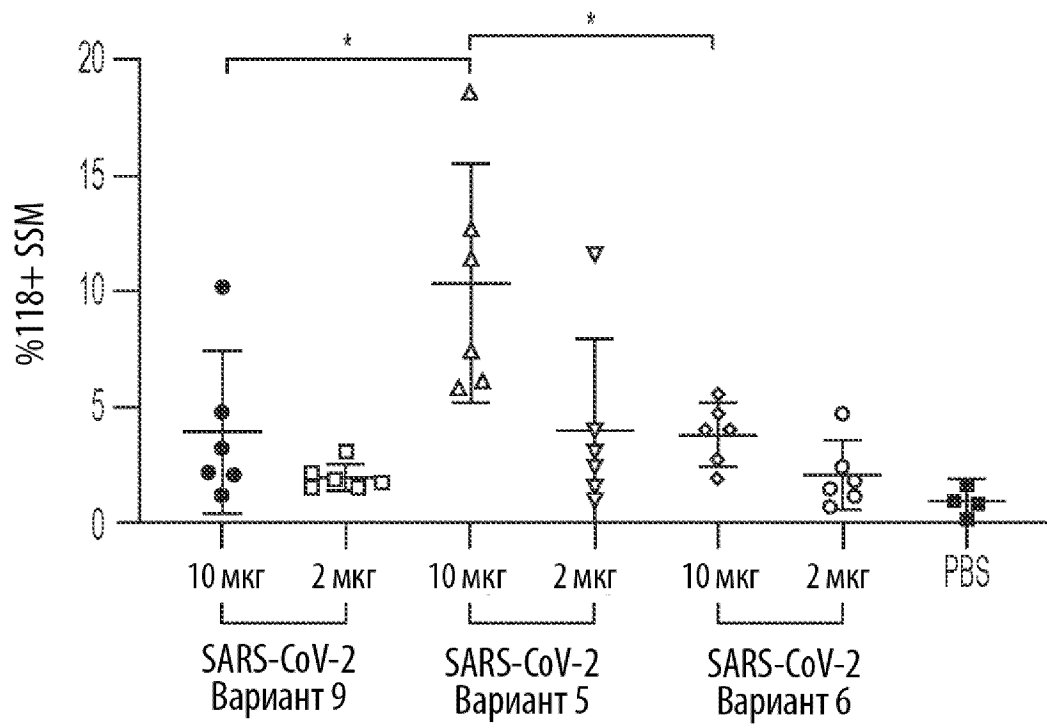


Фиг. 9E

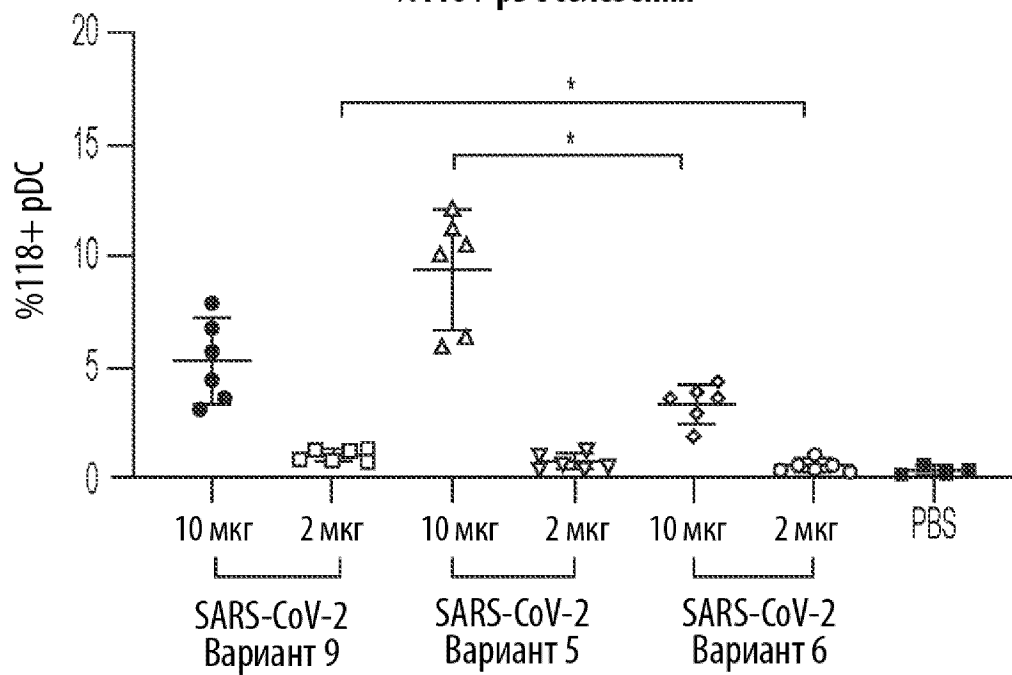
10/27

Сравнение всех последовательностей
После буст-введения

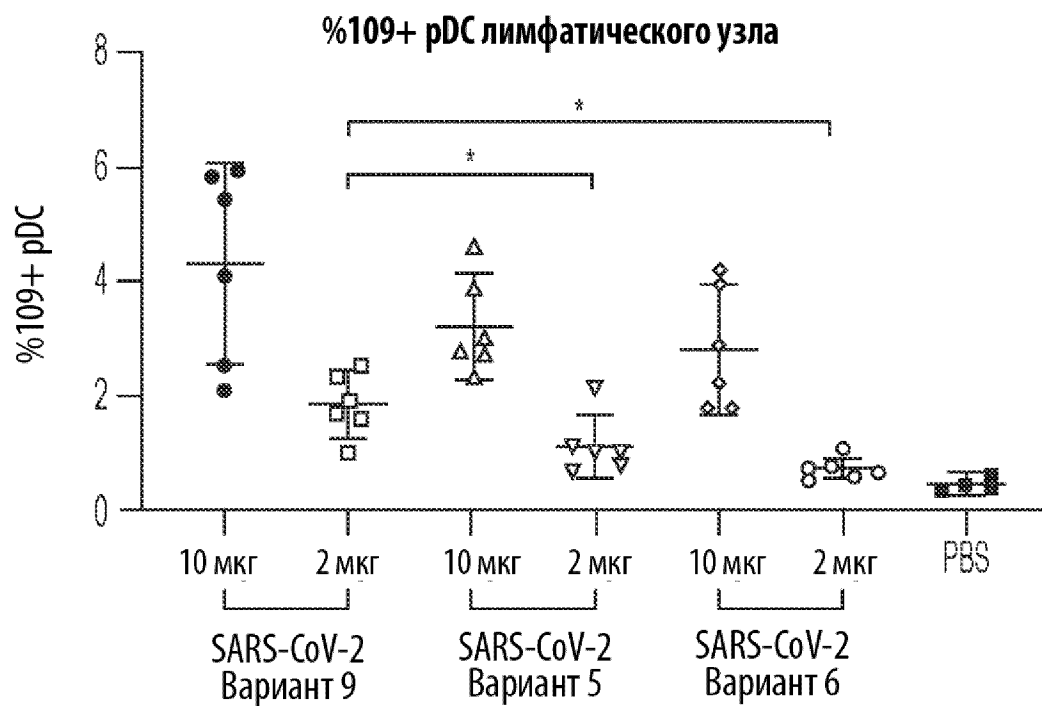


%118+ SSM лимфатического узла

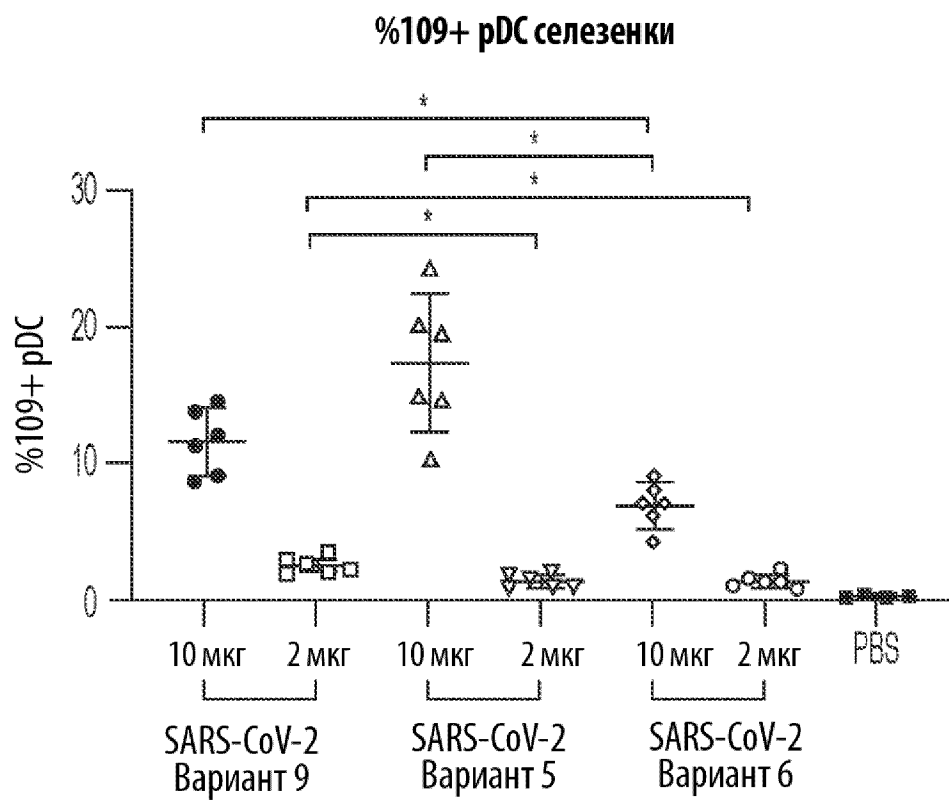
Фиг. 11А

%118+ pDC селезенки

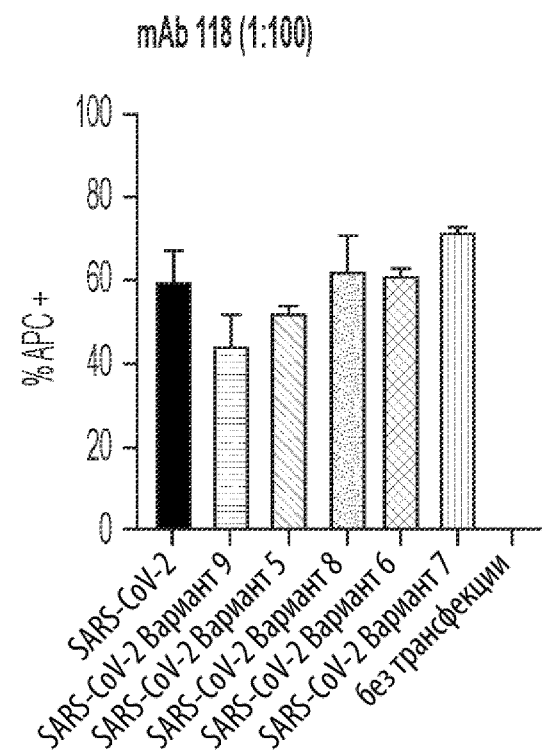
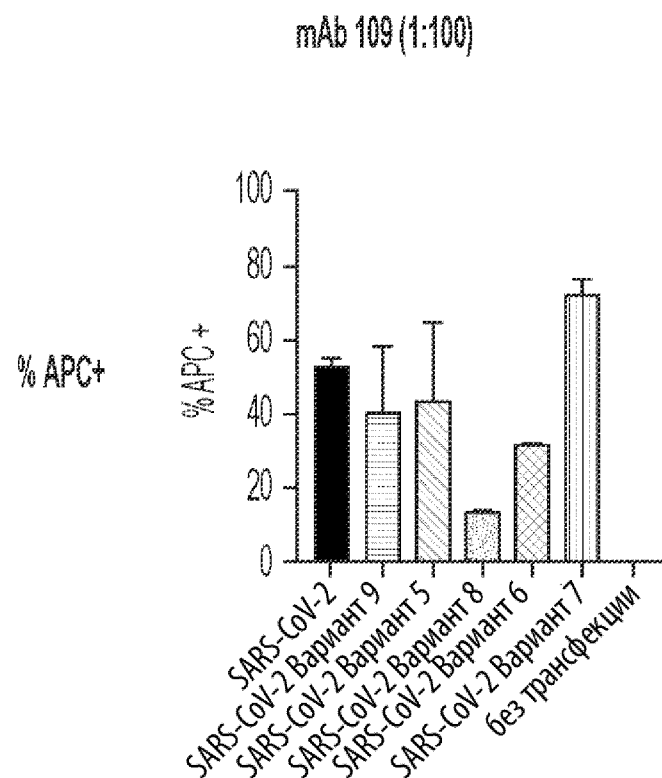
Фиг. 11В



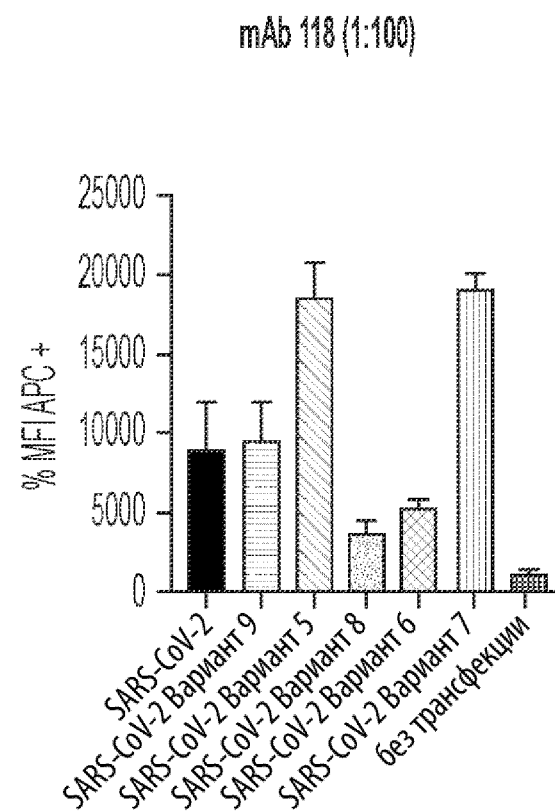
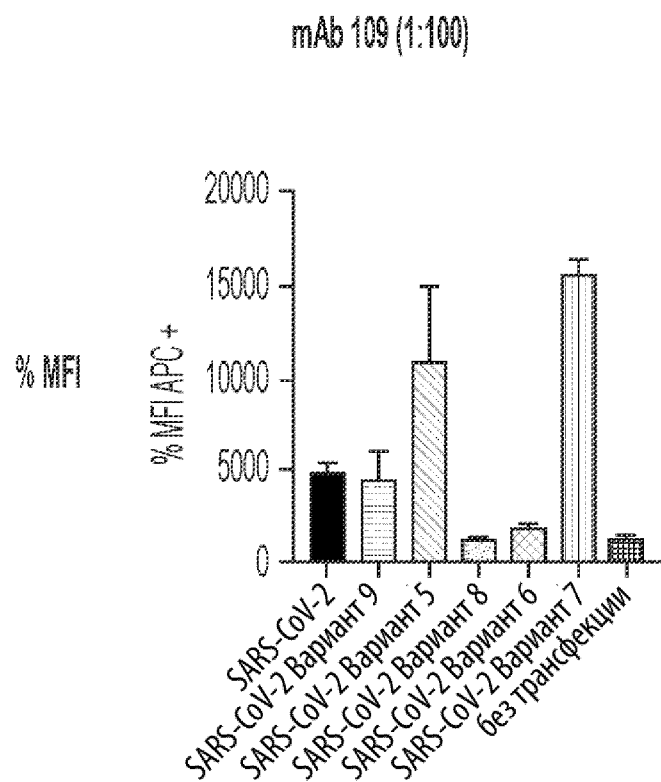
Фиг. 12А



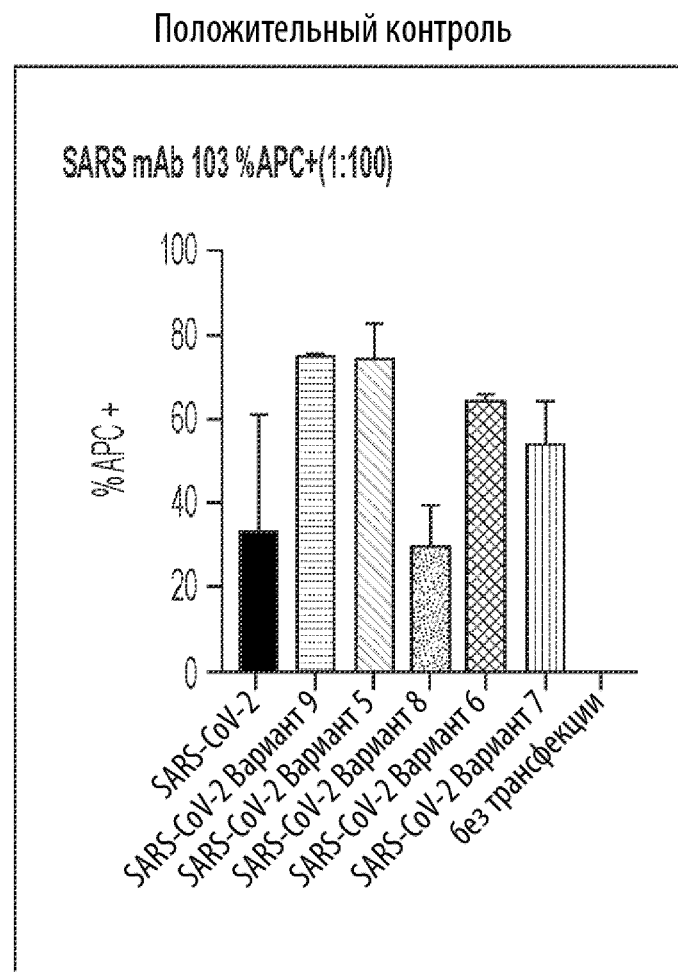
Фиг. 12В



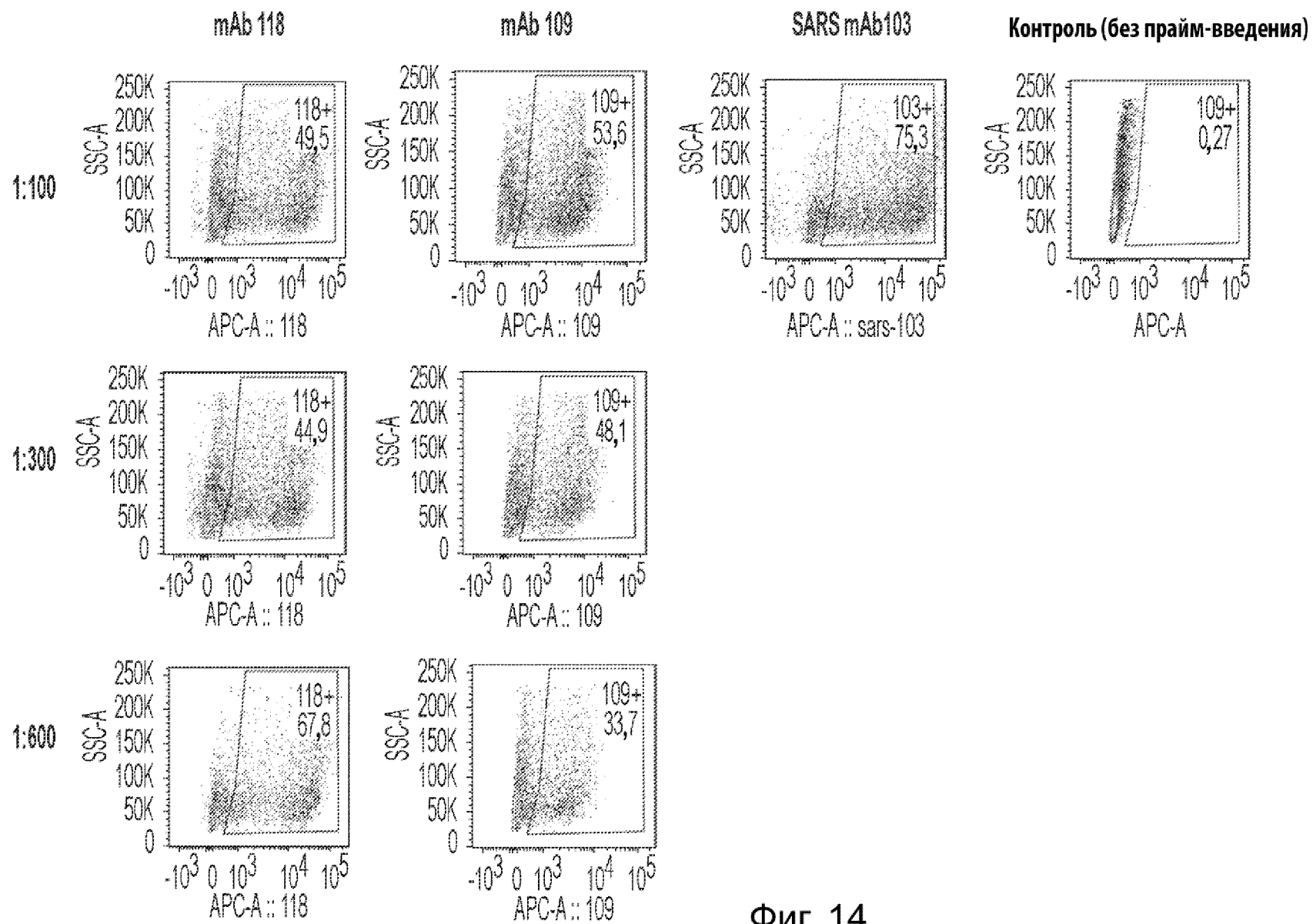
Фиг. 13А



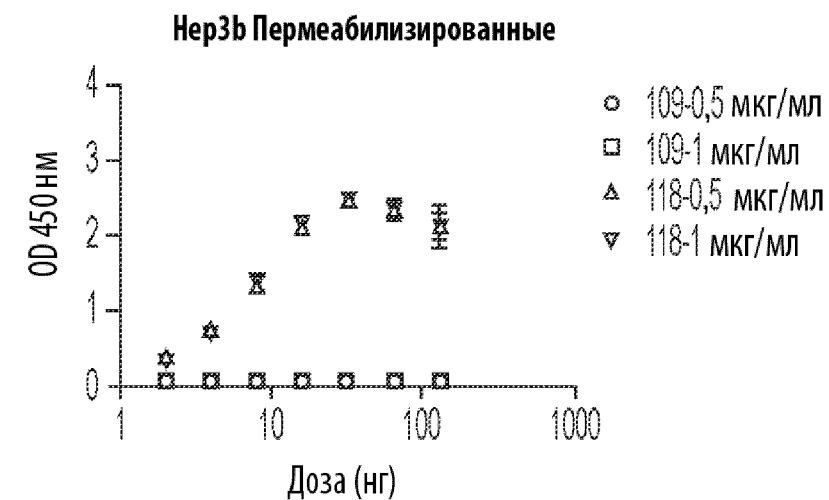
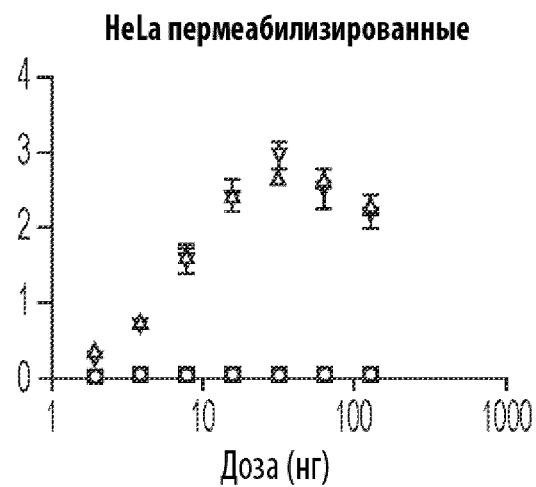
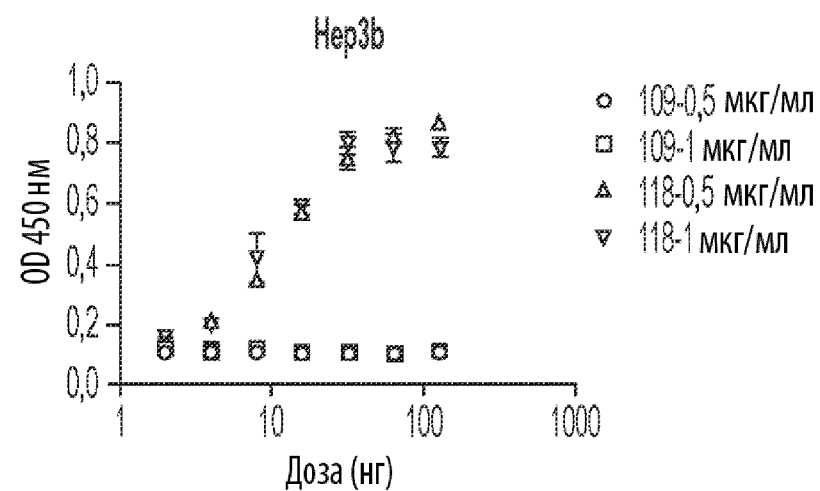
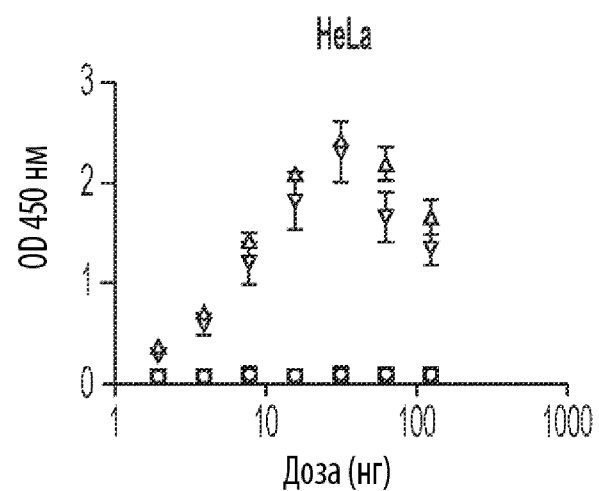
Фиг. 13В



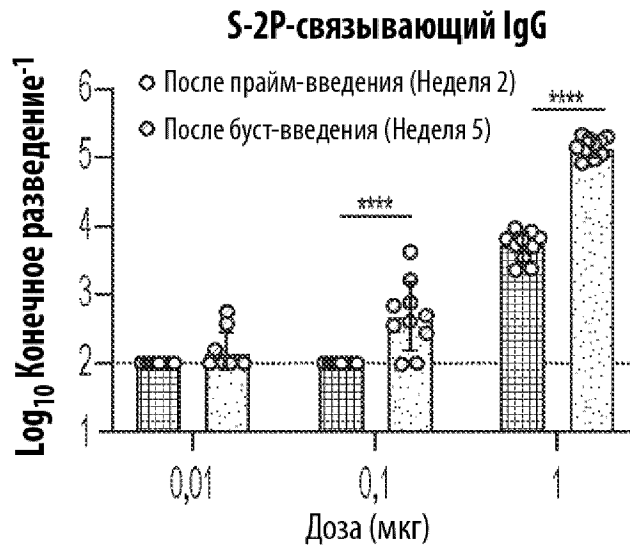
Фиг. 13С



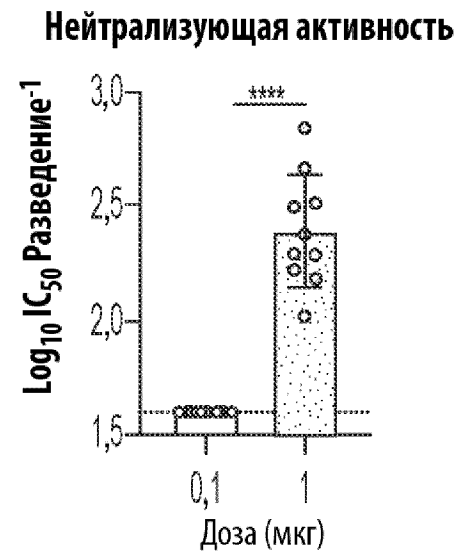
Фиг. 14



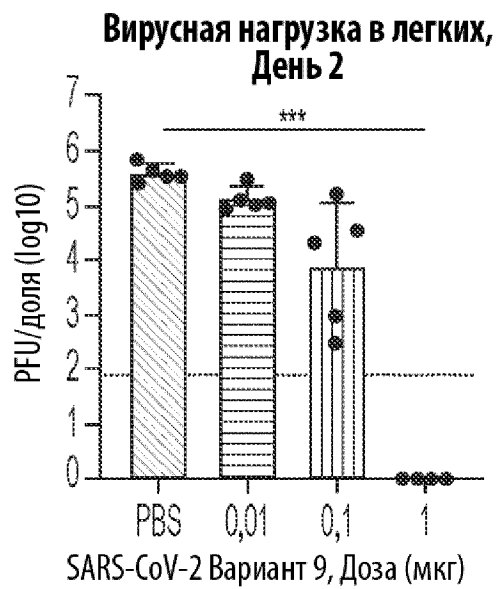
Фиг. 15



Фиг. 16А



Фиг. 16В

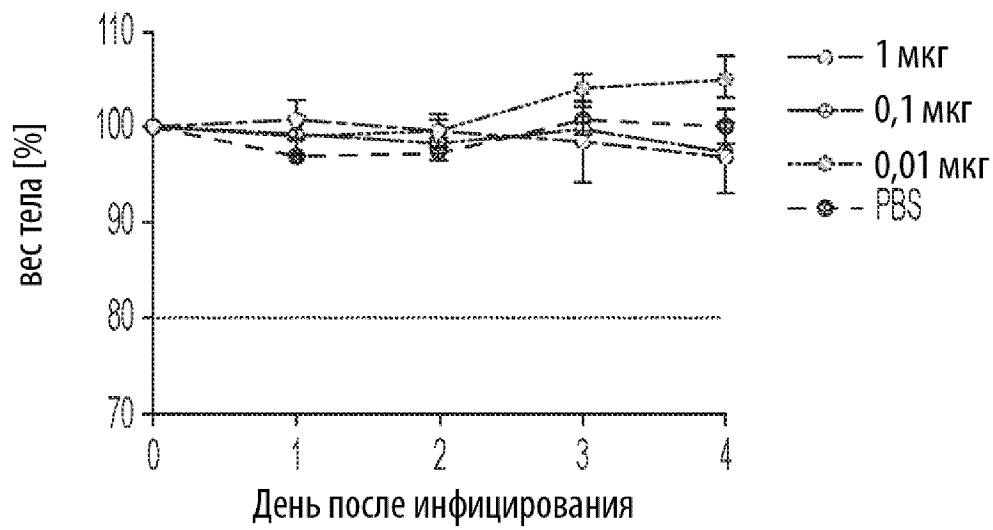


Фиг. 17А

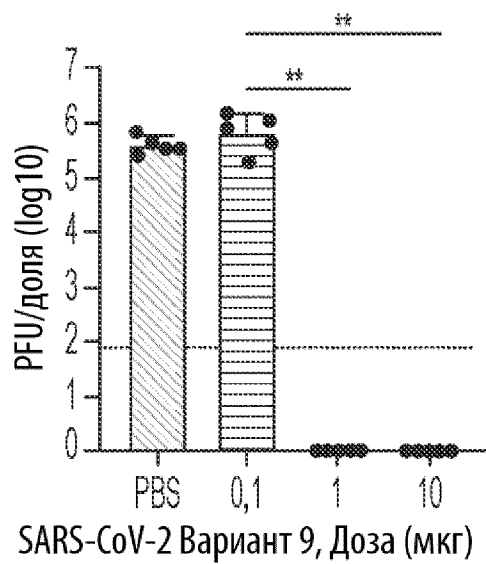


Фиг. 17В

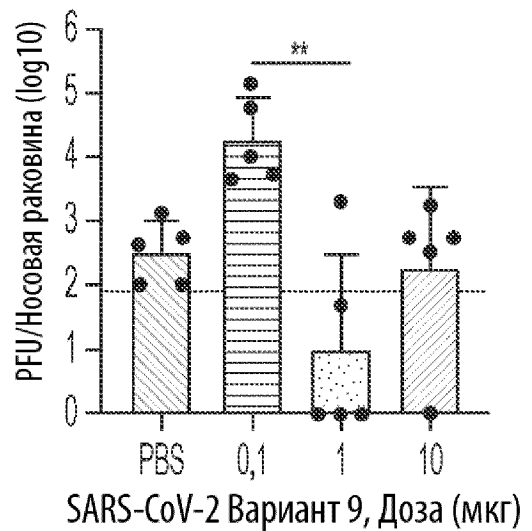
Потеря веса



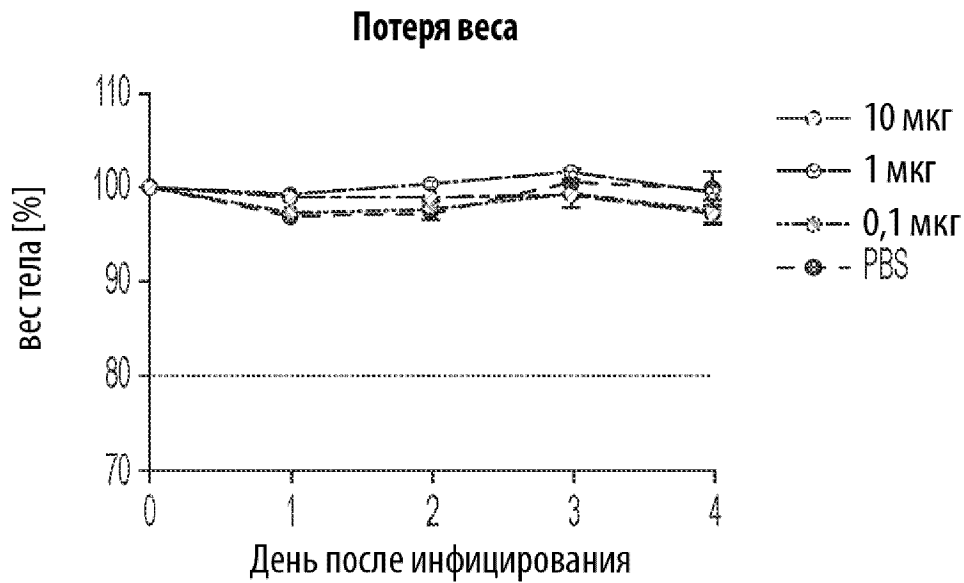
Фиг. 17С

Вирусная нагрузка в легких,
День 2

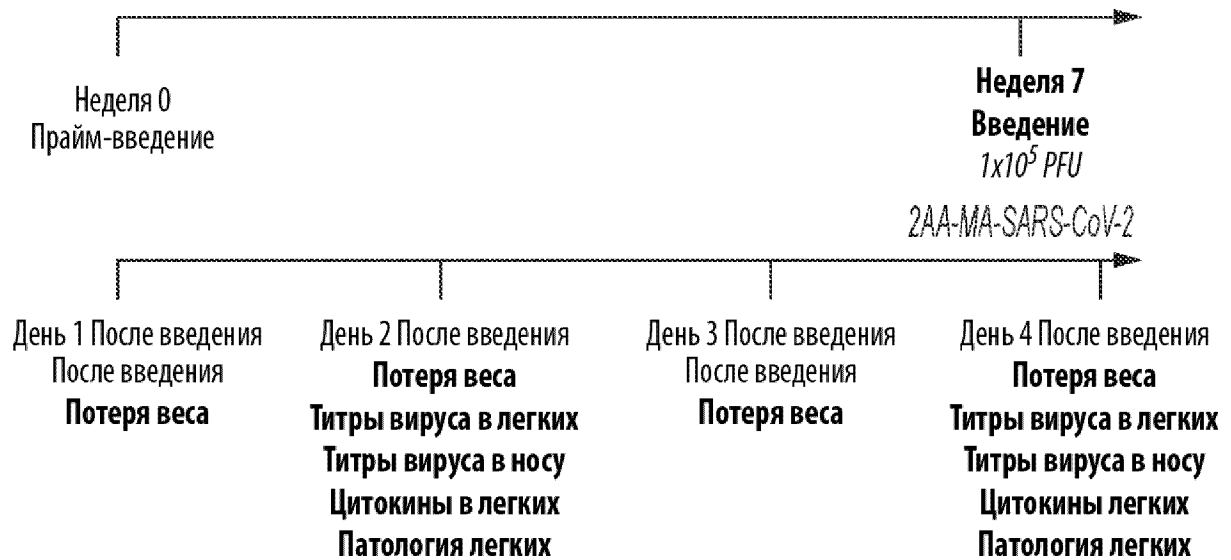
Фиг. 18А

Вирусная нагрузка в носовых раковинах,
День 2

Фиг. 18В

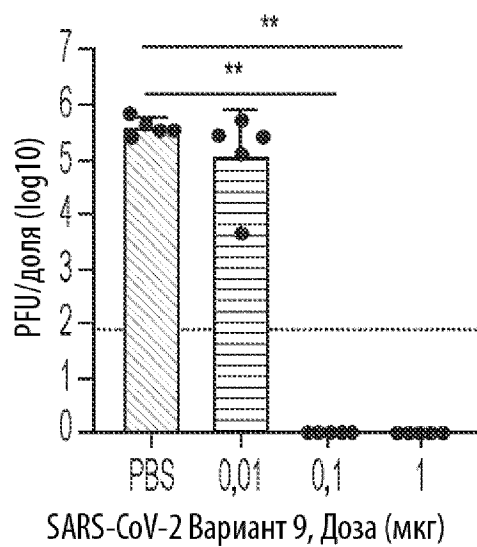


Фиг. 18С



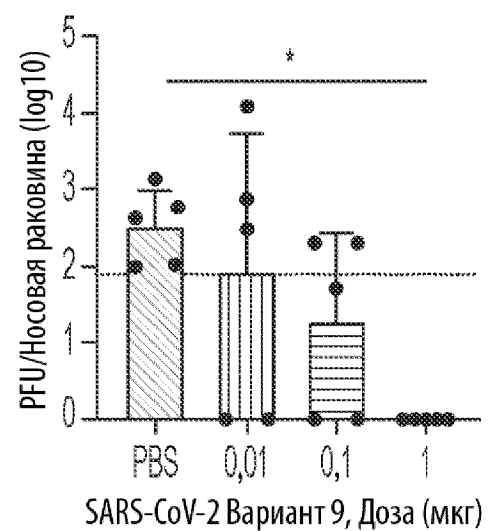
Фиг. 19

**Вирусная нагрузка в легких,
День 2**



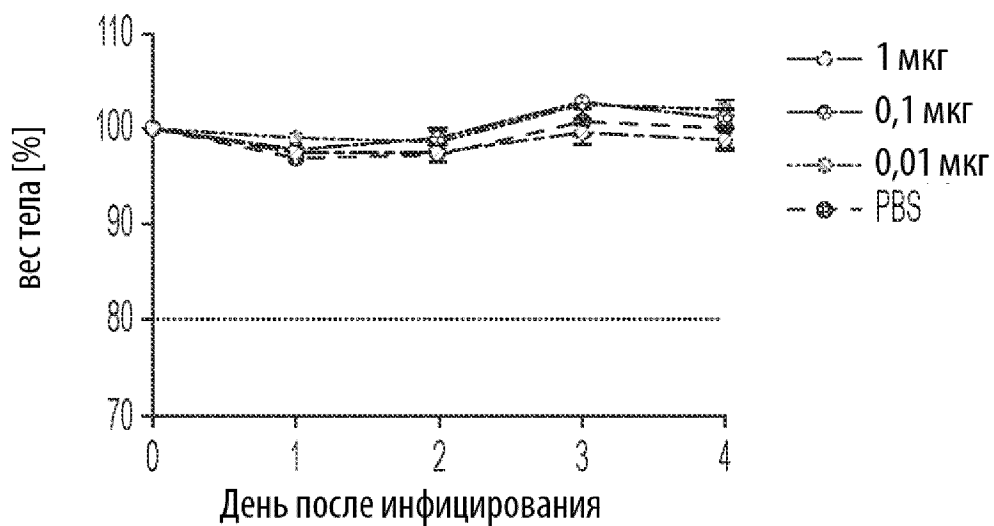
Фиг. 20А

**Вирусная нагрузка в носовых раковинах,
День 2**

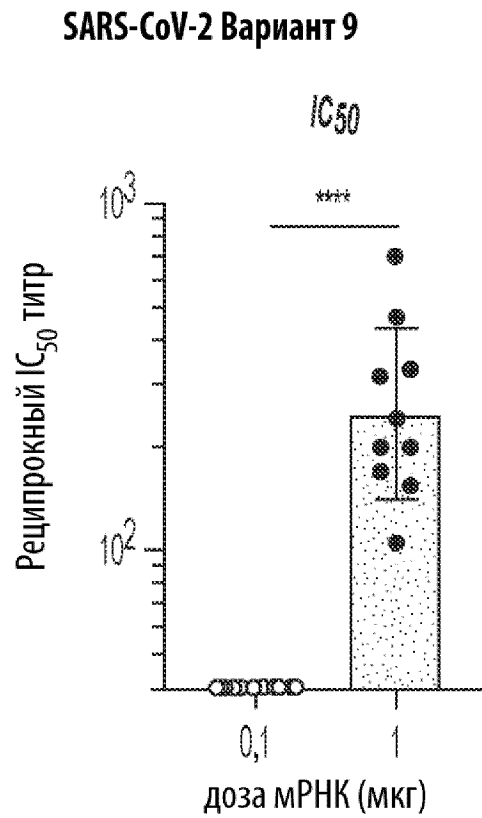


Фиг. 20В

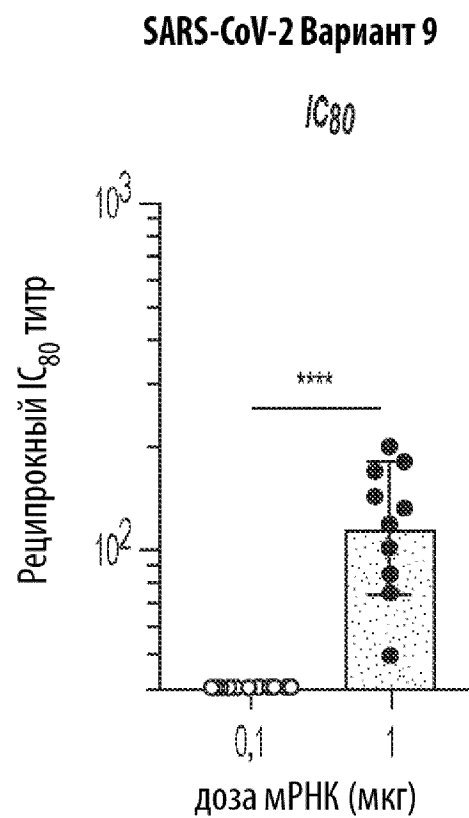
Потеря веса



Фиг. 20С

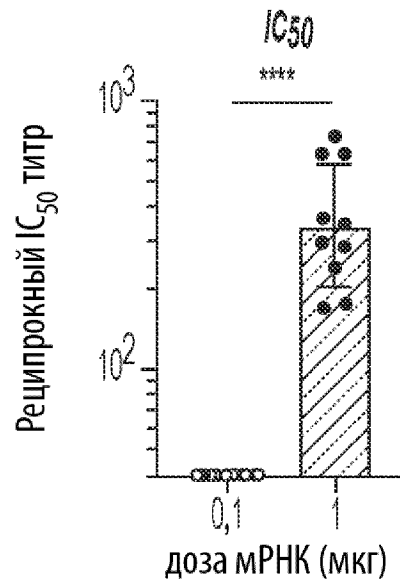


Фиг. 21А



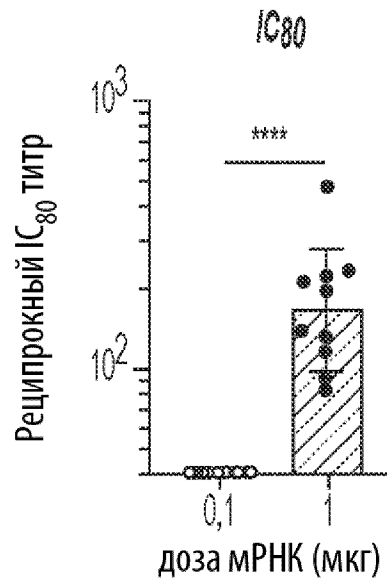
Фиг. 21В

SARS-CoV-2 Вариант 5

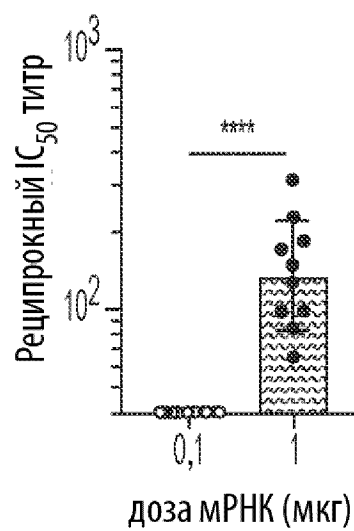


Фиг. 21C

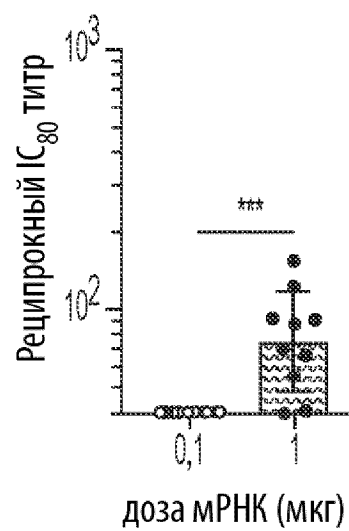
SARS-CoV-2 Вариант 5



Фиг. 21D

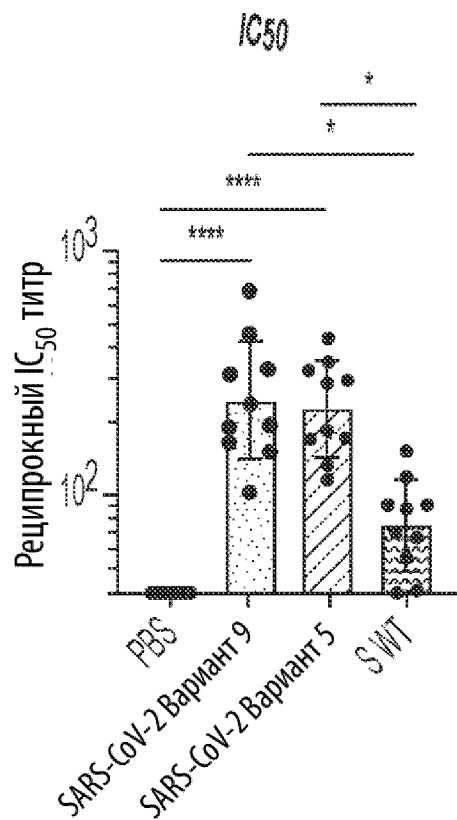
S WT
IC₅₀

Фиг. 21E

S WT
IC₈₀

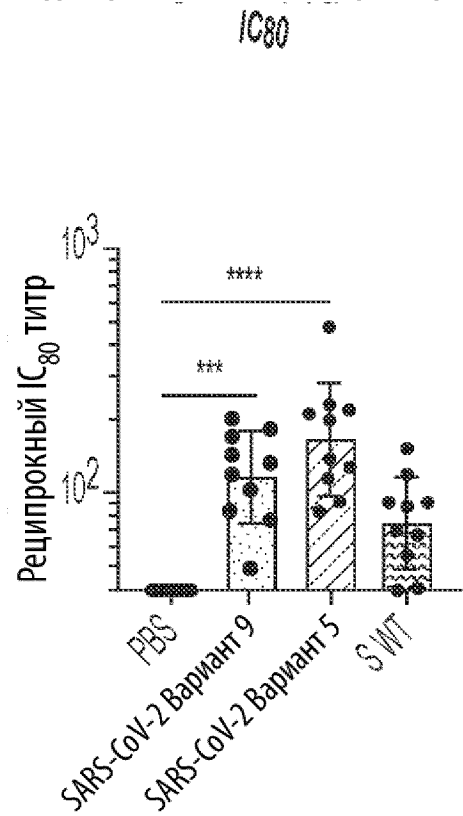
Фиг. 21F

**SARS-CoV-2 Вариант 9 и
одноцепочечная мРНК (1 мкг)**

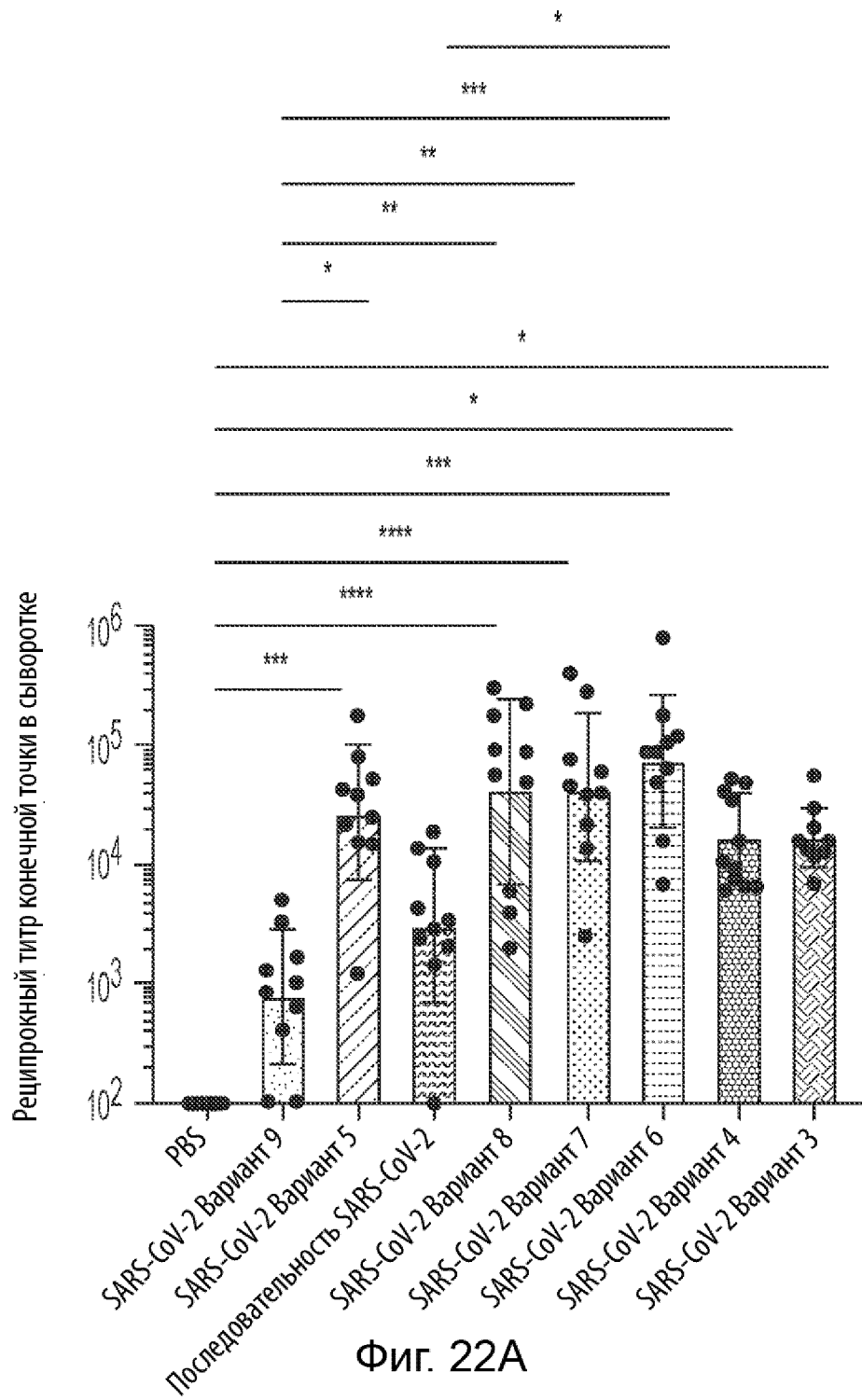


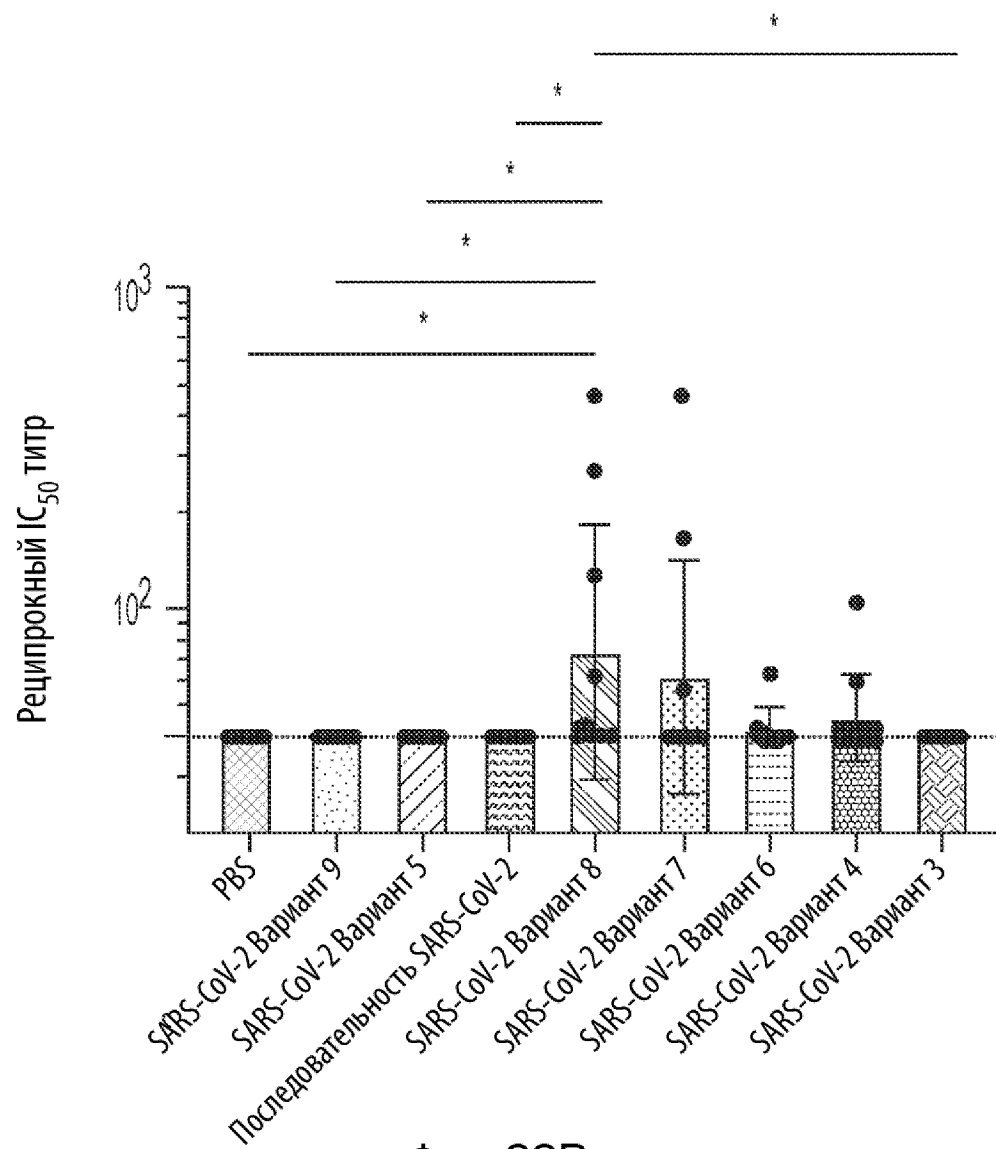
Фиг. 21G

**SARS-CoV-2 Вариант 9 и
одноцепочечная мРНК (1 мкг)**

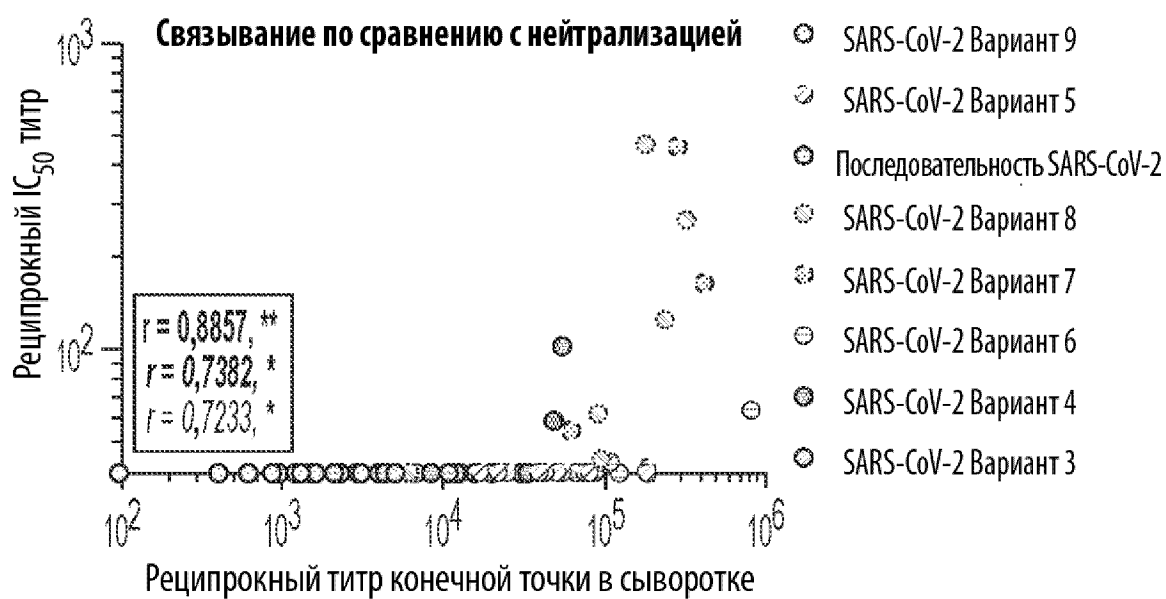


Фиг. 21H





Фиг. 22В



Фиг. 22С