

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292924** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.12.08

(51) Int. Cl. *C12N 15/11* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/67 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.14

(54) **КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ТРЕМ И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **63/009,669**

(32) **2020.04.14**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/027357**

(87) **WO 2021/211762 2021.10.21**

(88) **2021.11.18**

(71) Заявитель:

**ФЛЭГШИП ПАЙОНИРИНГ
ИННОВЕЙШНЗ VI, ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

**Анастасиадис Теони, Батлер Дэвид
Чарльз Доннелл, Кубица Нил, Ли
Цини (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение в целом относится к эффекторным молекулам на основе тРНК, имеющим не встречающуюся в природе модификацию, и способам, связанным с ними.

A1

202292924

202292924

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576019EA/030

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ TREM И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/009669, поданной 14 апреля 2020 г., полное содержание которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Транспортные РНК (тРНК) представляют собой сложные встречающиеся в природе молекулы РНК, которые обладают рядом функций, в том числе инициации трансляции и элонгации белков.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены модифицированные эффекторные молекулы на основе тРНК (TREM, например, TREM или фрагмент TREM), а также родственные композиции и пути их применения. Как предусмотрено в данном документе, TREM представляют собой сложные молекулы, которые могут опосредовать множество клеточных процессов. Раскрытые в данном документе TREM содержат по меньшей мере одну модификацию (например, не встречающуюся в природе модификацию), например, на компоненте нуклеотида (например, азотистом основании или сахаре) или в пределах межнуклеотидной области, например, в остоле TREM. В одном аспекте в данном документе предусмотрена TREM, содержащая последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где независимо [L1] и [домен VL] являются необязательными, и один из [L1], [домен ASt 1], [L2]-[домен DH], [L3], [домен ACH], [домен VL], [домен TH], [L4] и [домен ASt 2] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления TREM: (a) характеризуется способностью: (i) поддерживать синтез белка, (ii) загружаться синтетазой, (iii) связываться фактором элонгации, (iv) вводить аминокислоту в пептидную цепь, (v) поддерживать элонгацию или (vi) поддерживать инициацию; (b) содержит по меньшей мере X смежных нуклеотидов без не встречающейся в природе модификации, где X превышает 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; (c) содержит по меньшей мере 3, но менее чем все нуклеотиды одного типа (например, А, Т, С, G или U), содержащие одну и ту же не встречающуюся в природе модификацию; (d) содержит по меньшей мере X нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U), которые не содержат не встречающейся в природе модификации, где X=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50; (e) содержит не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U), которые содержат не встречающуюся в природе модификацию; (f) содержит не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U), которые не содержат не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления TREM содержит признак (a)(i). В варианте осуществления TREM содержит признак (a)(ii). В варианте осуществления TREM содержит признак (a)(iii). В варианте осуществления TREM содержит признак (a)(iv). В варианте осуществления TREM содержит признак (a)(v). В варианте осуществления TREM содержит признак (a)(vi). В варианте осуществления TREM содержит признак (b). В варианте осуществления TREM содержит признак (c). В варианте осуществления TREM содержит признак (d). В варианте осуществления TREM содержит признак (e). В варианте осуществления TREM содержит признак (f). В варианте осуществления TREM содержит все признаки (a)-(f) или их комбинацию.

В варианте осуществления домен TREM, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, имеет функцию, например, функцию домена, описанную в данном документе.

В одном аспекте в данном документе предусмотрен коровый фрагмент TREM, содержащий последовательность формулы В:

$$[L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x,$$

где $x=1$ и $y=0$ или 1 ; и один из [домен ASt 1], [домен ACH] и [домен ASt 2] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления TREM характеризуются способностью поддерживать синтез белка. В варианте осуществления TREM характеризуется способностью быть в состоянии загружаться синтетазой. В варианте осуществления TREM характеризуется способностью связываться фактором элонгации. В варианте осуществления TREM характеризуется способностью вводить аминокислоту в пептидную цепь. В варианте осуществления TREM характеризуется способностью поддерживать элонгацию. В варианте осуществления TREM характеризуется способностью поддерживать инициацию трансляции.

В варианте осуществления [домен ASt 1] и/или [домен ASt 2], содержащие не встречающуюся в природе модификацию, характеризуются способностью иницировать или элонгировать полипептидную цепь.

В варианте осуществления [домен ACH], содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется способностью опосредовать спаривание с кодоном.

В варианте осуществления $y=1$ для любого одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, всех или комбинации из [L1], [L2], [домен DH], [L3], [домен VL], [домен TH], [L4].

В варианте осуществления $y=0$ для любого одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, всех или комбинации из [L1], [L2], [домен DH], [L3], [домен VL], [домен TH], [L4].

В варианте осуществления $y=1$ для линкера [L1], и L1 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления $y=1$ для линкера [L2], и L2 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления $y=1$ для [домен DH (DHD)], и DHD содержит нуклеотид,

имеющий не встречающуюся в природе модификацию. В варианте осуществления DHD, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется способностью опосредовать распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы.

В варианте осуществления $y=1$ для линкера [L3], и L3 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления $y=1$ для [домен VL (VLD)], и VLD содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления $y=1$ для [домен TH (THD)], и THD содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию. В варианте осуществления THD, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется способностью опосредовать распознавание рибосомы.

В варианте осуществления $y=1$ для линкера [L4], и L4 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен фрагмент TREM, содержащий часть TREM, где TREM содержит последовательность формулы А:

[L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], и где фрагмент TREM содержит не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления фрагмент TREM содержит один, два, три или все или любую комбинацию из следующего: (а) половина TREM (например, из-за расщепления в домене ACH, например, в последовательности антикодона, например, 5'-половина или 3'-половина); (b) 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, из-за расщепления в домене DH или домене ACH); (c) 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, из-за расщепления в домене TH) или (d) внутренний фрагмент (например, из-за расщепления в любом из домена ACH, домена DH или домена TH).

В варианте осуществления фрагмент TREM содержит (а) половину TREM, которая содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления фрагмент TREM содержит (b) 5'-фрагмент, который содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления фрагмент TREM содержит (c) 3'-фрагмент, который содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления фрагмент TREM содержит (d) внутренний фрагмент, который содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, домен TREM содержит совокупность нуклеотидов, каждый из которых имеет не встречающуюся в природе модификацию. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация предусматривает модификацию азотистого основания, модификацию сахара (например, рибозы) или модификацию остова. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию сахара (например, рибозы). В варианте

осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой 2'-модификацию рибозы, например, 2'-ОМе-, 2'-галоген- (например, 2'-F), 2'-МОЕ- или 2'-дезоксид-модификацию. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, например, фосфотиоатную модификацию.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, последовательность TREM содержит последовательность ССА на конце, например, на 3'-конце. В варианте осуществления последовательность TREM не содержит последовательность ССА на конце, например, на 3'-конце.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания или остова нуклеотида, например, модификацию, выбранную из любой из таблиц 5, 6, 7, 8 или 9.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 5.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 6.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 7.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 8.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 9.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или

фрагмент TREM кодируются консенсусной последовательностью, выбранной из последовательности под любым из SEQ ID NO: 562-621.

В варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в любой из таблиц 15-22, например, под любым из SEQ ID NO: 622-1187. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 15, например, под любым из SEQ ID NO: 622-698. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 16, например, под любым из SEQ ID NO: 699-774. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 17, например, под любым из SEQ ID NO: 775-841. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 18, например, под любым из SEQ ID NO: 842-917. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 19, например, под любым из SEQ ID NO: 918-992. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 20, например, под любым из SEQ ID NO: 993-1078. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 21, например, под любым из SEQ ID NO: 1079-1154. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 22, например, под любым из SEQ ID NO: 1155-1187.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ получения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, раскрытых в данном документе, включающий связывание первого нуклеотида со вторым нуклеотидом с образованием TREM.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM являются не встречающимися в природе (например, синтетическими).

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM получают методом бесклеточного твердофазного синтеза.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования пула тРНК в клетке, включающий: обеспечение TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, раскрытых в данном документе, и приведение клетки в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM, вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ приведения клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM, раскрытыми в данном документе, включающий: приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM, вследствие чего осуществляется приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM в клетку, ткань или субъекта, включающий: обеспечение клетки, ткани или субъекта и приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM, раскрытыми в данном документе.

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования пула тРНК в клетке, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, включающий:

необязательно получение информации об относительном содержании одного или обоих из (i) и (ii), например, получение информации об относительном количестве: (i) и (ii) в клетке, где (i) представляет собой фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность (первый фрагмент тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), в клетке;

приведение клетки в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM, раскрытыми в данном документе, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с: кодоном, имеющим первую последовательность; или кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента тРНК в клетке,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования пула тРНК у субъекта, имеющего ORF, при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, включающий:

необязательно получение информации об относительном содержании одного или обоих из (i) и (ii), например, получение информации об относительном количестве: (i) и (ii) у субъекта, где (i) представляет собой фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность (первый фрагмент тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), у субъекта;

приведение субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или

фрагментом TREM, раскрытыми в данном документе, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с: кодоном, имеющим первую последовательность; или кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента тРНК у субъекта,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования пула тРНК у субъекта, имеющего эндогенную ORF, содержащую кодон, имеющий синонимичную мутацию (кодон синонимичной мутации или SMC), включающий:

обеспечение композиции, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент изоакцепторной тРНК, содержащий последовательность антикодона, которая спаривается с SMC (TREM);

приведение субъекта в контакт с композицией в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования пула тРНК у субъекта,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования пула тРНК в клетке, содержащей эндогенную ORF, которая содержит кодон, содержащий SMC, включающий:

обеспечение композиции, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент изоакцепторной тРНК, содержащий последовательность антикодона, которая спаривается с SMC (TREM);

приведение клетки в контакт с композицией, содержащей TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования пула тРНК в клетке,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей ORF, при этом ORF содержит кодон, имеющий мутацию, включающий:

приведение клетки в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим мутацию,

вследствие чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную ORF, при этом ORF содержит кодон, имеющий мутацию, включающий:

приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый

фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим мутацию,

вследствие чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта.

В варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, мутация в ORF представляет собой нонсенс-мутацию, например, приводящую к преждевременному стоп-кодону, выбранному из UAA, UGA или UAG. В варианте осуществления стоп-кодон представляет собой UAA. В варианте осуществления стоп-кодон представляет собой UGA. В варианте осуществления стоп-кодон представляет собой UAG.

В варианте осуществления любого из раскрытых в данном документе способов TREM содержит антикодон, который спаривается со стоп-кодоном.

К TREM по настоящему изобретению относятся TREM, коровые фрагменты TREM и фрагменты TREM. TREM, коровые фрагменты TREM или фрагменты TREM можно модифицировать с помощью не встречающихся в природе модификаций, например, для повышения уровня и/или активности (например, стабильности) TREM. Фармацевтические композиции на основе TREM, например, содержащие TREM, имеющую не встречающуюся в природе модификацию, можно вводить в клетки, ткани или субъектам для модулирования этих функций, например, *in vitro* или *in vivo*. В данном документе раскрыты TREM, коровые фрагменты TREM или фрагменты TREM, содержащие не встречающиеся в природе модификации, композиции и препараты на основе TREM, способы получения композиций и препаратов на основе TREM и способы их применения.

Дополнительные признаки любого из вышеупомянутых TREM, коровых фрагментов TREM, фрагментов TREM, композиций и препаратов на основе TREM, способов получения композиций и препаратов на основе TREM, а также способов применения композиций и препаратов на основе TREM включают один или несколько признаков в пронумерованных вариантах осуществления, фигурах, описании, примерах или формуле изобретения.

Специалистам в данной области будут понятны многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе, или они будут способны их установить с помощью проведения не более чем обычных экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охвачены следующими пронумерованными вариантами осуществления, фигурами, описанием, примерами или формулой изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

ФИГ. 1 представляет собой схему, иллюстрирующую активность (\log_2 -кратное изменение) модифицированных TREM, содержащих 2'-ОМе-, 2'-F-, 2'-ОМе-, 2'-дезокси- и PS-модификацию в каждом положении на протяжении иллюстративной последовательности TREM (TREM-Arg-TGA), по сравнению с немодифицированной TREM, как указано в примере 11.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Пронумерованные варианты осуществления I

1. TREM, содержащая последовательность формулы A:

[L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2],

где:

независимо [L1] и [домен VL] являются необязательными;

один из [L1], [домен ASt 1], [L2]-[домен DH], [L3], [домен ACH], [домен VL], [домен TH], [L4] и [домен ASt 2] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию; и

где:

TREM характеризуется способностью: поддерживать синтез белка, загружаться синтетазой, связываться фактором элонгации, вводить аминокислоту в пептидную цепь, поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции;

TREM содержит по меньшей мере X смежных нуклеотидов без не встречающейся в природе модификации, где X превышает 10;

по меньшей мере 3, но менее чем все нуклеотиды одного типа (например, A, T, C, G или U) содержат одну и ту же не встречающуюся в природе модификацию;

по меньшей мере X нуклеотидов одного типа (например, A, T, C, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию, где X=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50;

не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, A, T, C, G или U) содержат не встречающуюся в природе модификацию; и/или

не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, A, T, C, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию.

2. TREM согласно варианту осуществления 1, содержащая признаки, предусмотренные в варианте осуществления 1(a).

3. TREM согласно варианту осуществления 1, содержащая признаки, предусмотренные в варианте осуществления 1(b).

4. TREM согласно варианту осуществления 1, содержащая признаки, предусмотренные в варианте осуществления 1(c).

5. TREM согласно варианту осуществления 1, содержащая признаки, предусмотренные в варианте осуществления 1(d).

6. TREM согласно варианту осуществления 1, содержащая признаки, предусмотренные в варианте осуществления 1(e).

7. TREM согласно варианту осуществления 1, содержащая признаки, предусмотренные в варианте осуществления 1(f).

8. TREM согласно варианту осуществления 1, содержащая все признаки, предусмотренные в вариантах осуществления 1(a)-(f).

9. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где домен, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется функцией, например, функцией домена, описанной в данном документе.

10. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, содержащая [L1].

11. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, содержащая [домен VL].

12. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где: [L1] представляет собой линкер, содержащий нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

13. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [домен ASt 1 (AStD1)] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

14. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [L2] представляет собой линкер, содержащий нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

15. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [домен DH (DHD)] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

16. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [L3] представляет собой линкер, содержащий нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

17. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [домен ACH (ACHD)] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

18. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [домен VL (VLD)] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

19. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [домен TH (THD)] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

20. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где [L4] представляет собой линкер, который содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

21. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где: [домен ASt 2 (AStD2)] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

22. Коровый фрагмент TREM, содержащий последовательность формулы В:

$[L1]_y$ -[домен ASt 1] $_x$ -[L2] $_y$ -[домен DH] $_y$ -[L3] $_y$ -[домен ACH] $_x$ -[домен VL] $_y$ -[домен TH] $_y$ -[L4] $_y$ -[домен ASt 2] $_x$,

где:

$x=1$ и $y=0$ или 1 ;

один из [домен ASt 1], [домен ACH] и [домен ASt 2] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию; и

TREM характеризуется способностью: поддерживать синтез белка, быть в состоянии загружаться синтетазой, связываться фактором элонгации, вводить аминокислоту в пептидную цепь, поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции.

23. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где AStD1 и AStD2 предусматривают домен ASt (AStD).

24. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где [домен ASt 1] и/или [домен ASt 2] содержащие не встречающуюся в природе модификацию, характеризуются способностью инициировать или элонгировать полипептидную цепь.

25. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где [домен ACH], содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется способностью опосредовать спаривание с кодоном.

26. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для любого одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, всех или комбинации из [L1], [L2], [домен DH], [L3], [домен VL], [домен TH], [L4].

27. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=0$ для любого одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, всех или комбинации из [L1], [L2], [домен DH], [L3], [домен VL], [домен TH], [L4].

28. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для линкера [L1], и L1 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

29. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для линкера [L2], и L2 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

30. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для [домен DH (DHD)], и DHD содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

31. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 30, где DHD, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется способностью опосредовать распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы.

32. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для линкера [L3], и L3 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

33. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для [домен VL (VLD)], и VLD содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

34. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для [домен TH (THD)], и THD содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

35. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 34, где THD, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется способностью опосредовать распознавание рибосомы.

36. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где $y=1$ для линкера [L4], и L4 содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе

модификацию.

37. Фрагмент TREM, содержащий часть TREM, где TREM содержит последовательность формулы A:

[L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], и где:

фрагмент TREM содержит:

не встречающуюся в природе модификацию и

один, два, три или все или любую комбинацию из следующего:

половину TREM (например, из-за расщепления в домене ACH, например, в последовательности антикодона, например, 5'-половину или 3'-половину);

5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, из-за расщепления в домене DH или в домене ACH);

3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, из-за расщепления в домене TH) или

внутренний фрагмент (например, из-за расщепления в любом из домена ACH, домена DH или домена TH).

38. TREM согласно варианту осуществления 37, где фрагмент TREM содержит (a) половину TREM, которая содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

39. TREM согласно варианту осуществления 37, где фрагмент TREM содержит (b) 5'-фрагмент, который содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

40. TREM согласно варианту осуществления 37, где фрагмент TREM содержит (c) 3'-фрагмент, который содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

41. TREM согласно варианту осуществления 37, где фрагмент TREM содержит (d) внутренний фрагмент, который содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

42. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где домен TREM содержит совокупность нуклеотидов, каждый из которых имеет не встречающуюся в природе модификацию.

43. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов AStD1 имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

44. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не более X нуклеотидов AStD1 имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

55. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов DHD имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

56. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов DHD имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19.

57. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не более X нуклеотидов DHD имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

58. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не более X нуклеотидов DHD имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18.

59. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов VLD имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50, 100, 150, 200 или 271.

60. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где все нуклеотиды AStD1, AStD2, ACHD, DHD и/или THD имеют не встречающуюся в природе модификацию.

61. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов AStD1 и/или AStD2 не имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

62. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов ACHD не имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17.

63. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов THD не имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17.

64. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент

TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов DHD не имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19.

65. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов VLD не имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50, 100, 150, 200 или 271.

66. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где линкер L2 TREM содержит два нуклеотида, каждый из которых имеет не встречающуюся в природе модификацию.

67. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов линкера TREM не имеют не встречающуюся в природе модификацию, где X равен 1 или 2.

68. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где:

каждый из совокупности доменов и линкеров TREM содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

69. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 68, где один из доменов и линкеров TREM из совокупности содержит совокупность нуклеотидов, каждый из которых имеет не встречающуюся в природе модификацию.

70. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания или остова нуклеотида, например, модификацию, выбранную из любой из таблиц 5-9.

71. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 5.

72. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 6.

73. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация

представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 7.

74. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания остова, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 8.

75. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 9.

76. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, содержащие нуклеотид первого типа, содержащий не встречающуюся в природе модификацию.

77. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, содержащие нуклеотид первого типа и нуклеотид второго типа, содержащие не встречающуюся в природе модификацию.

78. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где не встречающаяся в природе модификация на нуклеотиде первого типа и не встречающаяся в природе модификация на нуклеотиде второго типа представляют собой одну и ту же не встречающуюся в природе модификацию.

79. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где не встречающаяся в природе модификация на нуклеотиде первого типа и не встречающаяся в природе модификация на нуклеотиде второго типа представляют собой разные не встречающиеся в природе модификации.

80. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 76 или 77, где нуклеотид первого типа выбран из: A, T, C, G или U.

81. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 76 или 77, где нуклеотид второго типа выбран из: A, T, C, G или U.

82. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 76 или 77, где нуклеотид первого типа представляет собой A.

83. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 76 или 77, где нуклеотид первого типа представляет собой G.

84. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 76 или 77, где нуклеотид первого типа представляет собой C.

85. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 76 или 77, где нуклеотид первого типа представляет собой T.

86. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 76 или 77, где нуклеотид первого типа представляет собой U.

87. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где, если нуклеотид первого типа представляет собой А, то нуклеотид второго типа выбран из: Т, С, G или U.

88. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где, если нуклеотид первого типа представляет собой G, то нуклеотид второго типа выбран из: Т, С, А или U.

89. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где, если нуклеотид первого типа представляет собой С, то нуклеотид второго типа выбран из: Т, А, G или U.

90. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где, если нуклеотид первого типа представляет собой Т, то нуклеотид второго типа выбран из: А, С, G или U.

91. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где, если нуклеотид первого типа представляет собой U, то нуклеотид второго типа выбран из: Т, С, G или А.

92. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не встречающаяся в природе модификация находится в пурине (А или G).

93. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не встречающаяся в природе модификация находится не в пурине (А или G).

94. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не встречающаяся в природе модификация находится в пиримидине (U, Т или С).

95. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не встречающаяся в природе модификация находится не в пиримидине (U, Т или С).

96. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где DHD имеет первую последовательность, вторую последовательность и третью последовательность, где необязательно первая последовательность и третья последовательность образуют стебель, а вторая последовательность образует петлю, например, в физиологических условиях.

97. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 96, где DHD содержит не встречающуюся в природе модификацию в первой последовательности или третьей последовательности, например, в стебле.

98. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 96, где DHD содержит не встречающуюся в природе модификацию во второй последовательности, например, в петле.

100. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где ACHD имеет первую последовательность, вторую последовательность и третью последовательность, где необязательно первая последовательность и третья последовательность образуют стебель, а вторая последовательность образует петлю, например, в физиологических условиях.

101. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 100, где ACHD содержит не встречающуюся в природе модификацию в первой последовательности или третьей последовательности, например, в стебле.

102. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 100, где ACHD содержит не встречающуюся в природе модификацию во второй последовательности, например, в петле.

103. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где THD имеет первую последовательность, вторую последовательность и третью последовательность, где необязательно первая последовательность и третья последовательность образуют стебель, а вторая последовательность образует петлю, например, в физиологических условиях.

104. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 103, где THD содержит не встречающуюся в природе модификацию в первой последовательности или третьей последовательности, например, в стебле.

105. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 103, где THD содержит не встречающуюся в природе модификацию во второй последовательности, например, в петле.

106. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где VLD содержит переменную область из 1-271 нуклеотида.

107. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM содержит по меньшей мере X смежных нуклеотидов без не встречающейся в природе модификации, где X превышает 10.

108. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере 3, но менее чем все нуклеотиды одного типа (например, А, Т, С, G или U) содержат одну и ту же не встречающуюся в природе модификацию.

109. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент

TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где по меньшей мере X нуклеотидов одного типа (например, A, T, C, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию, где X=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50.

110. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не более 5, 10 или 15 одного типа (например, A, T, C, G или U) содержат не встречающуюся в природе модификацию.

111. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где не более 5, 10 или 15 одного типа (например, A, T, C, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию.

112. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в которых конкретно указан X, где X представляет собой аминокислоту, выбранную из аланина, аргинина, аспарагина, аспартата, цистеина, глутамина, глутамата, глицина, гистидина, изолейцина, метионина, лейцина, лизина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина.

113. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, которые распознают кодон, представленный в таблице 8 или таблице 9.

114. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM представляет собой когнатную TREM.

115. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM представляет собой некогнатную TREM.

116. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируется последовательностью, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451.

117. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются консенсусной последовательностью, выбранной из последовательности под любым из SEQ ID NO: 562-621.

118. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту

осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются консенсусной последовательностью, выбранной из последовательности под любым из SEQ ID NO: 622-1187.

119. Фармацевтическая композиция, содержащая TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37.

120. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 119, содержащая фармацевтически приемлемый компонент, например, вспомогательное вещество.

121. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37.

122. Способ получения TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, корового фрагмента TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмента TREM согласно варианту осуществления 37, включающий связывание первого нуклеотида со вторым нуклеотидом с образованием TREM.

123. Способ согласно варианту осуществления 122, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM являются синтетическими (например, не встречающимися в природе).

124. Способ согласно варианту осуществления 122 или 123, где синтез выполняют *in vitro*.

125. Способ согласно варианту осуществления 122, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM получают методом бесклеточного твердофазного синтеза.

126. Клетка, содержащая TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37.

127. Клетка, содержащая TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, полученные в соответствии со способом согласно варианту осуществления 122.

128. Способ модулирования пула тРНК в клетке, включающий:
обеспечение TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, корового фрагмента TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмента TREM согласно варианту осуществления 37 и

приведение клетки в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

129. Способ приведения клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом

TREM или фрагментом TREM,

вследствие чего осуществляется приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM.

130. Способ предоставления TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM клетке, ткани или субъекту с помощью TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37,

вследствие чего осуществляется предоставление TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM клетке, ткани или субъекту.

131. Способ образования клетки, ткани или субъекта, проконтактировавших с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37,

вследствие чего образуется клетка, ткань или субъект, проконтактировавшие с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM.

132. Способ применения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37,

вследствие чего осуществляется применение TREM.

133. Способ приложения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM к клетке, ткани или субъекту, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37,

вследствие чего осуществляется приложение TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM к клетке, ткани или субъекту.

134. Способ воздействия на клетку, ткань или субъекта с помощью TREM, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37,

вследствие чего осуществляется воздействие на клетку, ткань или субъекта с помощью TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM.

135. Способ образования смеси TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM и клетки, ткани или субъекта, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37,

вследствие чего образуется смесь TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM и клетки, ткани или субъекта.

136. Способ доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM в клетку, ткань или субъекта, включающий

обеспечение клетки, ткани или субъекта и приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37.

137. Способ, например, способ *ex vivo*, модулирования метаболизма, например, трансляционной способности органеллы, включающий:

обеспечение препарата органеллы, например, митохондрий или хлоропластов, и приведение органеллы в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37.

138. Способ лечения субъекта, например, модулирования метаболизма, например, трансляционной способности клетки, у субъекта, включающий:

обеспечение, например, введение субъекту TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, корового фрагмента TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмента TREM согласно варианту осуществления 37,

вследствие чего осуществляется лечение субъекта.

139. Способ модулирования пула тРНК в клетке, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, включающий:

необязательно получение информации об относительном содержании одного или обоих из (i) и (ii), например, получение информации об относительном количестве: (i) и (ii) в клетке, где (i) представляет собой фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность (первый фрагмент тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), в клетке;

приведение клетки в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с: кодоном, имеющим первую последовательность; или кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента

тРНК в клетке,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

140. Способ модулирования пула тРНК у субъекта, имеющего эндогенную открытую рамку считывания (ORF), где ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, включающий:

необязательно получение информации об относительном содержании одного или обоих из (i) и (ii), например, получение информации об относительном количестве: (i) и (ii) у субъекта, где (i) представляет собой фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность (первый фрагмент тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), у субъекта;

приведение субъекта в контакт с TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровым фрагментом TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагментом TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с: кодоном, имеющим первую последовательность; или кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента тРНК у субъекта,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

141. Способ модулирования пула тРНК у субъекта, имеющего эндогенную открытую рамку считывания (ORF), содержащую кодон, имеющий синонимичную мутацию (кодон синонимичной мутации или SMC), включающий:

обеспечение композиции, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент изоакцепторной тРНК, содержащий последовательность антикодона, которая спаривается с SMC (TREM);

приведение субъекта в контакт с композицией в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования пула тРНК у субъекта,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

142. Способ модулирования пула тРНК в клетке, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), которая содержит кодон, содержащий синонимичную мутацию (кодон синонимичной мутации или SMC), включающий:

обеспечение композиции, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент изоакцепторной тРНК, содержащий последовательность антикодона, которая спаривается с SMC (TREM);

приведение клетки в контакт с композицией, содержащей TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования пула тРНК в клетке, вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

143. Способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), где ORF содержит кодон, имеющий мутацию, включающий:

приведение клетки в контакт с композицией, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим мутацию, вследствие чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке.

144. Способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий мутацию, включающий:

приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим мутацию, вследствие чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта.

145. Способ согласно варианту осуществления 143 или 144, где мутация в ORF представляет собой нонсенс-мутацию, например, приводящую к преждевременному стоп-кодону, выбранному из UAA, UGA или UAG.

146. Способ согласно варианту осуществления 143 или 144, где TREM содержит антикодон, который спаривается со стоп-кодоном.

Пронумерованные варианты осуществления II

1000. TREM, содержащая нуклеотид (в положении, указанном в данном документе), содержащий не встречающуюся в природе модификацию, или нуклеотид (в положении, указанном в данном документе), котором отсутствует не встречающаяся в природе модификация.

1001. TREM согласно варианту осуществления 1000, содержащая следующую структуру:

[L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2].

1002. TREM, содержащая последовательность формулы А:

[L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2],

где:

независимо [L1] и [домен VL] являются необязательными;

один из [L1], [домен ASt 1], [L2]-[домен DH], [L3], [домен ACH], [домен VL], [домен TH], [L4] и [домен ASt 2] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию; и

где:

TREM характеризуется способностью: (i) поддерживать синтез белка, (ii) загружаться синтетазой, (iii) связываться с фактором элонгации, (iv) вводить аминокислоту в пептидную цепь, (v) поддерживать элонгацию или (vi) поддерживать инициацию трансляции;

TREM содержит X_1 смежных нуклеотидов без не встречающейся в природе модификации, где X_1 составляет 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше;

TREM содержит X_2 не встречающихся в природе модификаций, где X_2 составляет 2, 3, 4 или больше;

TREM содержит X_3 отличающихся не встречающихся в природе модификаций, где X_3 составляет 2, 3, 4 или больше;

3 нуклеотида, где менее чем все нуклеотиды одного типа (например, А, Т, С, G или U), содержат одну и ту же не встречающуюся в природе модификацию;

X_4 нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию, где X_4 равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50;

не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U) содержат не встречающуюся в природе модификацию; и/или

не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию; и/или домен ACH содержит нерасширенный антикодон.

1003. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где:

TREM характеризуется способностью: (i) поддерживать синтез белка, (ii) загружаться синтетазой, (iii) связываться с фактором элонгации, (iv) вводить аминокислоту в пептидную цепь, (v) поддерживать элонгацию или (vi) поддерживать инициацию трансляции.

1004. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где:

TREM содержит X_1 смежных нуклеотидов без не встречающейся в природе модификации, где X_1 составляет 10 или больше.

1005. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где: TREM содержит X_2 не встречающихся в природе модификаций, где X_2 составляет 2, 3, 4 или больше.

1006. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где:

TREM содержит X_3 отличающихся не встречающихся в природе модификаций, где

X₃ составляет 2, 3, 4 или больше.

1007. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где:

3 нуклеотида, где менее чем все нуклеотиды одного типа (например, А, Т, С, G или U), содержат одну и ту же не встречающуюся в природе модификацию.

1008. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где:

X₄ нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию, где X₄ равен или больше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50.

1009. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где:

не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U) содержат не встречающуюся в природе модификацию.

1010. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где:

не более 5, 10 или 15 нуклеотидов одного типа (например, А, Т, С, G или U) не содержат не встречающуюся в природе модификацию; и/или домен АСН содержит нерасширенный антикодон.

1011. TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где домен АСН содержит нерасширенный антикодон или не включает расширенный антикодон.

1012. Фрагмент TREM, содержащий часть TREM, где TREM содержит последовательность формулы А:

[L1]-[домен АSt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен АСН]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен АSt 2], и где:

фрагмент TREM содержит:

не встречающуюся в природе модификацию и

один, два, три или все или любую комбинацию из следующего:

половину TREM (например, из-за расщепления в домене АСН, например, в последовательности антикодона, например, 5'-половину или 3'-половину);

5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, из-за расщепления в домене DH или в домене АСН);

3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, из-за расщепления в домене TH) или

внутренний фрагмент (например, из-за расщепления в любом из домена АСН, домена DH или домена TH).

1013. TREM или фрагмент TREM согласно любому из указанных выше вариантов осуществления, содержащие не встречающуюся в природе модификацию на сахарном фрагменте нуклеотида (2'-модификацию) или в остове TREM.

1014. TREM или фрагмент TREM согласно любому из указанных выше вариантов осуществления, содержащие нуклеотид, содержащий не встречающуюся в природе 2'-модификацию на сахарном фрагменте.

1015. TREM или фрагмент TREM согласно любому из указанных выше вариантов

осуществления, где нуклеотид, который соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, нуклеотидов 1-85 из SEQ ID NO: 993 или нуклеотидов 1-75 из SEQ ID NO: 1079, является модифицированным.

1016. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1015, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1017. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1016, где нуклеотид находится в домене DH.

1018. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1017, где нуклеотид находится в домене ACH.

1019. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1018, где нуклеотид находится в домене VL.

1020. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1019, где нуклеотид находится в домене TH.

1021. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1020, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1022. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-10021, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1023. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 2, 4, 6, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 22, 29, 30, 42, 43, 45, 50, 52, 56, 59, 61, 65, 66, 68, 69, 71, 72 и 73 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1024. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 20, 29, 33, 40, 41, 44, 45, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 61, 62, 63, 65, 67, 68, 69, 71, 72, 75 и 76 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1025. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 4, 14, 15, 16, 17, 20, 29, 44, 45, 47, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 59, 65, 72 и 73 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1026. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 3, 4, 5, 6, 14, 15, 16, 20, 22, 23, 33, 54, 59, 62, 63, 72 и 76 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1027. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 2, 3, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 35, 37, 38, 44, 45, 46, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 73 и 74 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1028. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 17, 18, 20, 29, 30, 50, 52 и 73 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1029. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 4, 5, 34, 38, 39, 61, 79, 80 и 82 из

SEQ ID NO: 993, является модифицированным.

1030. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1022, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 4, 12, 13, 17, 18, 23, 28, 29, 30, 38, 39, 41, 44, 48, 49, 51, 52, 53, 58, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 73, 74 и 75 из SEQ ID NO: 1079, является модифицированным.

1031. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1014, где не встречающаяся в природе 2'-модификация предусматривает сложноэфирную, галогеновую, водородную, алкильную группу.

1032. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1014, где не встречающаяся в природе 2'-модификация предусматривает фрагмент 2'-ОМе.

1033. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1024, где не встречающаяся в природе 2'-модификация предусматривает фрагмент 2'-МОЕ.

1034. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1014, где не встречающаяся в природе 2'-модификация предусматривает 2'-галоген (например, 2'-F или 2'-Cl).

1035. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1014, где не встречающаяся в природе 2'-модификация предусматривает 2'-дезоксигруппу (например, 2'-H).

1036. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1035, содержащие нуклеотид, у которого отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, отсутствует не встречающаяся в природе 2'-модификация на сахарном фрагменте.

1037. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO:622, и на нем отсутствует не встречающаяся в природе модификация.

1038. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1039. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид находится в домене DH.

1040. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид находится в домене ACH.

1041. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид находится в домене VL.

1042. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид находится в домене TH.

1043. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1044. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1045. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где

нуклеотид соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, и на нем отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, не встречающаяся в природе 2'-модификация на сахаре.

1046. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где на нуклеотиде, соответствующем любому из нуклеотидов 1-85 из SEQ ID NO: 993, отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, не встречающаяся в природе 2'-модификация на сахаре.

1047. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1036, где на нуклеотиде, соответствующем любому из нуклеотидов 1-75 из SEQ ID NO: 1079, отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, не встречающаяся в природе 2'-модификация на сахаре.

1048. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1047, содержащий нуклеотид, который содержит не встречающуюся в природе модификацию 2'-ОМе.

1049. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1048, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1050. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1049, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1051. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1049, где нуклеотид находится в домене DH.

1052. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1049, где нуклеотид находится в домене ACH.

1053. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1049, где нуклеотид находится в домене VL.

1054. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1049, где нуклеотид находится в домене TH.

1055. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1049, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1056. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1049, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1057. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1048-1056, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 2, 4, 6, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 22, 29, 30, 42, 43, 45, 50, 52, 56, 59, 61, 65, 66, 68, 69, 71, 72 и 73 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным (например, последовательность в таблице 15).

1058. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1047, содержащий нуклеотид, у которого отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, отсутствует 2'-ОМе-модификация на сахарном фрагменте.

1059. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1058, где на

нуклеотиде, который соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, отсутствует 2'-ОМe-модификация на сахарном фрагменте.

1060. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1058-1059, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1061. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1058-1059, где нуклеотид находится в домене DH.

1062. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1058-1059, где нуклеотид находится в домене ACH.

1063. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1058-1059, где нуклеотид находится в домене VL.

1064. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1058-1059, где нуклеотид находится в домене TH.

1065. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1058-1059, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1066. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1058-1059, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1067. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1066, содержащие нуклеотид, который содержит не встречающуюся в природе 2'-галоген-модификацию, например, 2'-фтор, на сахарном фрагменте.

1068. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1067, где 2'-галоген представляет собой 2'-фтор.

1069. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1067-1068, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1070. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1067-1068, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1071. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1067-1068, где нуклеотид находится в домене DH.

1072. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1067-1068, где нуклеотид находится в домене ACH.

1073. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1067-1068, где нуклеотид находится в домене VL.

1074. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1067-1068, где нуклеотид находится в домене TH.

1075. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1067-1068, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1076. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1067-1068, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или

[L4]).

1077. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1067-1076, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 20, 29, 33, 40, 41, 44, 45, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 61, 62, 63, 65, 67, 68, 69, 71, 72, 75 и 76 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1078. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1035, содержащие нуклеотид, у которого отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, отсутствует не встречающаяся в природе 2'-галоген-модификация, например, 2'-фтор, на сахарном фрагменте.

1079. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1078, где 2'-галоген представляет собой 2'-фтор.

1080. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, и на нем отсутствует не встречающаяся в природе модификация.

1081. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1082. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид находится в домене DH.

1083. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид находится в домене ACH.

1084. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид находится в домене VL.

1085. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид находится в домене TH.

1086. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1087. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1078-1079, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1088. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1013, где на нуклеотиде, который соответствует любому из нуклеотидов 20, 29, 33, 40, 41, 44, 45, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 71, 72, 75 и 76 из SEQ ID NO: 622, отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, не встречающаяся в природе 2'-фтор-модификация на сахаре.

1089. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1088, где не встречающаяся в природе модификация предусматривает 2'-дезоксинуклеотид.

1090. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1084, где 2'-дезоксинуклеотид, который соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1091. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где 2'-дезоксинуклеотид находится в домене ASt 1.

1092. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где 2'-дезоксинуклеотид находится в домене DH.

1093. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где 2'-дезоксинуклеотид находится в домене ACH.

1094. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где 2'-дезоксинуклеотид находится в домене VL.

1095. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где 2'-дезоксинуклеотид находится в домене TH.

1096. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где 2'-дезоксинуклеотид находится в домене ASt 2.

1097. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1098. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1089-1090, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 3, 4, 5, 6, 14, 15, 16, 20, 22, 23, 33, 54, 59, 62, 63, 72 и 76 из SEQ ID NO: 622, представляет собой 2'-дезоксинуклеотид.

1099. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1092, содержащие 2'-ОН-нуклеотид.

1100. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1099, где 2'-ОН-нуклеотид соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO:622.

1101. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1099-1100, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1102. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1099-1100, где нуклеотид находится в домене DH.

1103. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1099-1100, где нуклеотид находится в домене ACH.

1104. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1099-1100, где нуклеотид находится в домене VL.

1105. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1099-1100, где нуклеотид находится в домене TH.

1106. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1099-1100, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1107. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1099-1100, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1109. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1100, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 3, 4, 5, 6, 14, 15, 16,

20, 22, 23, 33, 54, 59, 62, 63, 72 и 76 из SEQ ID NO: 622, представляет собой 2'-ОН-нуклеотид.

1110. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1109, где не встречающаяся в природе модификация предусматривает 2'-метоксиэтил (МОЕ)-нуклеотид.

1111. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1110, где на нуклеотиде, который соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622.

1112. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1111, где 2'-МОЕ-нуклеотид находится в домене ASt 1.

1113. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1111, где 2'-МОЕ-нуклеотид находится в домене DH.

1114. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1111, где 2'-МОЕ-нуклеотид находится в домене ACH.

1115. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1111, где 2'-МОЕ-нуклеотид находится в домене VL.

1116. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1111, где 2'-МОЕ-нуклеотид находится в домене TH.

1117. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1111, где 2'-МОЕ-нуклеотид находится в домене ASt 2.

1118. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1111, где 2'-МОЕ-нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1119. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1110-1118, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 4, 14, 15, 16, 17, 20, 29, 44, 45, 47, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 59, 65, 72 и 73 из SEQ ID NO: 622, представляет собой 2'-МОЕ-нуклеотид.

1120. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1109, содержащие нуклеотид, у которого отсутствует не встречающаяся в природе модификация, например, отсутствует не встречающаяся в природе 2'-МОЕ-модификация на сахарном фрагменте.

1121. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1120, где на нуклеотиде, который соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, отсутствует не встречающаяся в природе модификация.

1122. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1120-1121, где нуклеотид находится в домене ASt 1.

1123. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1120-1121, где нуклеотид находится в домене DH.

1124. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1120-1121, где нуклеотид находится в домене ACH.

1125. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления

1120-1121, где нуклеотид находится в домене VL.

1126. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1120-1121, где нуклеотид находится в домене TH.

1127. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1120-1121, где нуклеотид находится в домене ASt 2.

1128. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1120-1121, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1129. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1120-1128, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 4, 14, 15, 16, 17, 20, 29, 44, 45, 47, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 59, 65, 72 и 73 из SEQ ID NO: 622, не предусматривает 2'-МОЕ-нуклеотид.

1130. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1129, содержащие модифицированный остов, например, модификацию фосфатного фрагмента, присоединенного к 5'- или 3'-атому углерода сахарного фрагмента нуклеотида.

1131. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1130, где фосфатный фрагмент, присоединенный к 5'-атому углерода, является модифицированным.

1132. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1130, где фосфатный фрагмент, присоединенный к 3'-атому углерода, является модифицированным.

1133. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1130, где модификация предусматривает фосфотиоатный фрагмент.

1134. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным.

1135. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где модифицированный нуклеотид находится в домене ASt 1.

1136. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где модифицированный нуклеотид находится в домене DH.

1137. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где модифицированный нуклеотид находится в домене ACH.

1138. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где модифицированный нуклеотид находится в домене VL.

1139. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где модифицированный нуклеотид находится в домене TH.

1140. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где модифицированный нуклеотид находится в домене ASt 2.

1141. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1130-1133, где нуклеотид находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1142. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1133, где

нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 2, 3, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 35, 37, 38, 44, 45, 46, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 73 и 74 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным по остову, например, с помощью фосфотиоатного фрагмента.

1142. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1130-1141, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 14, 15, 16, 17, 18, 20, 44, 45, 47, 54, 56, 57 и 59 из SEQ ID NO: 622, является модифицированным по остову, например, с помощью фосфотиоатного фрагмента.

1143. TREM или фрагмент TREM согласно вариантам осуществления 1000-1142, в которых отсутствует модификация остова, например, фосфотиоатный фрагмент.

1144. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, соответствует любому из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622.

1145. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, находится в домене ASt 1.

1146. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, находится в домене DH.

1147. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, находится в домене ACH.

1148. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, находится в домене VL.

1149. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, находится в домене TH.

1150. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, находится в домене ASt 2.

1151. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1143, где нуклеотид, который не модифицирован по остову, находится в линкерном домене (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

1152. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1151, где нуклеотид, соответствующий любому из нуклеотидов 1, 2, 3, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 35, 37, 38, 44, 45, 46, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 73 и 74 из SEQ ID NO: 622, не является модифицированным по остову.

1153. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где положение, соответствующее модифицированному положению, имеющему значение 3 для 100 нМ для последовательности в таблице 15, модифицировано с помощью 2'-O Me.

1154. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где положение, соответствующее модифицированному положению, имеющему значение 2 для 100 нМ для последовательности в таблице 15, модифицировано с помощью 2'-O Me.

1155. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления

1190. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где положение, соответствующее модифицированному положению, имеющему значение 2 для 100 нМ для последовательности в таблице 19, содержит фосфотиоат.

1191. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где положение, соответствующее модифицированному положению, имеющему значение 1 для 100 нМ для последовательности в таблице 19, содержит фосфотиоат.

1192. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где положение, соответствующее модифицированному положению, имеющему значение 3 для 100 нМ для последовательности в таблице 19, не модифицировано.

1193. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где положение, соответствующее модифицированному положению, имеющему значение 2 для 100 нМ для последовательности в таблице 19, не модифицировано.

1194. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где положение, соответствующее модифицированному положению, имеющему значение 1 для 100 нМ для последовательности в таблице 19, не модифицировано.

1195. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где TREM содержит антикодон, специфичный для аминокислоты из таблицы 1.

1196. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1152, где TREM содержит антикодон из таблицы 1.

1197. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1196, содержащие первую и вторую не встречающуюся в природе модификацию.

1198. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1197, содержащие третью не встречающуюся в природе модификацию.

1199. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1197-1198, содержащие, где первая и вторая не встречающиеся в природе модификации представляют собой одну и ту же не встречающуюся в природе модификацию.

1200. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1197-1198, содержащие, где первая и вторая не встречающиеся в природе модификации представляют собой разные не встречающиеся в природе модификации.

1201. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1197-1198, содержащие, где первая и вторая не встречающиеся в природе модификации находятся на одном и том же нуклеотиде.

1202. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1197-1198, где первая и вторая не встречающиеся в природе модификации находятся на разных нуклеотидах.

1203. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1197-1198, где первая и вторая не встречающиеся в природе модификации находятся в одном и том же домене.

1204. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1197-1198, где первая и вторая не встречающиеся в природе модификации находятся в

разных доменах.

1205. TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где домен, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, характеризуется функцией, например, функцией домена, описанной в данном документе.

1206. TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где TREM характеризуется по меньшей мере X% идентичностью последовательности с последовательностью, описанной в данном документе, например, под SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 993 или SEQ ID NO: 1079, или консенсусной последовательностью, раскрытой в данном документе, например, из таблицы 9 или 10, где X=60, 70, 75, 80, 85, 90 или 95.

1207. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1206, где X=60.

1208. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1206, где X=70.

1209. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1206, где X=75.

1210. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1206, где X=80.

1211. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1206, где X=85.

1212. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1206, где X=90.

1213. TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 1206, где X=95.

1214. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке любой из таблиц 15-22.

1215. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке таблицы 15.

1216. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке таблицы 16.

1217. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке таблицы 17.

1218. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке таблицы 18.

1219. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке таблицы 19.

1220. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке таблицы 20.

1221. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем

положению, которое является модифицированным в строке таблицы 21.

1222. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в положении, соответствующем положению, которое является модифицированным в строке таблицы 22.

1223. TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1001-1213, имеющие модифицированный нуклеотид в первом и модифицированный нуклеотид во втором положении, где первое и второе положения соответствуют положениям, которые являются модифицированными в любой из строк таблицы 22.

1224. Фармацевтическая композиция, содержащая TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

1225. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 1224, содержащая фармацевтически приемлемый компонент, например, вспомогательное вещество.

1226. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213 или фармацевтическую композицию согласно любому из пунктов 1224-1225.

1227. Способ получения TREM или фрагмента TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, включающий связывание первого нуклеотида со вторым нуклеотидом с образованием TREM или фрагмента TREM.

1228. Способ согласно варианту осуществления 1227, где TREM или фрагмент TREM является не встречающимся в природе (например, синтетическим).

1229. Способ согласно варианту осуществления 1227, где синтез выполняют *in vitro*.

1230. Способ согласно варианту осуществления 1227, где TREM или фрагмент TREM получают методом бесклеточного твердофазного синтеза.

1231. Клетка, содержащая TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213.

1232. Способ модулирования пула тРНК в клетке, включающий:

обеспечение TREM или фрагмента TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213 и

приведение клетки в контакт с TREM,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

1233. Способ приведения клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM,

вследствие чего осуществляется приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM.

1234. Способ предоставления TREM или фрагмента TREM клетке, ткани или субъекту, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213,

вследствие чего осуществляется предоставление TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM клетке, ткани или субъекту.

1235. Способ формирования клетки, ткани или субъекта, проконтактировавших с TREM, включающий:

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213,

вследствие чего образуется клетка, ткань или субъект, проконтактировавшие с TREM.

1236. Способ применения TREM, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213,

вследствие чего осуществляется применение TREM.

1237. Способ приложения TREM к клетке, ткани или субъекту, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213,

вследствие чего осуществляется приложение TREM к клетке, ткани или субъекту.

1238. Способ воздействия на клетку, ткань или субъекта с помощью TREM, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213,

вследствие чего осуществляется воздействие на клетку, ткань или субъекта с помощью TREM.

1239. Способ образования смеси TREM и клетки, ткани или субъекта, включающий

приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213,

вследствие чего образуется смесь TREM и клетки, ткани или субъекта.

1240. Способ доставки TREM в клетку, ткань или субъекта, включающий:

обеспечение клетки, ткани или субъекта и приведение клетки, ткани или субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213.

1241. Способ, например, способ *ex vivo*, модулирования метаболизма, например, трансляционной способности органеллы, включающий:

обеспечение препарата органеллы, например, митохондрий или хлоропластов, и приведение органеллы в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213.

1242. Способ лечения субъекта, например, модулирования метаболизма, например, трансляционной способности клетки, у субъекта, включающий:

обеспечение, например, введение субъекту TREM или фрагмента TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213,

вследствие чего осуществляется лечение субъекта.

1243. Способ модулирования пула тРНК в клетке, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, включающий:

необязательно получение информации об относительном содержании одного или обоих из (i) и (ii), например, получение информации об относительном количестве: (i) и (ii) в клетке, где (i) представляет собой фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность (первый фрагмент тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), в клетке;

приведение клетки в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, где TREM имеет антикодон, который спаривается с: кодоном, имеющим первую последовательность; или кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента тРНК в клетке,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

1244. Способ модулирования пула тРНК у субъекта, имеющего эндогенную открытую рамку считывания (ORF), где ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, включающий:

необязательно получение информации об относительном содержании одного или обоих из (i) и (ii), например, получение информации об относительном количестве: (i) и (ii) у субъекта, где (i) представляет собой фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность (первый фрагмент тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), у субъекта;

приведение субъекта в контакт с TREM или фрагментом TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, где TREM имеет антикодон, который спаривается с: кодоном, имеющим первую последовательность; или кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента тРНК у субъекта,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

1245. Способ модулирования пула тРНК у субъекта, имеющего эндогенную открытую рамку считывания (ORF), содержащую кодон, имеющий синонимичную мутацию (кодон синонимичной мутации или SMC), включающий:

обеспечение композиции, содержащей TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, где TREM содержит фрагмент изоакцепторной тРНК, содержащий последовательность антикодона, которая спаривается с SMC (TREM);

приведение субъекта в контакт с композицией в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования пула тРНК у субъекта,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

1246. Способ модулирования пула тРНК в клетке, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), которая содержит кодон, содержащий синонимичную мутацию (кодон синонимичной мутации или SMC), включающий:

обеспечение композиции, содержащей TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, где TREM содержит фрагмент изоакцепторной тРНК, содержащий последовательность антикодона, которая спаривается с SMC (TREM);

приведение клетки в контакт с композицией, содержащей TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования пула тРНК в клетке,

вследствие чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

1247. Способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), где ORF содержит кодон, имеющий мутацию, включающий:

приведение клетки в контакт с композицией, содержащей TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

где TREM имеет антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим мутацию,

вследствие чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке.

1248. Способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий мутацию, включающий:

приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM или фрагмент TREM согласно любому из вариантов осуществления 1000-1213, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

где TREM имеет антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим мутацию,

вследствие чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта.

1249. Способ согласно варианту осуществления 1247 или 1248, где мутация в ORF представляет собой нонсенс-мутацию, например, приводящую к преждевременному стоп-кодону, выбранному из UAA, UGA или UAG.

1250. Способ согласно варианту осуществления 1247 или 1248, где TREM содержит антикодон, который спаривается со стоп-кодоном.

Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие литературные источники, которые упоминаются в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Кроме того, материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предполагаются как ограничивающие.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены эффекторные молекулы на основе тРНК (TREM), содержащие не встречающуюся в природе модификацию, и способы, относящиеся к ним. Как раскрыто в данном документе, TREM представляют собой сложные молекулы, которые могут опосредовать множество клеточных процессов. Фармацевтические композиции на основе TREM, например, TREM, содержащих не встречающуюся в природе модификацию, можно вводить в клетку, ткань или субъекту для модулирования этих функций.

Определения

Используемый в данном документе термин “нуклеотид” относится к объекту, содержащему сахар, как правило, пентамерный сахар; азотистое основание и фосфатную связывающую группу. В варианте осуществления нуклеотид предусматривает встречающийся в природе, например, встречающийся в природе в клетке человека, нуклеотид, например, адениновый, тиминный, гуаниновый, цитозинный или урациловый нуклеотид.

Используемый в данном документе термин “модификация” в контексте нуклеотида относится к модификации химической структуры, например, ковалентной модификации рассматриваемого нуклеотида. Модификация может быть встречающейся в природе или не встречающейся в природе. В варианте осуществления модификация является не встречающейся в природе. В варианте осуществления модификация является встречающейся в природе. В варианте осуществления модификация представляет собой синтетическую модификацию. В варианте осуществления модификация представляет собой модификацию, представленную в таблицах 5, 6, 7, 8 или 9.

Используемый в данном документе термин “не встречающаяся в природе модификация” в контексте нуклеотида относится к модификации, которую: (а) клетка, например, клетка человека, не производит на эндогенной тРНК; или (б) клетка, например клетка человека, может произвести на эндогенной тРНК, но где такая модификация находится в местоположении, в котором она не встречается на нативной тРНК, например, модификация находится в домене, линкере или плече, или на нуклеотиде и/или в положении в пределах домена, линкера или плеча, которые не имеют такой модификации в природе. В любом случае модификацию добавляют синтетическим путем, например, в бесклеточной реакции, например, в реакции синтеза в твердой фазе или жидкой фазе. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию, которая отсутствует (в элементе, местоположении или положении), если последовательность TREM экспрессируется в клетке млекопитающего, например, в линии клеток HEK293. Иллюстративные не встречающиеся в природе модификации приведены в таблицах 5, 6, 7, 8 или 9.

Используемый в данном документе термин “неприродным образом

модифицированный нуклеотид” относится к нуклеотиду, содержащему не встречающуюся в природе модификацию на фрагменте сахара, азотистого основания или фосфата или в них.

Используемый в данном документе термин “встречающийся в природе нуклеотид” относится к нуклеотиду, который не содержит не встречающуюся в природе модификацию. В варианте осуществления он включает встречающуюся в природе модификацию.

Используемый в данном документе термин “эффекторная молекула на основе тРНК” или “TREM” относится к молекуле РНК, содержащей структуру или свойство из (a)-(v) ниже, и которая представляет собой рекомбинантную TREM, синтетическую TREM, или TREM, экспрессируемую за счет гетерологичной клетки. TREM, описанные в настоящем изобретении, представляют собой синтетические молекулы, и их производят, например, в бесклеточной реакции, например, в реакции синтеза в твердой фазе или жидкой фазе. TREM отличаются химически, например, с точки зрения первичной последовательности, типа или местоположения модификаций, от эндогенных молекул тРНК, образующихся в клетках, например, в клетках млекопитающих, например, в клетках человека. TREM может иметь несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) структур и функций из (a)-(v).

В варианте осуществления TREM является ненативной, как установлено, исходя из структуры или способа ее производства.

В варианте осуществления TREM содержит одну или несколько из следующих структур или свойств:

(a') необязательную линкерную область консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”, например, линкерную область 1;

(a) домен присоединения аминокислоты, который связывает аминокислоту, например, домен акцепторного стебля (AStD), где AStD содержит последовательность РНК, достаточную для опосредования, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, присоединения аминокислоты, например, его когнатной аминокислоты или некогнатной аминокислоты, и переноса аминокислоты (AA) при инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи. Как правило, AStD содержит 3'-концевой аденозин (CCA) для загрузки акцепторного стебля, что является частью распознавания синтетазы. В варианте осуществления AStD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе AStD, например, AStD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог AStD, например, AStD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью AStD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью AStD. (Специалист средней квалификации может определить приемлемую соответствующую последовательность для любого из доменов, стеблей, петель или других признаков последовательности, упомянутых в данном документе, исходя из последовательности, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1. Например, специалист средней квалификации может определить последовательность, которая

соответствует AStD, исходя из последовательности тРНК, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1.)

В варианте осуществления AStD подпадает под соответствующую последовательность консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”, или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями.

В варианте осуществления AStD содержит остатки R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇ и остатки R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁ формулы I ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления AStD содержит остатки R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇ и остатки R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁ формулы II ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления AStD содержит остатки R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇ и остатки R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁ формулы III ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот;

(a'-1) линкер, содержащий остатки R₈-R₉ консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”, например, линкерную область 2;

(b) домен дигидроуридиновой шпильки (DHD), где DHD содержит достаточную последовательность РНК, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы, например, действовать как сайт распознавания для аминоксил-тРНК-синтетазы для загрузки аминокислоты в TREM. В вариантах осуществления DHD опосредует стабилизацию третичной структуры TREM. В варианте осуществления DHD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе DHD, например, DHD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог DHD, например, DHD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью DHD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью DHD.

В варианте осуществления DHD подпадает под соответствующую последовательность консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”, или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями.

В варианте осуществления DHD содержит остатки R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈ формулы I ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления DHD содержит остатки R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈ формулы II ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления DHD содержит остатки R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈ формулы III ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот;

(b'-1) линкер, содержащий остаток R₂₉ консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", например, линкерную область 3;

(с) антикодон, который связывает соответствующий кодон в мРНК, например, домен антикодонной шпильки (ACHD), где ACHD содержит достаточную последовательность, например, антикодонный триплет, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, спаривание (с неоднозначными парами или без них) с кодоном. В варианте осуществления ACHD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе ACHD, например, ACHD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог ACHD, например, ACHD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом данный фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью ACHD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью ACHD.

В варианте осуществления ACHD подпадает под соответствующую последовательность консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями.

В варианте осуществления ACHD содержит остатки -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆ формулы I ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления ACHD содержит остатки -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆ формулы II ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления ACHD содержит остатки -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆ формулы III ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот;

(d) домен вариабельной петли (VLD), где VLD содержит достаточную последовательность РНК, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы, например, действовать как сайт распознавания для аминоксил-тРНК-синтетазы для загрузки аминокислоты в TREM. В вариантах осуществления VLD опосредует стабилизацию третичной структуры TREM. В варианте осуществления VLD модулирует, например, повышает, специфичность TREM, например, в отношении ее когнатной аминокислоты, например, VLD модулирует функцию когнатного адаптора TREM. В варианте осуществления VLD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе VLD, например, VLD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте

осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог VLD, например, VLD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью VLD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью VLD.

В варианте осуществления VLD подпадает под соответствующую последовательность консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”.

В варианте осуществления VLD содержит остаток $-[R_{47}]_x$ консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”, где $x=1-271$ (например, $x=1-250$, $x=1-225$, $x=1-200$, $x=1-175$, $x=1-150$, $x=1-125$, $x=1-100$, $x=1-75$, $x=1-50$, $x=1-40$, $x=1-30$, $x=1-29$, $x=1-28$, $x=1-27$, $x=1-26$, $x=1-25$, $x=1-24$, $x=1-23$, $x=1-22$, $x=1-21$, $x=1-20$, $x=1-19$, $x=1-18$, $x=1-17$, $x=1-16$, $x=1-15$, $x=1-14$, $x=1-13$, $x=1-12$, $x=1-11$, $x=1-10$, $x=10-271$, $x=20-271$, $x=30-271$, $x=40-271$, $x=50-271$, $x=60-271$, $x=70-271$, $x=80-271$, $x=100-271$, $x=125-271$, $x=150-271$, $x=175-271$, $x=200-271$, $x=225-271$, $x=1$, $x=2$, $x=3$, $x=4$, $x=5$, $x=6$, $x=7$, $x=8$, $x=9$, $x=10$, $x=11$, $x=12$, $x=13$, $x=14$, $x=15$, $x=16$, $x=17$, $x=18$, $x=19$, $x=20$, $x=21$, $x=22$, $x=23$, $x=24$, $x=25$, $x=26$, $x=27$, $x=28$, $x=29$, $x=30$, $x=40$, $x=50$, $x=60$, $x=70$, $x=80$, $x=90$, $x=100$, $x=110$, $x=125$, $x=150$, $x=175$, $x=200$, $x=225$, $x=250$, или $x=271$);

(е) домен тиминовой шпильки (THD), где THD содержит достаточную последовательность РНК, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание рибосомы, например, действовать как сайт распознавания рибосомы для формирования комплекса TREM-рибосома во время трансляции. В варианте осуществления THD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе THD, например, THD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог THD, например, THD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью THD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью THD.

В варианте осуществления THD подпадает под соответствующую последовательность консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”, или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями.

В варианте осуществления THD содержит остатки $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ формулы I $_{ZZZ}$, где $_{ZZZ}$ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления THD содержит остатки $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ формулы II $_{ZZZ}$, где $_{ZZZ}$ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В варианте осуществления THD содержит остатки $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ формулы III $_{ZZZ}$, где $_{ZZZ}$ обозначает любую из двадцати

аминокислот;

(e'1) линкер, содержащий остаток R₇₂ консенсусной последовательности, представленной в разделе “Консенсусная последовательность”, например, линкерную область 4;

(f) в физиологических условиях он содержит стеблевую структуру и одну или несколько петлевых структур, например, 1, 2 или 3 петли. Петля может содержать домен, описанный в данном документе, например, домен, выбранный из (a)-(e). Петля может содержать один или несколько доменов. В варианте осуществления стеблевая или петлевая структура характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающейся в природе стеблевой или петлевой структурой, например, стеблевой или петлевой структурой, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог стеблевой или петлевой структуры, например, стеблевой или петлевой структуры, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью стеблевой или петлевой структуры, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью стеблевой или петлевой структуры;

(g) третичную структуру, например, L-образную третичную структуру;

(h) функцию адаптора, т. е. TREM опосредует присоединение аминокислоты, например, его когнатной аминокислоты, и перенос AA при инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи;

(i) функцию когнатного адаптора, где TREM опосредует присоединение и включение аминокислоты (например, когнатной аминокислоты), ассоциированной по природе с антикодоном TREM, для инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи;

(j) функцию некогнатного адаптора, где TREM опосредует присоединение и включение аминокислоты (например, некогнатной аминокислоты), отличной от аминокислоты, ассоциированной по природе с антикодоном TREM при инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи;

(k) регуляторную функцию, например, эпигенетическую функцию (например, функцию сайленсинга генов или функцию модулирования сигнального пути), функцию модулирования судьбы клеток, функцию модулирования стабильности мРНК, функцию модулирования стабильности белка, функцию модулирования трансдукции белка или функцию компартиментализации белка;

(l) структуру, которая обеспечивает связывание рибосомы;

(m) посттранскрипционную модификацию, например, встречающуюся в природе посттранскрипционную модификацию;

(n) способность ингибировать функциональное свойство тРНК, например, любое из свойств (h)-(k), которыми обладает тРНК;

(o) способность модулировать судьбу клеток;

(p) способность модулировать занятость рибосомы;

(q) способность модулировать трансляцию белка;
 (r) способность модулировать стабильность мРНК;
 (s) способность модулировать фолдинг и структуру белка;
 (t) способность модулировать трансдукцию или компартиментализацию белка;
 (u) способность модулировать стабильность белка или
 (v) способность модулировать сигнальный путь, например, клеточный сигнальный путь.

В варианте осуществления TREM предусматривает полноразмерную молекулу тРНК или ее фрагмент.

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a)-(e).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a) и (c).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c) и (h).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h) и (b).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h) и (e).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h), (b) и (e).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h), (b), (e) и (g).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h) и (m).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h), (m) и (g).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h), (m) и (b).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h), (m) и (e).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h), (m), (g), (b) и (e).

В варианте осуществления TREM предусматривает следующие свойства: (a), (c), (h), (m), (g), (b), (e) и (q).

В варианте осуществления TREM содержит:

(i) домен присоединения аминокислоты, который связывает аминокислоту (например, AStD, описанный в (a) в данном документе); и

(ii) антикодон, который связывает соответствующий кодон в мРНК (например, ACHD, описанный в (c) в данном документе).

В варианте осуществления TREM содержит гибкий РНК-линкер, который обеспечивает ковалентную связь (i) с (ii).

В варианте осуществления TREM опосредует трансляцию белка.

В варианте осуществления TREM содержит линкер, например, РНК-линкер, например, гибкий РНК-линкер, который обеспечивает ковалентную связь между первой и второй структурой или доменом. В варианте осуществления РНК-линкер содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 рибонуклеотидов. TREM может содержать один или несколько линкеров, например, в вариантах осуществления TREM, содержащая (a), (b), (c), (d) и (e), может иметь первый линкер между первым и вторым доменом и второй линкер между третьим доменом и еще одним доменом.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы А: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2].

В варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, которая на по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или отличается не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 30 рибонуклеотидами от последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, или ее фрагмент или функциональный фрагмент. В варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, или ее фрагмент или функциональный фрагмент. В варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 1, или ее фрагмент или функциональный фрагмент. В варианте осуществления TREM содержит домен TREM, например, домен, описанный в данном документе, содержащий, который на по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, или 99% идентичен или отличается не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10 или 15 рибонуклеотидами от РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, или его фрагмент или функциональный фрагмент. В варианте осуществления TREM содержит домен TREM, например, домен, описанный в данном документе, содержащий последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, или его фрагмент или функциональный фрагмент. В варианте осуществления TREM содержит домен TREM, например, домен, описанный в данном документе, содержащий последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 1, или его фрагмент или функциональный фрагмент.

В варианте осуществления длина TREM составляет 76-90 нуклеотидов. В вариантах осуществления длина TREM или ее фрагмента или функционального фрагмента составляет 10-90 нуклеотидов, 10-80 нуклеотидов, 10-70 нуклеотидов, 10-60 нуклеотидов, 10-50 нуклеотидов, 10-40 нуклеотидов, 10-30 нуклеотидов, 10-20 нуклеотидов, 20-90 нуклеотидов, 20-80 нуклеотидов, 20-70 нуклеотидов, 20-60 нуклеотидов, 20-50 нуклеотидов, 20-40 нуклеотидов, 30-90 нуклеотидов, 30-80 нуклеотидов, 30-70

нуклеотидов, 30-60 нуклеотидов или 30-50 нуклеотидов.

В варианте осуществления TREM является аминокацилированной, например, загруженной аминокислотой с помощью аминоксил-тРНК-синтетазы.

В варианте осуществления TREM не загружена аминокислотой, например, незагруженная TREM (uTREM).

В варианте осуществления TREM содержит менее чем полноразмерную тРНК. В вариантах осуществления TREM может соответствовать встречающемуся в природе фрагменту тРНК или не встречающемуся в природе фрагменту. Иллюстративные фрагменты включают: половины TREM (например, из-за расщепления в ACHD, например, в последовательности антикодона, например, 5'-половины или 3'-половины); 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, из-за расщепления в DHD или ACHD); 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, из-за расщепления в THD) или внутренний фрагмент (например, из-за расщепления в одном или нескольких из ACHD, DHD или THD).

Используемый в данном документе термин “коровый фрагмент TREM” относится к части последовательности формулы B: [L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x, где: x=1 и y=0 или 1.

Используемый в данном документе “фрагмент TREM” относится к части TREM, где TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2].

Используемый в данном документе термин “TREM с функцией когнатного адаптора” относится к TREM, которая опосредует инициацию трансляции или элонгацию с помощью AA (когнатной AA), ассоциированной по природе с антикодоном TREM.

Используемый в данном документе термин “сниженная экспрессия” относится к снижению по сравнению с эталоном, например, в случае, когда измененная контрольная область или добавление средства приводит к сниженной экспрессии рассматриваемого продукта, она снижается по сравнению с аналогичной в остальной клетке без изменения или добавления.

Используемый в данном документе термин “экзогенная нуклеиновая кислота” относится к последовательности нуклеиновой кислоты, которая не присутствует или отличается по меньшей мере одним нуклеотидом от ближайшей последовательности в эталонной клетке, например, клетке, в которую вводится экзогенная нуклеиновая кислота. В варианте осуществления экзогенная нуклеиновая кислота содержит нуклеиновую кислоту, которая кодирует TREM.

Используемый в данном документе термин “экзогенная TREM” относится к TREM, которая:

- (a) отличается по меньшей мере одним нуклеотидом или одной посттранскрипционной модификацией от ближайшей последовательности тРНК в эталонной клетке, например, клетке, в которую вводится экзогенная нуклеиновая кислота;
- (b) была введена в клетку, отличную от клетки, в которой она транскрибировалась;

(с) присутствует в клетке, отличной от той, в которой она встречается в природе; или
(d) характеризуется профилем экспрессии, например, уровнем или распределением, который не является профилем дикого типа, например, экспрессируется на более высоком уровне, чем дикий тип. В варианте осуществления профиль экспрессии может быть опосредован изменением, введенным в нуклеиновую кислоту, которое модулирует экспрессию, или путем добавления средства, которое модулирует экспрессию молекулы РНК. В варианте осуществления экзогенная TREM предусматривает 1, 2, 3 или 4 свойства (a)-(d).

Используемый в данном документе термин “композиция, отвечающая стандартам GMP”, относится к композиции, соответствующей действующим рекомендациям по надлежащей производственной практике (cGMP) или другим аналогичным требованиям. В варианте осуществления композицию, отвечающую стандартам GMP, можно применять в качестве фармацевтического продукта.

Используемые в данном документе термины “повышение” и “снижение” относятся к модулированию, которое приводит, соответственно, к большим или меньшим количествам функции, экспрессии или активности конкретного показателя относительно эталона. Например, после введения в клетку, ткань или субъекту TREM, описанной в данном документе, количество маркера показателя (например, трансляции белка, стабильности мРНК, фолдинга белка), описанного в данном документе, может быть повышено или снижено на по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%, 2X, 3X, 5X, 10X или более относительно количества маркера перед введением или относительно эффекта средства отрицательного контроля. Показатель можно измерять после введения в то время, когда введение оказало указанный эффект, например, через по меньшей мере 12 часов, 24 часа, одну неделю, один месяц, 3 месяца или 6 месяцев после начала лечения.

Используемый в данном документе термин “повышенная экспрессия” относится к повышению по сравнению с эталоном, например, в случае, когда измененная контрольная область или добавление средства приводит к повышенной экспрессии рассматриваемого продукта, она повышается по сравнению с аналогичной в остальной клеткой без изменения или добавления.

Используемый в данном документе термин “TREM с функцией некогнатного адаптора” относится к TREM, которая опосредует инициацию трансляции или элонгацию с помощью AA (некогнатной AA), отличной от AA, ассоциированной по природе с антикодоном TREM. В варианте осуществления TREM с функцией некогнатного адаптора также упоминается как неправильно загруженная TREM (mTREM).

Используемый в данном документе термин “не встречающаяся в природе последовательность” относится к последовательности, в которой аденин заменен остатком, отличным от аналога аденина, цитозин заменен остатком, отличным от аналога цитозина, гуанин заменен остатком, отличным от аналога гуанина, а урацил заменен остатком, отличным от аналога урацила. Аналог относится к любому возможному производному

рибонуклеотидов A, G, C или U. В варианте осуществления последовательность, имеющая производное любого из рибонуклеотидов A, G, C или U, представляет собой не встречающуюся в природе последовательность.

Используемый в данном документе термин “фармацевтическая композиция на основе TREM” относится к композиции на основе TREM, которая подходит для фармацевтического применения. Как правило, фармацевтическая композиция на основе TREM содержит фармацевтическое вспомогательное вещество. В варианте осуществления TREM будет единственным активным ингредиентом в фармацевтической композиции на основе TREM. В вариантах осуществления фармацевтическая композиция на основе TREM не содержит, практически не содержит или содержит меньше фармацевтически приемлемого количества белков клетки-хозяина, ДНК, например, ДНК клетки-хозяина, эндотоксинов и бактерий.

Используемый в данном документе термин “посттранскрипционный процессинг” в отношении рассматриваемой молекулы, например, TREM, РНК или тРНК, относится к ковалентной модификации рассматриваемой молекулы. В варианте осуществления ковалентная модификация происходит посттранскрипционно. В варианте осуществления ковалентная модификация происходит котранскрипционно. В варианте осуществления модификацию проводят *in vivo*, например, в клетке, используемой для получения TREM. В варианте осуществления модификацию проводят *ex vivo*, например, ее проводят на TREM, выделенной или полученной из клетки, которая продуцирует TREM. В варианте осуществления посттранскрипционная модификация выбрана из посттранскрипционных модификаций, приведенных в таблице 2.

Используемый в данном документе термин “синтетическая TREM” относится к TREM, которая была синтезирована иначе, чем в клетке или клеткой, имеющей эндогенную нуклеиновую кислоту, кодирующую TREM, например, синтетической TREM, синтезированной путем бесклеточного твердофазного синтеза. Синтетическая TREM может иметь ту же или отличающуюся последовательность или третичную структуру, что и нативная тРНК.

Используемый в данном документе термин “рекомбинантная TREM” относится к TREM, которая экспрессировалась в клетке, модифицированной путем вмешательства человека, имеющей модификацию, которая опосредует продукцию TREM, например, клетка содержит экзогенную последовательность, кодирующую TREM, или модификацию, которая опосредует экспрессию, например, транскрипционную экспрессию или посттранскрипционную модификацию TREM. Рекомбинантная TREM может иметь такую же или отличающуюся последовательность, набор посттранскрипционных модификаций или третичную структуру, что и эталонная тРНК, например, нативная тРНК.

Используемый в данном документе термин “тРНК” относится к встречающейся в природе транспортной рибонуклеиновой кислоте в ее нативном состоянии.

Используемый в данном документе термин “композиция на основе TREM” относится к композиции, содержащей совокупность TREM, совокупность коровых

фрагментов TREM и/или совокупность фрагментов TREM. Композиция на основе TREM может содержать один или несколько видов TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM. В варианте осуществления композиция содержит только один вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит первый вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM и второй вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит X видов TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, где X=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM характеризуется по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90 или 95 или характеризуется 100% идентичностью с последовательностью, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1. Композиция на основе TREM может содержать один или несколько видов TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% по массе сухого вещества TREM (для жидкой композиции масса сухого вещества относится к массе после удаления практически всей жидкости, например, после лиофилизации). В варианте осуществления композиция представляет собой жидкость. В варианте осуществления композиция представляет собой сухой, например, лиофилизированный материал. В варианте осуществления композиция представляет собой замороженную композицию. В варианте осуществления композиция является стерильной. В варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 0,5 г, 1,0 г, 5,0 г, 10 г, 15 г, 25 г, 50 г, 100 г, 200 г, 400 г или 500 г (например, как определено по массе сухого вещества) TREM.

В варианте осуществления по меньшей мере X% TREM в композиции на основе TREM имеют не встречающуюся в природе модификацию в выбранном положении, а X составляет 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 99,5.

В варианте осуществления по меньшей мере X% TREM в композиции на основе TREM имеет не встречающуюся в природе модификацию в первом положении и не встречающуюся в природе модификацию во втором положении, а X составляет независимо 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 99,5. В вариантах осуществления модификации в первом и втором положении являются одинаковыми. В вариантах осуществления модификации в первом и втором положении являются разными. В вариантах осуществления нуклеотидов в первом и втором положении является одним и тем же, например, оба представляют собой аденин. В вариантах осуществления нуклеотиды в первом и втором положениях являются различными, например, один представляет собой аденин, а другой представляет собой тимин.

В варианте осуществления по меньшей мере X% TREM в композиции на основе TREM имеют не встречающуюся в природе модификацию в первом положении и менее Y% имеют не встречающуюся в природе модификацию во втором положении, где X составляет 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 99,5, а Y составляет 20, 20, 5, 2, 1, 0,1 или 0,01. В вариантах осуществления нуклеотидов в первом и втором положении является одним и тем же,

например, оба представляют собой аденин. В вариантах осуществления нуклеотиды в первом и втором положениях являются различными, например, один представляет собой аденин, а другой представляет собой тимин.

TREM, коровый фрагмент TREM и фрагмент TREM

Выражение “эффекторная молекула на основе тРНК” или “TREM” относится к молекуле РНК, предусматривающей одно или несколько свойств, описанных в данном документе. TREM может содержать не встречающуюся в природе модификацию, например, представленную в таблицах 4, 5, 6 или 7.

В варианте осуществления TREM включает TREM, содержащую последовательность формулы А; коровый фрагмент TREM, содержащий последовательность формулы В; или фрагмент TREM, содержащий часть TREM, при этом TREM содержит последовательность формулы А.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы А: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2]. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы В: [L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x, где: $x=1$ и $y=0$ или 1 . В варианте осуществления $y=0$. В варианте осуществления $y=1$.

В варианте осуществления фрагмент TREM содержит часть TREM, где TREM содержит последовательность формулы А: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], и где фрагмент TREM содержит: один, два, три или все или любую комбинацию следующего: половину TREM (например, из-за расщепления в домене ACH, например, в последовательности антикодона, например, 5'-половину или 3'-половину); 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, из-за расщепления в домене DH или домене ACH); 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, из-за расщепления в домене TH) или внутренний фрагмент (например, из-за расщепления в любом из домена ACH, домена DH или домена TH). Иллюстративные фрагменты TREM включают половины TREM (например, из-за расщепления в ACHD, например, 5'-половины TREM или 3'-половины TREM), 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, из-за расщепления в DHD или ACHD), 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец TREM, например, из-за расщепления в THD) или внутренний фрагмент (например, из-за расщепления в одном или более из ACHD, DHD или THD).

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM могут быть загружены аминокислотой (например, когнатной аминокислотой); загружены некогнатной аминокислотой (например, ошибочно загруженная TREM (mTREM)) или не загружены аминокислотой (например, незагруженная TREM (uTREM)). В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM могут быть

загружены аминокислотой, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспартата, цистеина, глутамина, глутамата, глицина, гистидина, изолейцина, метионина, лейцина, лизина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина.

В некоторых вариантах осуществления нерасширенный антикодон представляет собой антикодон, состоящий из не более чем трех нуклеотидов. В варианте осуществления нерасширенный кодон спаривается с не более чем тремя нуклеотидами кодона на нуклеиновой кислоте, подлежащей трансляции.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM представляют собой когнатную TREM. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM представляют собой некогнатную TREM. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают кодон, представленный в таблице 2 или таблице 3.

Таблица 2. Перечень кодонов

AAA	CCG	GUA
AAC	CCU	GUC
AAG	CGA	GUG
AAU	CGC	GUU
ACA	CGG	UAA
ACC	CGU	UAC
ACG	CUA	UAG
ACU	CUC	UAU
AGA	CUG	UCA
AGC	CUU	UCC
AGG	GAA	UCG
AGU	GAC	UCU
AUA	GAG	UGA
AUC	GAU	UGC
AUG	GCA	UGG
AUU	GCC	UGU
CAA	GCG	UUA
CAC	GCU	UUC
CAG	GGA	UUG
CAU	GGC	UUU
CCA	GGG	
CCC	GGU	

Таблица 3. Аминокислоты и соответствующие кодоны

Аминокислота	Кодоны мРНК
Аланин	GCU, GCC, GCA, GCG
Аргинин	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
Аспарагин	AAU, AAC
Аспаргат	GAU, GAC
Цистеин	UGU, UGC
Глутамат	GAA, GAG
Глутамин	CAA, CAG
Глицин	GGU, GGC, GGA, GGG
Гистидин	CAU, CAC
Изолейцин	AUU, AUC, AUA
Лейцин	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
Лизин	AAA, AAG
Метионин	AUG
Фенилаланин	UUU, UUC
Пролин	CCU, CCC, CCA, CCG
Серин	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC
Стоп-кодон	UAA, UAG, UGA
Треонин	ACU, ACC, ACA, ACG
Триптофан	UGG
Тирозин	UAU, UAC
Валин	GUU, GUC, GUA, GUG

В варианте осуществления TREM содержит последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодируемую последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), раскрытой в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из

последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, раскрытой в таблице 1, например, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из последовательности РНК, кодируемой последовательностью под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из последовательности РНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности РНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, раскрытой в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) последовательности РНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности РНК, кодируемой

последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1. В варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, характеризующейся по меньшей мере 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью с последовательностью ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержит последовательность длиной 10-90 рибонуклеотидов (рнт), 10-80 рнт, 10-70 рнт, 10-60 рнт, 10-50 рнт, 10-40 рнт, 10-30 рнт, 10-20 рнт, 20-90 рнт, 20-80 рнт, 20-70 рнт, 20-60 рнт, 20-50 рнт, 20-40 рнт, 30-90 рнт, 30-80 рнт, 30-70 рнт, 30-60 рнт или 30-50 рнт.

Таблица 1. Перечень последовательностей тРНК

SEQ ID NO	Название тРНК	Последовательность тРНК
1	Ala_AGC_chr 6:28763741- 28763812 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG CACGAGGTCCTGGGTTCGATCCCCAGTACCTCCA
2	Ala_AGC_chr 6:26687485- 26687557 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCAC GCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
3	Ala_AGC_chr 6:26572092- 26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCAT GCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCGCATTCTCCA
4	Ala_AGC_chr 6:26682715- 26682787 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCAT GCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
5	Ala_AGC_chr 6:26705606- 26705678 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGCGGTAGAGCGCTTGCTTAGCAT GCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
6	Ala_AGC_chr 6:26673590- 26673662 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCAT GCAAGAGGTAGTGGGATCAATGCCACATTCTCCA
7	Ala_AGC_chr 14:89445442- 89445514 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTCGCTTAGCAT GCGAGAGGTAGTGGGATCGATGCCCGCATTCTCCA

8	Ala_AGC_chr 6:58196623- 58196695 (-)	GGGGAATTAGCCCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCAT GCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
9	Ala_AGC_chr 6:28806221- 28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG CACGAGGCCCGGGTTCATCCCCGGCACCTCCA
10	Ala_AGC_chr 6:28574933- 28575004 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG TACGAGGTCCCGGGTTCATCCCCGGCACCTCCA
11	Ala_AGC_chr 6:28626014- 28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTAGCATG CATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCA
12	Ala_AGC_chr 6:28678366- 28678437 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG CACGAGGCCCTGGGTTCATCCCCAGCACCTCCA
13	Ala_AGC_chr 6:28779849- 28779920 (-)	GGGGGTATAGCTCAGCGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG CACGAGGTCTGGGTTCATCCCCAATACCTCCA
14	Ala_AGC_chr 6:28687481- 28687552 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG CACGAGGCCCGGGTTCATCCCTGGCACCTCCA
15	Ala_AGC_chr 2:27274082- 27274154 (+)	GGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCAT GCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCGCATCCTCCA
16	Ala_AGC_chr 6:26730737- 26730809 (+)	GGGGAATTAGCTCAGGCGGTAGAGCGCTCGCTTAGCAT GCGAGAGGTAGCGGGATCGACGCCCGCATCTCCA
17	Ala_CGC_chr 6:26553731- 26553802 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATG TATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
18	Ala_CGC_chr 6:28641613- 28641684 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATG TATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
19	Ala_CGC_chr	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGCGCTTCGCATG

	2:157257281- 157257352 (+)	TGTGAGGTCCCGGGTTCATCCCCGGCATCTCCA
20	Ala_CGC_chr 6:28697092- 28697163 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTCGCATG TACGAGGCCCCGGGTTTCGACCCCGGCTCCTCCA
21	Ala_TGC_chr 6:28757547- 28757618 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATG TATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGGCACCTCCA
22	Ala_TGC_chr 6:28611222- 28611293 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATG TATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
23	Ala_TGC_chr 5:180633868- 180633939 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATG TATGAGGCCCCGGGTTTCGATCCCCGGCATCTCCA
24	Ala_TGC_chr 12:125424512- 125424583 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCACG TATGAGGCCCCGGGTTCAATCCCCGGCATCTCCA
25	Ala_TGC_chr 6:28785012- 28785083 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATG TATGAGGCCTCGGGTTCGATCCCCGACACCTCCA
26	Ala_TGC_chr 6:28726141- 28726212 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCACATGCTTTGCATG TGTGAGGCCCCGGGTTTCGATCCCCGGCACCTCCA
27	Ala_TGC_chr 6:28770577- 28770647 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATG TATGAGGCCTCGGTTCGATCCCCGACACCTCCA
28	Arg_ACG_chr 6:26328368- 26328440 (+)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGA TCAGAAGATTCCAGGTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
29	Arg_ACG_chr 3:45730491- 45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGA TCAGAAGATTCTAGGTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
30	Arg_CCG_chr 6:28710729-	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGATTCCGGA TCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTTCG

	28710801 (-)	
31	Arg_CCG_chr 17:66016013- 66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATCAGCCTCCGGA GCTGGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGTCG
32	Arg_CCT_chr 17:73030001- 73030073 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTCCTAA GCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGTA
33	Arg_CCT_chr 17:73030526- 73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTCCTAA GCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGTG
34	Arg_CCT_chr 16:3202901- 3202973 (+)	GCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCTCCTAA GCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACCCGGGGTA
35	Arg_CCT_chr 7:139025446- 139025518 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCTCCTAA GCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
36	Arg_CCT_chr 16:3243918- 3243990 (+)	GCCCCAGTGGCCTGATGGATAAGGTAAGTGGCCTCCTAA GCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCACCTGGGGTA
37	Arg_TCG_chr 15:89878304- 89878376 (+)	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGA TCAGAAGATTGCAGGTTCGAGTCCCGCGGTTCG
38	Arg_TCG_chr 6:26323046- 26323118 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGA TCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTTA
39	Arg_TCG_chr 17:73031208- 73031280 (+)	GACCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGA TCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTTCG
40	Arg_TCG_chr 6:26299905- 26299977 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGA TCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTTCGTGGTTA
41	Arg_TCG_chr 6:28510891- 28510963 (-)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGA TCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTTCGTGGTTG

42	Arg_TCG_chr 9:112960803- 112960875 (+)	GGCCGTGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGA TCAAAGATTGCAGGTTTGAGTTCTGCCACGGTCG
43	Arg_TCT_chr 1:94313129- 94313213 (+)	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAG AGGCTGAAGGCATTCAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCG GCGGAGTCG
44	Arg_TCT_chr 17:8024243- 8024330 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAG TGACGAATAGAGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAATC CCACCAGAGTCG
45	Arg_TCT_chr 9:131102355- 131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAG CTGAGCCTAGTGTGGTCATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGA GTCCCACCAGAGTCG
46	Arg_TCT_chr 11:59318767- 59318852 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAG ATAGTTAGAGAAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCC ACCAGAGTCG
47	Arg_TCT_chr 1:159111401- 159111474 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCGCGCTGGACTTCTA ATCCAGAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCAGAGATG
48	Arg_TCT_chr 6:27529963- 27530049 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAG CCTAAATCAAGAGATTCAAAGGTTGCGGGTTTCGAGTCC CTCCAGAGTCG
49	Asn_GTT_chr 1:161510031- 161510104 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGATCCCACCCAGGGACG
50	Asn_GTT_chr 1:143879832- 143879905 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGCGTTTGGCTGTTA ACTAAAAGGTTGGCGGTTTCGAACCCACCCAGAGGCG
51	Asn_GTT_chr 1:144301611- 144301684 (+)	GTCTCTGTGGTGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTAA CCGAAAGCTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGATG
52	Asn_GTT_chr 1:149326272- 149326345 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGCGTTTGGCTGTTA ACTAAAAGTGGTGGTTCGAACACACCCAGAGGCG
53	Asn_GTT_chr	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA

	1:148248115- 148248188 (+)	ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACG
54	Asn_GTT_chr 1:148598314- 148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCATTTCGGCTGTTA ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACG
55	Asn_GTT_chr 1:17216172- 17216245 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGATTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACG
56	Asn_GTT_chr 1:16847080- 16847153 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACTGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACG
57	Asn_GTT_chr 1:149230570- 149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCATCCAGGGACG
58	Asn_GTT_chr 1:148000805- 148000878 (+)	GTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTAA CCGAAAAGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGAACG
59	Asn_GTT_chr 1:149711798- 149711871 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGCGTTTGGCTGTTA ACTAAAAGGTTGGTGGTTCGAACCCACCCAGAGGCG
60	Asn_GTT_chr 1:145979034- 145979107 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACTGAAAGGTTAGTGGTTCGAGCCCACCCGGGGACG
61	Asp_GTC_chr 12:98897281- 98897352 (+)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTATCCCCGCCTGTCACG CGGGAGACCGGGGTTCAATTCCCCGACGGGGAG
62	Asp_GTC_chr 1:161410615- 161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCTGTCACG CGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAG
63	Asp_GTC_chr 6:27551236- 27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGTCCCCGTCTGTCACG CGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAG
64	Cys_GCA_chr 7:149007281-	GGGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT

	149007352 (+)	
65	Cys_GCA_chr 7:149074601- 149074672 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCC
66	Cys_GCA_chr 7:149112229- 149112300 (-)	GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
67	Cys_GCA_chr 7:149344046- 149344117 (-)	GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAAAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
68	Cys_GCA_chr 7:149052766- 149052837 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCAGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
69	Cys_GCA_chr 17:37017937- 37018008 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAAGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
70	Cys_GCA_chr 7:149281816- 149281887 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCTCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
71	Cys_GCA_chr 7:149243631- 149243702 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTTGACTGCAGAT CAAGAAGTCCTTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
72	Cys_GCA_chr 7:149388272- 149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCC
73	Cys_GCA_chr 7:149072850- 149072921 (-)	GGGGGTATAGTTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
74	Cys_GCA_chr 7:149310156- 149310227 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAAAT CAAGAGGTCCCTGATTCAAATCCAGGTGCCCCCT
75	Cys_GCA_chr 4:124430005- 124430076 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT

76	Cys_GCA_chr 7:149295046- 149295117 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCAGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
77	Cys_GCA_chr 7:149361915- 149361986 (+)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
78	Cys_GCA_chr 7:149253802- 149253871 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCAGTTCAAATCTGGGTGCCCA
79	Cys_GCA_chr 7:149292305- 149292376 (-)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGTTACTCCCT
80	Cys_GCA_chr 7:149286164- 149286235 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
81	Cys_GCA_chr 17:37025545- 37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
82	Cys_GCA_chr 15:80036997- 80037069 (+)	GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAGCATTGACTGCAGA TCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
83	Cys_GCA_chr 3:131947944- 131948015 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
84	Cys_GCA_chr 1:93981834- 93981906 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGTGGTAGAGCATTGACTGCAGA TCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
85	Cys_GCA_chr 14:73429679- 73429750 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
86	Cys_GCA_chr 3:131950642- 131950713 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
87	Gln_CTG_chr	GGTTCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAA

	6:18836402- 18836473 (+)	TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
88	Gln_CTG_chr 6:27515531- 27515602 (-)	GGTTCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAGTCTCGGTGGAACCT
89	Gln_CTG_chr 1:145963304- 145963375 (+)	GGTTCATGGTGTAATGGTGAGCACTCTGGACTCTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
90	Gln_CTG_chr 1:147737382- 147737453 (-)	GGTTCATGGTGTAATGGTAAGCACTCTGGACTCTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
91	Gln_CTG_chr 6:27263212- 27263283 (+)	GGTTCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAA TCCGGTAATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
92	Gln_CTG_chr 6:27759135- 27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAATGGTCAGCACTCTGGACTCTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCC
93	Gln_CTG_chr 1:147800937- 147801008 (+)	GGTTCATGGTGTAATGGTAAGCACTCTGGACTCTGAA TCCAGCCATCTGAGTTCGAGTCTCTGTGGAACCT
94	Gln_TTG_chr 17:47269890- 47269961 (+)	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
95	Gln_TTG_chr 6:28557156- 28557227 (+)	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAA TCCAGCAATCCGAGTTCGAATCTCGGTGGGACCT
96	Gln_TTG_chr 6:26311424- 26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
97	Gln_TTG_chr 6:145503859- 145503930 (+)	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGGCTTTGAA TCCAGCAATCCGAGTTCGAATCTTGGTGGGACCT
98	Glu_CTC_chr 1:145399233-	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA

	145399304 (-)	
99	Glu_CTC_chr 1:249168447- 249168518 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTCAGGAAA
100	Glu_TTC_chr2 :131094701- 131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTTCACC CAGGTGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTATGGGAA
101	Glu_TTC_chr1 3:45492062- 45492133 (-)	TCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTTCACC CAGGCGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAA
102	Glu_TTC_chr1 :17199078- 17199149 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTCACC GCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCAGGGAA
103	Glu_TTC_chr1 :16861774- 16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTCACC GCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
104	Gly_CCC_chr 1:16872434- 16872504 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTCCCACG CGGGAGACCCGGGTTCGAATTCCCGGCCAATGCA
105	Gly_CCC_chr 2:70476123- 70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCCATT CTTGCGACCCGGGTTCGATTCCCGGGCGGCGCA
106	Gly_CCC_chr 17:19764175- 19764245 (+)	GCATTGGTGGTTCGAATGGTAGAATTCTCGCCTCCCACG CAGGAGACCCAGGTTCGATTCTGGCCAATGCA
107	Gly_GCC_chr 1:161413094- 161413164 (+)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACG CGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCCATGCA
108	Gly_GCC_chr 1:161493637- 161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACG CGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCAATGCA
109	Gly_GCC_chr 16:70812114- 70812184 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACG CGGGAGGCCCGGGTTGATTCCCGGCCAGTGCA

110	Gly_GCC_chr 1:161450356- 161450426 (+)	GCATAGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTTGCCTGCCACG CAGGAGGCCAGGTTTGATTCTGGCCCATGCA
111	Gly_GCC_chr 16:70822597- 70822667 (+)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCATG CGGGCGGCCGGGCTTCGATTCTGGCCAATGCA
112	Gly_TCC_chr 19:4724082- 4724153 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTATAGCATAGCTGCCTTCCAA GCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
113	Gly_TCC_chr 1:145397864- 145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCTTCCAA GCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
114	Gly_TCC_chr 17:8124866- 8124937 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCATAGCTGCCTTCCAA GCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
115	Gly_TCC_chr 1:161409961- 161410032 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGTTGCCTTCCAA GCAGTTGACCCGGGCTTCGATTCCCGCCAACGCA
116	His_GTG_chr 1:145396881- 145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTATAGTACTCTGCGTTGTGGCC GCAGCAACCTCGGTTTCGAATCCGAGTCACGGCA
117	His_GTG_chr 1:149155828- 149155899 (-)	GCCATGATCGTATAGTGGTATAGTACTCTGCGCTGTGGC CGCAGCAACCTCGGTTTCGAATCCGAGTCACGGCA
118	Ile_AAT_chr6: 58149254- 58149327 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGCGCTAATA ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
119	Ile_AAT_chr6: 27655967- 27656040 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
120	Ile_AAT_chr6: 27242990- 27243063 (-)	GGCTGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
121	Ile_AAT_chr1	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATA

	7:8130309- 8130382 (-)	ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGAACCCCGTACGGGCCA
122	Ile_AAT_chr6: 26554350- 26554423 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
123	Ile_AAT_chr6: 26745255- 26745328 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCTAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
124	Ile_AAT_chr6: 26721221- 26721294 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTCAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
125	Ile_AAT_chr6: 27636362- 27636435 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTCGGCTAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
126	Ile_AAT_chr6: 27241739- 27241812 (+)	GGCTGGTTAGTTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCCAAGGTCGTGGGTTCGATCCCCATATCGGCCA
127	Ile_GAT_chrX: 3756418- 3756491 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTAAGAGCGTGGTGCTGATA ACACCAAGGTCGCGGGCTCGACTCCCGCACCGGCCA
128	Ile_TAT_chr1 9:39902808- 39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTTACTTATA TGACAGTGCGAGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTC GATCCTCACCTGGAGCA
129	Ile_TAT_chr2: 43037676- 43037768 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTTACTTATA CAGCAGTACATGCAGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTC GAGCCTCACCTGGAGCA
130	Ile_TAT_chr6: 26988125- 26988218 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTTACTTATA TGGCAGTATGTGTGCGAGTGATGCCGAGGTTGTGAGTT CGAGCCTCACCTGGAGCA
131	Ile_TAT_chr6: 27599200- 27599293 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTTACTTATA CAACAGTATATGTGCGGGTGATGCCGAGGTTGTGAGTT CGAGCCTCACCTGGAGCA
132	Ile_TAT_chr6: 28505367-	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTTACTTATA AGACAGTGCACCTGTGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTT

	28505460 (+)	CAAGCCTCACCTGGAGCA
133	Leu_AAG_chr 5:180524474- 180524555 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGG CTCCAGTCTCTTCGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCG CTGCCA
134	Leu_AAG_chr 5:180614701- 180614782 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGG CTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCG CTGCCA
135	Leu_AAG_chr 6:28956779- 28956860 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGG CTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTCAAATCCCACCG CTGCCA
136	Leu_AAG_chr 6:28446400- 28446481 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGACGCTGGATTAAGG CTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCG CTGCCA
137	Leu_CAA_chr 6:28864000- 28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAG CTAAGCTTCCTCCGCGGTGGGGATTCTGGTCTCCAATG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
138	Leu_CAA_chr 6:28908830- 28908934 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAG CTTGGCTTCCTCGTGTTGAGGATTCTGGTCTCCAATGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
139	Leu_CAA_chr 6:27573417- 27573524 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAG CTTACTGCTTCCTGTGTTTCGGGTCTTCTGGTCTCCGTAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
140	Leu_CAA_chr 6:27570348- 27570454 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAG TTGCTACTTCCCAGGTTTGGGGCTTCTGGTCTCCGCATG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
141	Leu_CAA_chr 1:249168054- 249168159 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAG GTAAGCACCTTGCCTGCGGGCTTTCTGGTCTCCGGATG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
142	Leu_CAA_chr 11:9296790- 9296863 (+)	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGCATCAGTCTCAAAA TCTGAATGGTCCTGAGTTCAAGCCTCAGAGGGGGCA
143	Leu_CAA_chr 1:161581736- 161581819 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAAGGCGCTGCGTTCAA ATCGCACCTCCGCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TTTTGACA

144	Leu_CAG_chr 1:161411323- 161411405 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGG TCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCT CCTGACA
145	Leu_CAG_chr 16:57333863- 57333945 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGG TCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCT TCTGACA
146	Leu_TAA_chr 6:144537684- 144537766 (+)	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAGA TCCAATGGACATATGTCCGCGTGGGTTCGAACCCCCT CCTGGTA
147	Leu_TAA_chr 6:27688898- 27688980 (-)	ACCGGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAGA TCCAATGGGCTGGTGCCCGCGTGGGTTCGAACCCCCT CTCGGTA
148	Leu_TAA_chr 11:59319228- 59319310 (+)	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAGA TCCAATGGATTCATATCCGCGTGGGTTCGAACCCCCT CTGGTA
149	Leu_TAA_chr 6:27198334- 27198416 (-)	ACCGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAGA TCCAATGGACAGGTGTCCGCGTGGGTTCGAGCCCCCT CCCGGTA
150	Leu_TAG_chr 17:8023632- 8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGG CTCCAGTCTCTTCGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCG CTGCCA
151	Leu_TAG_chr 14:21093529- 21093610 (+)	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGG CTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCA CTGCCA
152	Leu_TAG_chr 16:22207032- 22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGG CTCCAGTCATTCGATGGCGTGGGTTCGAATCCCACCG CTGCCA
153	Lys_CTT_chr1 4:58706613- 58706685 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAA TCCCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
154	Lys_CTT_chr1 9:36066750- 36066822 (+)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATAAGACTCTTAA TCTCAGGGTTGTGGATTCGTGCCCCATGCTGGGTG
155	Lys_CTT_chr1	GCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATC

	9:52425393- 52425466 (-)	TCAGGGTCATGGGTTTCGTGCCCATGTTGGGTGCCA
156	Lys_CTT_chr1 :145395522- 145395594 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAA TCTCAGGGTTCGTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
157	Lys_CTT_chr1 6:3207406- 3207478 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCCTTAA TCTCAGGGTTCGTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
158	Lys_CTT_chr1 6:3241501- 3241573 (+)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAA TCTCAGGGTTCGTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
159	Lys_CTT_chr1 6:3230555- 3230627 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAGCATGAGACTCTTAA TCTCAGGGTTCGTGGGTTTCGAGCCGCACGTTGGGCG
160	Lys_CTT_chr1 :55423542- 55423614 (-)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAA TCTCAGGGTCATGGGTTTGAGCCCCACGTTTGGTG
161	Lys_CTT_chr1 6:3214939- 3215011 (+)	GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAAGCATGAGACTCTTAA TCTCAGGGTTCGTGGGTTTCGAGCTCCATGTTGGGCG
162	Lys_CTT_chr5 :26198539- 26198611 (-)	GCCCCGACTACCTCAGTCGGTGGAGCATGGGACTCTTCA TCCCAGGGTTGTGGGTTTCGAGCCCCACATTGGGCA
163	Lys_TTT_chr1 6:73512216- 73512288 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCA
164	Lys_TTT_chr1 2:27843306- 27843378 (+)	ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAAGGTTTCATGTCCCTTTTTGGGTG
165	Lys_TTT_chr1 1:122430655- 122430727 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCG
166	Lys_TTT_chr1 :204475655-	GCCCCGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTTCGGGCG

	204475727 (+)	
167	Lys_TTT_chr6 :27559593- 27559665 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
168	Lys_TTT_chr1 1:59323902- 59323974 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCGGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG
169	Lys_TTT_chr6 :27302769- 27302841 (-)	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTCCAGGCG
170	Lys_TTT_chr6 :28715521- 28715593 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAACATCAGACTTTTAA TCTGACGGTGCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
171	Met_CAT_chr 8:124169470- 124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCGTGAGTTCGATCCTCACACGGGGCA
172	Met_CAT_chr 16:71460396- 71460468 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGTGGGCAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
173	Met_CAT_chr 6:28912352- 28912424 (+)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCCTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCA
174	Met_CAT_chr 6:26735574- 26735646 (-)	GCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
175	Met_CAT_chr 6:26701712- 26701784 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGCTGGCAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCCTGAGTTCAAGCCTCAGAGAGGGCA
176	Met_CAT_chr 16:87417628- 87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCGTGAGTTCGAGCCTCACACGGGGCA
177	Met_CAT_chr 6:58168492- 58168564 (-)	GCCCTCTTAGTGCAGCTGGCAGCGCGTCAGTTTCATAA TCTGAAAGTTCCTGAGTTCAAGCCTCAGAGAGGGCA

178	Phe_GAA_chr 6:28758499- 28758571 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAG ATCTAAAGGTCCCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCA
179	Phe_GAA_chr 11:59333853- 59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAG ATCTAAAGGTCCCTGGTTC AATCCCGGGTTTCGGCA
180	Phe_GAA_chr 6:28775610- 28775682 (-)	GCCGAGATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAG ATCTAAAGGTCCCTGGTTC AATCCCGGGTTTCGGCA
181	Phe_GAA_chr 6:28791093- 28791166 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACCGAAG ATCTTAAAGGTCCCTGGTTC AATCCCGGGTTTCGGCA
182	Phe_GAA_chr 6:28731374- 28731447 (-)	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGA TCTTAAAGTTCCTGGTTC AACCCTGGGTTTCAGCC
183	Pro_AGG_chr 16:3241989- 3242060 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGATG CGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
184	Pro_AGG_chr 1:167684725- 167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGTG CGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
185	Pro_CGG_chr 1:167683962- 167684033 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGC GAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
186	Pro_CGG_chr 6:27059521- 27059592 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGT GAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
187	Pro_TGG_chr 14:21101165- 21101236 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGC GAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
188	Pro_TGG_chr 11:75946869- 75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGGTTTGGGTCC GAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
189	Pro_TGG_chr	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGC

	5:180615854-180615925 (-)	GAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCC GGACGAGCCC
190	SeC_TCA_chr 19:45981859-45981945 (-)	GCCCGGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGGCTTCA AACCTGTAGCTGTCTAGCGACAGAGTGGTTCAATTCCA CCTTTCGGGCG
191	SeC_TCA_chr 22:44546537-44546620 (+)	GCTCGGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGGCTTCA AACCTGTAGCTGTCTAGTGACAGAGTGGTTCAATTCCA CCTTTGTA
192	Ser_AGA_chr 6:27509554-27509635 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAA TCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCG ACTACG
193	Ser_AGA_chr 6:26327817-26327898 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAA TCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCG ACTACG
194	Ser_AGA_chr 6:27499987-27500068 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAA TCCATTGGGGTTTCCCCACGCAGGTTCGAATCCTGCCG ACTACG
195	Ser_AGA_chr 6:27521192-27521273 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGTGATGGACTAGAAA CCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCG ACTACG
196	Ser_CGA_chr 17:8042199-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAA TCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCTC ACAGCG
197	Ser_CGA_chr 6:27177628-27177709 (+)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAA TCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTC ACAGCG
198	Ser_CGA_chr 6:27640229-27640310 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGTGTTGGACTCGAAA TCCAATGGGGGTTCCCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTC ACAGCG
199	Ser_CGA_chr 12:56584148-56584229 (+)	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAA TCCAATGGGGTTTCCCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTCG TGACG
200	Ser_GCT_chr6 :27065085-	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTA ATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCACCC

	27065166 (+)	TCGTTCG
201	Ser_GCT_chr6 :27265775- 27265856 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTA ATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTTCGAATCCCACCT TCGTTCG
202	Ser_GCT_chr1 1:66115591- 66115672 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTA ATCCATTGTGCTTTGCACGCGTGGGTTTCGAATCCCATCC TCGTTCG
203	Ser_GCT_chr6 :28565117- 28565198 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTA ATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTTCGAATCCCATCC TCGTTCG
204	Ser_GCT_chr6 :28180815- 28180896 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTA ATCCATTGTGCTCTGCACACGTTGGGTTTCGAATCCCATCC TCGTTCG
205	Ser_GCT_chr6 :26305718- 26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCT AATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTTCGAATCCCATC CTCGTTCG
206	Ser_TGA_chr1 0:69524261- 69524342 (+)	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTGAAA TCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCGAACCCTGCTC GCTGCG
207	Ser_TGA_chr6 :27513468- 27513549 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAA TCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGCCG ACTACG
208	Ser_TGA_chr6 :26312824- 26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAA TCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGCCG ACTACG
209	Ser_TGA_chr6 :27473607- 27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAA TCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGTCCG CTACG
210	Thr_AGT_chr 17:8090478- 8090551 (+)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAGCGGTGCCT
211	Thr_AGT_chr 6:26533145- 26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAGCGGGGCCT

212	Thr_AGT_chr 6:28693795- 28693868 (+)	GGCTCCGTAGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTCGACTCCCAGCGGGGCCT
213	Thr_AGT_chr 6:27694473- 27694546 (+)	GGCTTCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAGCGAGGCCT
214	Thr_AGT_chr 17:8042770- 8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTGCCT
215	Thr_AGT_chr 6:27130050- 27130123 (+)	GGCCCTGTGGCTTAGCTGGTCAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAGCGGGGCCT
216	Thr_CGT_chr 6:28456770- 28456843 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTCGTAA ACAGGAGATCCTGGGTTCGACTCCCAGTGGGGCCT
217	Thr_CGT_chr 16:14379750- 14379821 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAAA CCGAAGATCACGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
218	Thr_CGT_chr 6:28615984- 28616057 (-)	GGCTCTGTGGCTTAGTTGGCTAAAGCGCCTGTCTCGTA AACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAGCGGGGCCT
219	Thr_CGT_chr 17:29877093- 29877164 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAAA CCGAAGATCGCGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
220	Thr_CGT_chr 6:27586135- 27586208 (+)	GGCCCTGTAGCTCAGCGGTTGGAGCGCTGGTCTCGTAA ACCTAGGGGTCGTGAGTTCAAATCTCACCAGGGCCT
221	Thr_TGT_chr6 :28442329- 28442402 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTTGTA ACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAGTAGAGCCT
222	Thr_TGT_chr1 :222638347- 222638419 (+)	GGCTCCATAGCTCAGTGGTTAGAGCACTGGTCTTGTA ACCAGGGGTCGCGAGTTCGATCCTCGCTGGGGCCT
223	Thr_TGT_chr1	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGCTGGTCTTGTA

	4:21081949- 21082021 (-)	ACCAGGGGTCGCGAGTTCAATTCTCGCTGGGGCCT
224	Thr_TGT_chr1 4:21099319- 21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTA ACCAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCT
225	Thr_TGT_chr1 4:21149849- 21149921 (+)	GGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTA ACCAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCT
226	Thr_TGT_chr5 :180618687- 180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTA ACCAGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCT
227	Trp_CCA_chr 17:8124187- 8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCCAGAT CAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
228	Trp_CCA_chr 17:19411494- 19411565 (+)	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGTCTGACTCCAGAT CAGAAGGTTGCGTGTTCAAGTCACGTCGGGGTCA
229	Trp_CCA_chr 6:26319330- 26319401 (-)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCCAGAT CAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
230	Trp_CCA_chr 12:98898030- 98898101 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCCAGAT CAGAAGGCTGCGTGTTCAATCACGTCGGGGTCA
231	Trp_CCA_chr 7:99067307- 99067378 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGCGTCTGACTCCAGAT CAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
232	Tyr_ATA_chr 2:219110549- 219110641 (+)	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGCAGAGGACTATAGC TACTTCCTCAGTAGGAGACGTCCTTAGGTTGCTGGTTCG ATTCCAGCTTGAAGGA
233	Tyr_GTA_chr 6:26569086- 26569176 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGT TGGCTGTGTCCTTAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAA TCCGGCTCGAAGGA
234	Tyr_GTA_chr 2:27273650-	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGT GGATAGGGCGTGGCAATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATT

	27273738 (+)	CCGGCTCGAAGGA
235	Tyr_GTA_chr 6:26577332- 26577420 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGG CTCATTAAGCAAGGTATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAAT CCGGCTCGGAGGA
236	Tyr_GTA_chr 14:21125623- 21125716 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGA TTGTATAGACATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCAGCTCGAAGGA
237	Tyr_GTA_chr 8:67025602- 67025694 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGC TACTTCTCAGCAGGAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
238	Tyr_GTA_chr 8:67026223- 67026311 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGG CGCGCGCCCGTGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTC CGGCTCGAAGGA
239	Tyr_GTA_chr 14:21121258- 21121351 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGC CTGTAGAAACATTTGTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
240	Tyr_GTA_chr 14:21131351- 21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGA TTGTACAGACATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
241	Tyr_GTA_chr 14:21151432- 21151520 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGT ACTTAATGTGTGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTC CGGCTCGAAGGA
242	Tyr_GTA_chr 6:26595102- 26595190 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGG GGTTTGAATGTGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATC CGGCTCGGAGGA
243	Tyr_GTA_chr 14:21128117- 21128210 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGA CTGCGGAAACGTTTGTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTT CAATTCGGCTCGAAGGA
244	Tyr_GTA_chr 6:26575798- 26575887 (+)	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGG TTCATTAATAAGGCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAAT CCGGCTCGAAGGA
245	Tyr_GTA_chr 8:66609532- 66609619 (-)	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGG TGCACGCCCGTGGCCATTCTTAGGTGCTGGTTTGATTCC GACTTGGAGAG

246	Val_AAC_chr 3:169490018- 169490090 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTAACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
247	Val_AAC_chr 5:180615416- 180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCACGTTTCGCCTAACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
248	Val_AAC_chr 6:27618707- 27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTAACACG CGAAAGGTCCCTGGATCAAACCAGGCGGAAACA
249	Val_AAC_chr 6:27648885- 27648957 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTAACACG CGAAAGGTCCGCGGTTTCGAAACCGGGCGGAAACA
250	Val_AAC_chr 6:27203288- 27203360 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTGCCTAACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCAGAAACA
251	Val_AAC_chr 6:28703206- 28703277 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGTATGCTTAACATT CATGAGGCTCTGGGTTTCGATCCCCAGCACTCCA
252	Val_CAC_chr 1:161369490- 161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
253	Val_CAC_chr 6:27248049- 27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCAGAAGCA
254	Val_CAC_chr 19:4724647- 4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGATCCCGGGCGGAAACA
255	Val_CAC_chr 1:149298555- 149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACTGGGCGGAAACA
256	Val_CAC_chr 1:149684088- 149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACG CGTAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
257	Val_CAC_chr	GTTTCCGTAGTGGAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACG

	6:27173867- 27173939 (-)	CGAAAGGTCCCCGGTTTGA AACCCAGGCGGAAACA
258	Val_TAC_chr 11:59318102- 59318174 (-)	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCTTTACACG CAGAAGGTCTGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAACCA
259	Val_TAC_chr 11:59318460- 59318532 (-)	GGTTCATAGTGTAGCGGTTATCACGTCTGCTTTACACG CAGAAGGTCTGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAACCA
260	Val_TAC_chr 10:5895674- 5895746 (-)	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACATCTGCTTTACACG CAGAAGGTCTGGGTTCAAGCCCCAGTGGAACCA
261	Val_TAC_chr 6:27258405- 27258477 (+)	GTTTCCGTGGTGTAGTGGTTATCACATTCGCCTTACACG CGAAAGGTCTCGGGTCGAAACCGAGCGGAAACA
262	iMet_CAT_chr 1:153643726- 153643797 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCATAA CCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA
263	iMet_CAT_chr 6:27745664- 27745735 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCATAA CCCAGAGGTCGATGGATCTAAACCATCCTCTGCTA
264	Glu_TTC_chr1 :16861773- 16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTCACC GCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAAT
265	Gly_CCC_chr 1:17004765- 17004836 (-)	GCGTTGGTGGTTTAGTGGTAGAATTCTCGCCTCCCATGC GGGAGACCCGGGTTCAATTCCCGGCCACTGCAC
266	Gly_CCC_chr 1:17053779- 17053850 (+)	GGCCTTGGTGGTGCAGTGGTAGAATTCTCGCCTCCAC GTGGGAGACCCGGGTTCAATTCCCGGCCAATGCA
267	Glu_TTC_chr1 :17199077- 17199149 (+)	GTCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTCAC CGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCAGGGAA
268	Asn_GTT_chr 1:17216171-	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCGGCTGTTA ACCGAAAGATTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACG

	17216245 (+)	
269	Arg_TCT_chr 1:94313128- 94313213 (+)	TGGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTA GAGGCTGAAGGCATTCAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCC GGCGGAGTCG
270	Lys_CTT_chr1 :145395521- 145395594 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAA TCTCAGGGTTCGTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCGC
271	His_GTG_chr 1:145396880- 145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCC GCAGCAACCTCGGTTTCAATCCGAGTCACGGCAG
272	Gly_TCC_chr 1:145397863- 145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCTTCCAA GCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCAG
273	Glu_CTC_chr 1:145399232- 145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCCCGGGTTTCGATTCCCGGTCAGGGAAA
274	Gln_CTG_chr 1:145963303- 145963375 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTCTGA ATCCAGCGATCCGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
275	Asn_GTT_chr 1:148000804- 148000878 (+)	TGTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAAGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGAACG
276	Asn_GTT_chr 1:148248114- 148248188 (+)	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACG
277	Asn_GTT_chr 1:148598313- 148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCATTTCGGCTGTTA ACCGAAAAGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACGC
278	Asn_GTT_chr 1:149230569- 149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGTTGGTGGTTCGAGCCCATCCAGGGACGC
279	Val_CAC_chr 1:149294665- 149294736 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTCACACG CGGGACACCCGGGTTCAATTCCCGGTCAAGGCAA

280	Val_CAC_chr 1:149298554- 149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACTGGGCGGAAACAG
281	Gly_CCC_chr 1:149680209- 149680280 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTCCCACG CGGGAGACCCGGGTTTAATTCCCGGTCAAGATAA
282	Val_CAC_chr 1:149684087- 149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCGCCTCACACG CGTAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAT
283	Met_CAT_chr 1:153643725- 153643797 (+)	TAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCATA ACCCAGAGGTTCGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA
284	Val_CAC_chr 1:161369489- 161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAA
285	Asp_GTC_chr 1:161410614- 161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCTGTCACG CGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAGG
286	Gly_GCC_chr 1:161413093- 161413164 (+)	TGCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCAC GCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCCATGCA
287	Glu_CTC_chr 1:161417017- 161417089 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAAG
288	Asp_GTC_chr 1:161492934- 161493006 (+)	ATCCTTGTTACTATAGTGGTGAGTATCTCTGCCTGTCAT GCGTGAGAGAGGGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAG
289	Gly_GCC_chr 1:161493636- 161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACG CGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCAATGCAC
290	Leu_CAG_chr 1:161500131- 161500214 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGG TCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCCCT CCTGACAA
291	Gly_TCC_chr	CGCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCTTCCA

	1:161500902- 161500974 (+)	AGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCC GGCCAACGCA
292	Asn_GTT_chr 1:161510030- 161510104 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGATCCCACCCAGGGACG
293	Glu_TTC_chr1 :161582507- 161582579 (+)	CGCGTTGGTGGTGTAGTGGTGAGCACAGCTGCCTTTCA AGCAGTTAACGCGGGTTCGATTCCC GGGTAACGAA
294	Pro_CGG_chr 1:167683961- 167684033 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTG CGAGAGGTCCC GGTTCAAATCCC GGACGAGCCC
295	Pro_AGG_chr 1:167684724- 167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGTG CGAGAGGTCCC GGTTCAAATCCC GGACGAGCCCT
296	Lys_TTT_chr1 :204475654- 204475727 (+)	CGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTA ATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG
297	Lys_TTT_chr1 :204476157- 204476230 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCGT
298	Leu_CAA_chr 1:249168053- 249168159 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAA GGTAAGCACCTTGCCTGCGGGCTTTCTGGTCTCCGGAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
299	Glu_CTC_chr 1:249168446- 249168518 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCAC CGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCC GGTCAGGAAA
300	Tyr_GTA_chr 2:27273649- 27273738 (+)	GCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAG TGGATAGGGCGTGGCAATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAT TCCGGCTCGAAGGA
301	Ala_AGC_chr 2:27274081- 27274154 (+)	CGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCA TGCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCGCATCCTCCA
302	Ile_TAT_chr2: 43037675-	AGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTA CTTAT ACAGCAGTACATGCAGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTT

	43037768 (+)	CGAGCCTCACCTGGAGCA
303	Gly_CCC_chr 2:70476122- 70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCCATT CTTGCGACCCGGGTTTCGATTCCCAGGGCGGCAT
304	Glu_TTC_chr2 :131094700- 131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCTGGTTTTCCACC CAGGTGGCCCGGGTTCGACTCCCAGGTATGGGAAC
305	Ala_CGC_chr 2:157257280- 157257352 (+)	GGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGCGCTTCGCAT GTGTGAGGTCCCAGGGTTCAATCCCCGGCATCTCCA
306	Gly_GCC_chr 2:157257658- 157257729 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACG CGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCAGGCCAATGCAA
307	Arg_ACG_chr 3:45730490- 45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGA TCAGAAGATTCTAGGTTCGACTCCTGGCTGGCTCGC
308	Val_AAC_chr 3:169490017- 169490090 (+)	GGTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTAACAC GCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
309	Val_AAC_chr 5:180596609- 180596682 (+)	AGTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTAACAC GCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
310	Leu_AAG_chr 5:180614700- 180614782 (+)	AGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAG GCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCCCACC GCTGCCA
311	Val_AAC_chr 5:180615415- 180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCACGTTTCGCCTAACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAT
312	Pro_TGG_chr 5:180615853- 180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGC GAGAGGTCCCAGGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCCA
313	Thr_TGT_chr5 :180618686- 180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTA ACCAGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCTG

314	Ala_TGC_chr 5:180633867- 180633939 (+)	TGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCAT GTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
315	Lys_CTT_chr5 :180634754- 180634827 (+)	CGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTA ATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
316	Val_AAC_chr 5:180645269- 180645342 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTGCCTAACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAA
317	Lys_CTT_chr5 :180648978- 180649051 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAA TCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGCGT
318	Val_CAC_chr 5:180649394- 180649467 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAC
319	Met_CAT_chr 6:26286753- 26286825 (+)	CAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCATA ACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA
320	Ser_GCT_chr6 :26305717- 26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCT AATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTCGAATCCATC CTCGTCGC
321	Gln_TTG_chr 6:26311423- 26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTG
322	Gln_TTG_chr 6:26311974- 26312046 (-)	GGCCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTA
323	Ser_TGA_chr6 :26312823- 26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAA TCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCG ACTACGG
324	Met_CAT_chr 6:26313351- 26313423 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCATAA CCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTAT
325	Arg_TCG_chr	GGACCACGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGACTTCGG

	6:26323045- 26323118 (+)	ATCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTTA
326	Ser_AGA_chr 6:26327816- 26327898 (+)	TGTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAA ATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGCC GACTACG
327	Met_CAT_chr 6:26330528- 26330600 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCCATAA CCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTAG
328	Leu_CAG_chr 6:26521435- 26521518 (+)	CGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAG GTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TCCTGACA
329	Thr_AGT_chr 6:26533144- 26533218 (-)	GGTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCAGCGGGGCCTG
330	Arg_ACG_chr 6:26537725- 26537798 (+)	AGGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGG ATCAGAAGATTCCAGGTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
331	Val_CAC_chr 6:26538281- 26538354 (+)	GGTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCGCCTCACAC GCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
332	Ala_CGC_chr 6:26553730- 26553802 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCAT GTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
333	Ile_AAT_chr6: 26554349- 26554423 (+)	TGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAAT AACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
334	Pro_AGG_chr 6:26555497- 26555569 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGT GCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
335	Lys_CTT_chr6: 26556773- 26556846 (+)	AGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTA ATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
336	Tyr_GTA_chr 6:26569085-	TCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAG TTGGCTGTGTCCTTAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGA

	26569176 (+)	ATCCGGCTCGAAGGA
337	Ala_AGC_chr 6:26572091- 26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCAT GCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCGCATTCTCCAG
338	Met_CAT_chr 6:26766443- 26766516 (+)	CGCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCGCGTCAGTCTCATA ATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
339	Ile_TAT_chr6: 26988124- 26988218 (+)	TGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTACTTAT ATGGCAGTATGTGTGCGAGTGATGCCGAGGTTGTGAGT TCGAGCCTCACCTGGAGCA
340	His_GTG_chr 6:27125905- 27125977 (+)	TGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGC CGCAGCAACCTCGGTTCTGAATCCGAGTCACGGCA
341	Ile_AAT_chr6: 27144993- 27145067 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATA ACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCAC
342	Val_AAC_chr 6:27203287- 27203360 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTGCCTAACAC GCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCAGAAACA
343	Val_CAC_chr 6:27248048- 27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGCAGAAGCAA
344	Asp_GTC_chr 6:27447452- 27447524 (+)	TTCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCTGTCAC GCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAG
345	Ser_TGA_chr6 :27473606- 27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAA TCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGTCGG CTACGG
346	Gln_CTG_chr 6:27487307- 27487379 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGA ATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
347	Asp_GTC_chr 6:27551235- 27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGTCCCCGTCTGTCACG CGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAGA

348	Val_AAC_chr 6:27618706- 27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCGCCTAACACG CGAAAGGTCCCTGGATCAAACCAGGCGGAAACAA
349	Ile_AAT_chr6: 27655966- 27656040 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAAT AACGCCAAGGTTCGCGGGTTCGATCCCCGTAAGGCA
350	Gln_CTG_chr 6:27759134- 27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTCTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCCA
351	Gln_TTG_chr 6:27763639- 27763711 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTT
352	Ala_AGC_chr 6:28574932- 28575004 (+)	TGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCAT GTACGAGGTCCCGGGTTCATCCCCGGCACCTCCA
353	Ala_AGC_chr 6:28626013- 28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTAGCATG CATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCAG
354	Ala_CGC_chr 6:28697091- 28697163 (+)	AGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTCGCAT GTACGAGGCCCGGGTTCGACCCCCGGCTCCTCCA
355	Ala_AGC_chr 6:28806220- 28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG CACGAGGCCCGGGTTCATCCCCGGCACCTCCAT
356	Ala_AGC_chr 6:28831461- 28831533 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTAGCATG CACGAGGCCCGGGTTCATCCCCGGCACCTCCAG
357	Leu_CAA_chr 6:28863999- 28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAG CTAAGCTTCTCCGCGGTGGGGATTCTGGTCTCCAATG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACAC
358	Leu_CAA_chr 6:28908829- 28908934 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAA GCTTGGCTTCTCTCGTGTGAGGATTCTGGTCTCCAATGG AGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
359	Gln_CTG_chr	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAA

	6:28909377- 28909449 (-)	TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCTT
360	Leu_AAG_chr 6:28911398- 28911480 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGG CTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCG CTGCCAG
361	Met_CAT_chr 6:28912351- 28912424 (+)	TGCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTCTCATA ATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCA
362	Lys_TTT_chr6 :28918805- 28918878 (+)	AGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTA ATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG
363	Met_CAT_chr 6:28921041- 28921114 (-)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCCTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCAG
364	Glu_CTC_chr 6:28949975- 28950047 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCAC CGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
365	Leu_TAA_chr 6:144537683- 144537766 (+)	CACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAG ATCCAATGGACATATGTCCGCGTGGGTTCGAACCCAC TCCTGGTA
366	Pro_AGG_chr 7:128423503- 128423575 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGTG CGAGAGGTCCCGGGTCAAATCCCGGACGAGCCC
367	Arg_CCT_chr 7:139025445- 139025518 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCTCCTA AGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
368	Cys_GCA_chr 7:149388271- 149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCCC
369	Tyr_GTA_chr 8:67025601- 67025694 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAG CTACTTCCTCAGCAGGAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
370	Tyr_GTA_chr 8:67026222-	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAG GCGCGCGCCCGTGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAT

	67026311 (+)	TCCGGCTCGAAGGA
371	Ala_AGC_chr 8:67026423- 67026496 (+)	TGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCA TGCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCGCATCCTCCA
372	Ser_AGA_chr 8:96281884- 96281966 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAA TCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCG ACTACGG
373	Met_CAT_chr 8:124169469- 124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCGTGAGTTCGATCCTCACACGGGGCAC
374	Arg_TCT_chr 9:131102354- 131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAG CTGAGCCTAGTGTGGTCATTCAAAGGTTGTGGGTTCTGA GTCCCACCAGAGTCGA
375	Asn_GTT_chr 10:22518437- 22518511 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACGC
376	Ser_TGA_chr1 0:69524260- 69524342 (+)	GGCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTGAA ATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCGAACCCTGCT CGCTGCG
377	Val_TAC_chr 11:59318101- 59318174 (-)	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCTTTACACG CAGAAGGTCCTGGGTTTCGAGCCCCAGTGAACCAT
378	Val_TAC_chr 11:59318459- 59318532 (-)	GGTTCATAGTGTAGCGGTTATCACGTCTGCTTTACACG CAGAAGGTCCTGGGTTTCGAGCCCCAGTGAACCAC
379	Arg_TCT_chr 11:59318766- 59318852 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTA GATAGTTAGAGAAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCC CACCAGAGTCG
380	Leu_TAA_chr 11:59319227- 59319310 (+)	TACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAG ATCCAATGGATTATATCCGCGTGGGTTTCGAACCCAC TTCTGGTA
381	Lys_TTT_chr1 1:59323901- 59323974 (+)	GGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTA ATCTGAGGGTCCGGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG

382	Phe_GAA_chr 11:59324969- 59325042 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAG ATCTAAAGGTCCCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCAG
383	Lys_TTT_chr1 1:59327807- 59327880 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAA TCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCGG
384	Phe_GAA_chr 11:59333852- 59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAG ATCTAAAGGTCCCTGGTTCATCCCGGGTTTCGGCAG
385	Ser_GCT_chr1 1:66115590- 66115672 (+)	GGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCT AATCCATTGTGCTTTGCACGCGTGGGTTTCAATCCCATC CTCGTCG
386	Pro_TGG_chr 11:75946868- 75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGGTTTGGGTCC GAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCCC
387	Ser_CGA_chr 12:56584147- 56584229 (+)	AGTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAA ATCCAATGGGGTTTCCCCGCACAGGTTTCAATCCTGTTC GTGACG
388	Asp_GTC_chr 12:98897280- 98897352 (+)	CTCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTATCCCCGCCTGTCAC GCGGGAGACCGGGGTTCAATTCCCCGACGGGGAG
389	Trp_CCA_chr 12:98898029- 98898101 (+)	GGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGGTCTGACTCCAGA TCAGAAGGCTGCGTGTTTCAATCACGTCGGGGTCA
390	Ala_TGC_chr 12:125406300- 125406372 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATG TATGAGGCCCGGGTTCGATCCCGGCATCTCCAT
391	Phe_GAA_chr 12:125412388- 125412461 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAG ATCTAAAGGTCCCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCAC
392	Ala_TGC_chr 12:125424511- 125424583 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCAC GTATGAGGCCCGGGTTCATCCCGGCATCTCCA
393	Asn_GTT_chr	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA

	13:31248100-31248174 (-)	ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACGG
394	Glu_TTC_chr1 3:45492061-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCTTGGTTTTCCACCAGGCGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAAC
395	Thr_TGT_chr1 4:21081948-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGCTGGTCTTGTAACACCAGGGGTTCGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCTG
396	Leu_TAG_chr 14:21093528-21093610 (+)	TGGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTTCAATCCCACC ACTGCCA
397	Thr_TGT_chr1 4:21099318-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAACACCAGGGGTTCGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCTC
398	Pro_TGG_chr 14:21101164-21101236 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCC GGACGAGCCC
399	Tyr_GTA_chr 14:21131350-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGATTGTACAGACATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTGATTCCGGCTCGAAGGAA
400	Thr_TGT_chr1 4:21149848-21149921 (+)	AGGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTA AACCAGGGGTTCGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCT
401	Tyr_GTA_chr 14:21151431-21151520 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTACTTAATGTGTGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTGATTCCGGCTCGAAGGA
402	Pro_TGG_chr 14:21152174-21152246 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCC GGACGAGCCC
403	Lys_CTT_chr1 4:58706612-58706685 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAATCCCAGGGTTCGTTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGGCGC
404	Ile_AAT_chr1 4:102783428-	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA

	102783502 (+)	
405	Glu_TTC_chr1 5:26327380- 26327452 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTCCACC CAGGCGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAAT
406	Ser_GCT_chr1 5:40886022- 40886104 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTA ATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCATCC TCGTCTGA
407	His_GTG_chr 15:45490803- 45490875 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCC GCAGCAACCTCGGTTCGAATCCGAGTCACGGCAT
408	His_GTG_chr 15:45493348- 45493420 (+)	CGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGC CGCAGCAACCTCGGTTCGAATCCGAGTCACGGCA
409	Gln_CTG_chr 15:66161399- 66161471 (-)	GGTTCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAA TCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCTG
410	Lys_CTT_chr1 5:79152903- 79152976 (+)	TGCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTA ATCCCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
411	Arg_TCG_chr 15:89878303- 89878376 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGACTTCGG ATCAGAAGATTGCAGGTTCGAGTCCTGCCGCGGTCTG
412	Gly_CCC_chr 16:686735- 686806 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCCATT CTTGCGACCCGGGTTCGATTCCCGGGCGGGCGCAC
413	Arg_CCG_chr 16:3200674- 3200747 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGATTCCGG ATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCTG
414	Arg_CCT_chr 16:3202900- 3202973 (+)	CGCCCCGGTGGCCTAATGGATAAAGGCATTGGCCTCCTA AGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACCCGGGGTA
415	Lys_CTT_chr1 6:3207405- 3207478 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCCTTAA TCTCAGGGTTCGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGCGT

416	Thr_CGT_chr 16:14379749- 14379821 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAA ACCGAAGATCACGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
417	Leu_TAG_chr 16:22207031- 22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGG CTCCAGTCATTTTCGATGGCGTGGGTTTCGAATCCCACCG CTGCCAC
418	Leu_AAG_chr 16:22308460- 22308542 (+)	GGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAG GCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTTCGAATCCCACC GCTGCCA
419	Leu_CAG_chr 16:57333862- 57333945 (+)	AGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAG GTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCCAC TTCTGACA
420	Leu_CAG_chr 16:57334391- 57334474 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGG TCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCCCT TCTGACAG
421	Met_CAT_chr 16:87417627- 87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTCTCATAA TCTGAAGGTCGTGAGTTCGAGCCTCACACGGGGCAG
422	Leu_TAG_chr 17:8023631- 8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGG CTCCAGTCTCTTCGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCCACCG CTGCCAG
423	Arg_TCT_chr 17:8024242- 8024330 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTA GTGACGAATAGAGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAAT CCCACCAGAGTCG
424	Gly_GCC_chr 17:8029063- 8029134 (+)	CGCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCAC GCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCAATGCA
425	Ser_CGA_chr 17:8042198- 8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAA TCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGCTC ACAGCGT
426	Thr_AGT_chr 17:8042769- 8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAGCGGTGCCTG
427	Trp_CCA_chr	CGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCCAGA

	17:8089675- 8089747 (+)	TCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
428	Ser_GCT_chr1 7:8090183- 8090265 (+)	AGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCT AATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTTCGAATCCCATC CTCGTCG
429	Thr_AGT_chr 17:8090477- 8090551 (+)	CGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGT AAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAGCGGTGCCT
430	Trp_CCA_chr 17:8124186- 8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCCAGAT CAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCAA
431	Gly_TCC_chr 17:8124865- 8124937 (+)	AGCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCATAGCTGCCTTCCA AGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
432	Asp_GTC_chr 17:8125555- 8125627 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCTGTCACG CGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAGA
433	Pro_CGG_chr 17:8126150- 8126222 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGC GAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCCT
434	Thr_AGT_chr 17:8129552- 8129626 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTA AACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAGCGGTGCCTT
435	Ser_AGA_chr 17:8129927- 8130009 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAA TCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGCCG ACTACGT
436	Trp_CCA_chr 17:19411493- 19411565 (+)	TGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGTCTGACTCCAGA TCAGAAGGTTGCGTGTTC AAGTCACGTCGGGGTCA
437	Thr_CGT_chr 17:29877092- 29877164 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAA ACCGAAGATCGCGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
438	Cys_GCA_chr 17:37023897-	AGGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGA TCAAGAGGTCCCGGGTTC A AATCCGGGTGCCCCCT

	37023969 (+)	
439	Cys_GCA_chr 17:37025544- 37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCTC
440	Cys_GCA_chr 17:37309986- 37310058 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGAT CAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCTC
441	Gln_TTG_chr 17:47269889- 47269961 (+)	AGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGA ATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
442	Arg_CCG_chr 17:66016012- 66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATCAGCCTCCGGA GCTGGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGTTCGC
443	Arg_CCT_chr 17:73030000- 73030073 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTCCTA AGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGTA
444	Arg_CCT_chr 17:73030525- 73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTCCTAA GCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGTGT
445	Arg_TCG_chr 17:73031207- 73031280 (+)	AGACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGG ATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTTCG
446	Asn_GTT_chr 19:1383561- 1383635 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTA ACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGACG
447	Gly_TCC_chr 19:4724081- 4724153 (+)	GGCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGCTGCCTTCCA AGCAGTTGACCCGGGTTCGATTCCC GGCCAACGCA
448	Val_CAC_chr 19:4724646- 4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTCGCCTCACACG CGAAAGGTCCCCGGTTCGATCCC GGGCGGAAACAG
449	Thr_AGT_chr 19:33667962- 33668036 (+)	TGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGT AAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTGCCT

450	Ile_TAT_chr1 9:39902807- 39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTTACTTATA TGACAGTGCGAGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTC GATCCTCACCTGGAGCAC
451	Gly_GCC_chr 21:18827106- 18827177 (-)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACG CGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCCATGCAG

Не встречающаяся в природе модификация

TREM, коровий фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, например, модификацию, описанную в любой из таблиц 5-9. Не встречающуюся в природе модификацию можно выполнить в соответствии со способами, известными из уровня техники. Иллюстративные способы получения не встречающихся в природе модификаций представлены в примерах 4-7.

В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию, которую клетка, например, клетка человека, не производит на эндогенной тРНК.

В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию, которую клетка, например, клетка человека, может производить на эндогенной тРНК, но где такая модификация находится в местоположении, в котором она не встречается на нативной тРНК. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация находится в домене, линкере или плече, которое не содержит такую модификацию в природе. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация находится в положении в домене, линкере или плече, которое не содержит такую модификацию в природе. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация находится на нуклеотиде, который не содержит такую модификацию в природе. В варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация находится на нуклеотиде в положении в пределах домена, линкера или плеча, которое не имеет такую модификацию в природе.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 5, или их комбинацию.

Таблица 5. Иллюстративные не встречающиеся в природе модификации

Модификация	Модификация
7-дезааденозин	8-(амино)аденин
N1-метиладенозин	8-(галоген)аденин
N6,N6-(диметил)аденин	8-(гидроксил)аденин
N6-цис-гидроксиизопентениладенозин	8-(тиоалкил)аденин
тиоаденозин	8-(тиол)аденин
2-(амино)аденин	8-азидоаденозин
2-(аминопропил)аденин	азааденин
2-(метилтио)-N6-(изопентенил)аденин	дезааденин
2-(алкил)аденин	N6-(метил)аденин
2-(аминоалкил)аденин	N6-(изопентил)аденин
2-(аминопропил)аденин	7-деза-8-азааденозин
2-(галоген)аденин	7-метиладенин
2-(пропил)аденин	1-дезааденозин
2'-азидо-2'-дезоксияденозин	2'-фтор-N6-Bz-дезоксияденозин
2'-дезокси-2'-альфа-аминоаденозин	2'-OMe-2-аминоаденозин
2'-дезокси-2'-альфа-азидоаденозин	2'-O-метил-N6-Bz-дезоксияденозин
6-(алкил)аденин	2'-альфа-этиниладенозин
6-(метил)аденин	2-аминоаденин
6-(алкил)аденин	2-аминоаденозин
6-(метил)аденин	2-аминоаденозин
7-(деза)аденин	2'-альфа-трифторметиладенозин
8-(алкенил)аденин	2-азидоаденозин
8-(алкинил)аденин	2'-бета-этиниладенозин
8-(амино)аденин	2-бромаденозин
8-(тиоалкил)аденин	2'-бета-трифторметиладенозин
8-(алкенил)аденин	2-хлораденозин
8-(алкил)аденин	2'-дезокси-2',2'-дифтораденозин
8-(алкинил)аденин	2'-дезокси-2'-альфа-меркаптоаденозин

Модификация
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-тиометоксиаденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-аминоаденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-азидоаденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-бромаденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-хлораденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-фтораденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-йодаденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-меркаптоаденозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-тиометоксиаденозин
2-фтораденозин
2-йодаденозин
2-меркаптоаденозин
2-метоксиаденин
2-метилтиоаденин
2-трифторметиладенозин
3-деаза-3-бромаденозин
3-деаза-3-хлораденозин
3-деаза-3-фтораденозин
3-деаза-3-йодаденозин
3-деазааденозин
4'-азидоаденозин
4'-карбоциклический аденозин
4'-этиниладенозин
5'-гомоаденозин
8-азааденозин
8-бромаденозин
8-трифторметиладенозин
9-деазааденозин
2-аминопурин
7-деаза-2,6-диаминопурин
7-деаза-8-аза-2,6-диаминопурин

Модификация
7-деаза-8-аза-2-аминопурин
2,6-диаминопурин
7-деаза-8-азааденин, 7-деаза-2-аминопурин
4-метилцитидин
5-азацитидин
псевдоизоцитидин
пирролоцитидин
альфа-тиоцитидин
2-(тио)цитозин
2'-амино-2'-дезоксидезоксицитозин
2'-азидо-2'-дезоксидезоксицитозин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-аминоцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-азидоцитидин
3-(деаза)-5-(аза)цитозин
3-(метил)цитозин
3-(алкил)цитозин
3-(деаза)-5-(аза)цитозин
3-(метил)цитидин
4,2'-О-диметилцитидин
5-(галоген)цитозин
5-(метил)цитозин
5-(пропинил)цитозин
5-(трифторметил)цитозин
5-(алкил)цитозин
5-(алкинил)цитозин
5-(галоген)цитозин
5-(пропинил)цитозин
5-(трифторметил)цитозин
5-бромцитидин
5-йодцитидин
5-пропинилцитозин

Модификация
6-(азо)цитозин
6-азацитидин
азацитозин
деазацитозин
N4-(ацетил)цитозин
1-метил-1-дезапсевдоизоцитидин
1-метилпсевдоизоцитидин
2-метокси-5-метилцитидин
2-метоксицитидин
2-тио-5-метилцитидин
4-метокси-1-метилпсевдоизоцитидин
4-метоксипсевдоизоцитидин
4-тио-1-метил-1-деза- псевдоизоцитидин
4-тио-1-метилпсевдоизоцитидин
4-тиопсевдоизоцитидин
5-азазебуларин
5-метилзебуларин
пирролопсевдоизоцитидин
зебуларин
(E)-5-(2-бром-винил)цитидин
2,2'-ангидроцитидин
2'-фтор-N4-Bz-цитидин
2'-фтор-N4-ацетилцитидин
2'-O-метил-N4-ацетилцитидин
2'-O-метил-N4-Bz-цитидин
2'-a-этинилцитидин
2'-a-трифторметилцитидин
2'-b-этинилцитидин
2'-b-трифторметилцитидин
2'-дезоксидезокси-2',2'-дифторцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-меркаптоцитидин

Модификация
2'-дезоксидезокси-2'-альфа- тиометоксицитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-аминоцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-азидоцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-бромцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-хлорцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-фторцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-йодцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-меркаптоцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-тиометоксицитидин TP
2'-O-метил-5-(1-пропинил)цитидин
3'-этинилцитидин
4'-азидоцитидин
4'-карбоциклический цитидин
4'-этинилцитидин
5-(1-пропинил)ара-цитидин
5-(2-хлорфенил)-2-тиоцитидин
5-(4-аминофенил)-2-тиоцитидин
5-аминоаллилцитозин
5-цианоцитидин
5-этиниларацитидин
5-этинилцитидин
5'-гомоцитидин
5-метоксицитидин
5-трифторметилцитидин
N4-аминоцитидин
N4-бензоилцитидин
псевдоизоцитидин
6-тиогуанозин
7-дезагуанозин
8-оксогуанозин

Модификация
N1-метилгуанозин
альфа-тиогуанозин
2-(пропил)гуанин
2-(алкил)гуанин
2'-амино-2'-дезоксигуанозин
2'-азидо-2'-дезоксигуанозин
2'-дезоксидо-2'-альфа-аминогуанозин
2'-дезоксидо-2'-альфа-азидогуанозин
6-(метил)гуанин
6-(алкил)гуанин
6-(метил)гуанин
6-метилгуанозин
7-(алкил)гуанин
7-(деаза)гуанин
7-(метил)гуанин
7-(алкил)гуанин
7-(деаза)гуанин
7-(метил)гуанин
8-(алкил)гуанин
8-(алкинил)гуанин
8-(галоген)гуанин
8-(тиоалкил)гуанин
8-(алкенил)гуанин
8-(алкил)гуанин
8-(алкинил)гуанин
8-(амино)гуанин
8-(галоген)гуанин
8-(гидроксил)гуанин
8-(тиоалкил)гуанин
8-(тиол)гуанин
азагуанин
деазагуанин

Модификация
N-(метил)гуанин
N-(метил)гуанин
1-метил-6-тиогуанозин
6-метоксигуанозин
6-тио-7-деаза-8-азагуанозин
6-тио-7-деазагуанозин
6-тио-7-метилгуанозин
7-деаза-8-азагуанозин
7-метил-8-оксогуанозин
N2,N2-диметил-6-тиогуанозин
N2-метил-6-тиогуанозин
1-Me-гуанозин
2'-фтор-N2-изобутилгуанозин
2'-O-метил-N2-изобутилгуанозин
2'-альфа-этинилгуанозин
2'-альфа-трифторметилгуанозин
2'-бета-этинилгуанозин
2'-бета-трифторметилгуанозин
2'-дезоксидо-2',2'-дифторгуанозин
2'-дезоксидо-2'-альфа-меркаптогуанозин
2'-дезоксидо-2'-альфа-тиометоксигуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-аминогуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-азидогуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-бромгуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-хлоргуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-фторгуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-йодгуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-меркаптогуанозин
2'-дезоксидо-2'-бета-тиометоксигуанозин
4'-азидогуанозин
4'-карбоциклический гуанозин

Модификация
4'-этинилгуанозин
5'-гомогуанозин
8-бромгуанозин
9-дезагуанозин
N2-изобутилгуанозин
7-метилюозин
аллиламинотимидин
азатимидин
деазатимидин
дезокситимидин
5-пропилиурацил
альфа-тиоуридин
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-2-(тио)псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-2,4-(дитио)псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-4-(тио)псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-2(тио)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-2,4-(дитио)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-4-(тио)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)псевдоурацил

Модификация
1-замещенный 2-(тио)псевдоурацил
1-замещенный 2,4-(дитио)псевдоурацил
1-замещенный 4-(тио)псевдоурацил
1-замещенный псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-2-(тио)псевдоурацил
1-метил-3-(3-амино-3-карбоксыпропил)псевдоуридин
1-метил-3-(3-амино-3-карбоксыпропил)псевдоуридин
1-метил-псевдо-УТР
2-(тио)псевдоурацил
2'-дезоксуридин
2'-фторуридин
2-(тио)урацил
2,4-(дитио)псевдоурацил
2'-метил-, 2'-амино-, 2'-азидо-, 2'-фтор-гуанозин
2'-амино-2'-дезоксуридин
2'-азидо-2'-дезоксуридин
2'-азидодезоксуридин
2'-О-метилпсевдоуридин
2'-дезоксуридин
2'-фторуридин
2'-дезокси-2'-альфа-аминоуридин ТР
2'-дезокси-2'-альфа-азидоуридин ТР
2-метилпсевдоуридин
3-(3-амино-3-карбоксыпропил)урацил
4-(тио)псевдоурацил
4-(тио)псевдоурацил
4-(тио)урацил

Модификация
4-тиоурацил
5-(1,3-дiazол-1-алкил)урацил
5-(2-аминопропил)урацил
5-(аминоалкил)урацил
5-(диметиламиноалкил)урацил
5-(гуанидинийалкил)урацил
5-(метоксикарбонилметил)-2-(тио)урацил
5-(метоксикарбонилметил)урацил
5-(метил)-2-(тио)урацил
5-(метил)-2,4-(дитио)урацил
5-(метил)-4-(тио)урацил
5-(метиламинометил)-2-(тио)урацил
5-(метиламинометил)-2,4-(дитио)урацил
5-(метиламинометил)-4-(тио)урацил
5-(пропинил)урацил
5-(трифторметил)урацил
5-(2-аминопропил)урацил
5-(алкил)-2-(тио)псевдоурацил
5-(алкил)-2,4-(дитио)псевдоурацил
5-(алкил)-4-(тио)псевдоурацил
5-(алкил)псевдоурацил
5-(алкил)урацил
5-(алкинил)урацил
5-(аллиламино)урацил
5-(цианоалкил)урацил
5-(диалкиламиноалкил)урацил
5-(диметиламиноалкил)урацил
5-(гуанидинийалкил)урацил
5-(галоген)урацил
5-(1,3-дiazол-1-алкил)урацил

Модификация
5-(метокси)урацил
5-(метоксикарбонилметил)-2-(тио)урацил
5-(метоксикарбонилметил)урацил
5-(метил)-2-(тио)урацил
5-(метил)-2,4-(дитио)урацил
5-(метил)-4-(тио)урацил
5-(метил)-2-(тио)псевдоурацил
5-(метил)-2,4-(дитио)псевдоурацил
5-(метил)-4-(тио)псевдоурацил
5-(метил)псевдоурацил
5-(метиламинометил)-2-(тио)урацил
5-(метиламинометил)-2,4-(дитио)урацил
5-(метиламинометил)-4-(тио)урацил
5-(пропинил)урацил
5-(трифторметил)урацил
5-аминоаллилуридин
5-бромурин
5-йодурин
5-урацил
6-(азо)урацил
6-(азо)урацил
6-азаурин
аллиламиноурацил
азаурацил
деазаурацил
N3-(метил)урацил
псевдоурин-1-2-этановая кислота
псевдоурацил
4-тиопсевдоурин
1-карбоксиметилпсевдоурин

Модификация
1-метил-1-дезапсевдоуридин
1-пропинилуридин
1-тауринометил-1-метилуридин
1-тауринометил-4-тиоуридин
1-тауринометилпсевдоуридин
2-метокси-4-тиопсевдоуридин
2-тио-1-метил-1-дезапсевдоуридин
2-тио-1-метилпсевдоуридин
2-тио-5-азауридин
2-тиодигидропсевдоуридин
2-тиодигидроуридин
2-тиопсевдоуридин
4-метокси-2-тиопсевдоуридин
4-метоксипсевдоуридин
4-тио-1-метилпсевдоуридин
4-тиопсевдоуридин
5-азауридин
дигидропсевдоуридин
(±)1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(2R)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(2S)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(E)-5-(2-бромвинил)арауридин
(E)-5-(2-бромвинил)уридин
(Z)-5-(2-бромвинил)арауридин
(Z)-5-(2-бромвинил)уридин
1-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)псевдоуридин
1-(2,2-диэтоксиэтил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилбензил)псевдоуридин

Модификация
1-(2,4,6-триметилбензил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилфенил)псевдоуридин
1-(2-амино-2-карбоксиитил)псевдоуридин
1-(2-амино-этил)псевдоуридин
1-(2-гидроксиэтил)псевдоуридин
1-(2-метоксиэтил)псевдоуридин
1-(3,4-бис-трифторметоксибензил)псевдоуридин
1-(3,4-диметоксибензил)псевдоуридин
1-(3-амино-3-карбоксиипропил)псевдоуридин
1-(3-аминопропил)псевдоуридин
1-(3-циклопропилпроп-2-инил)псевдоуридин TP
1-(4-амино-4-карбоксиибутил)псевдоуридин
1-(4-аминобензил)псевдоуридин
1-(4-аминобутил)псевдоуридин
1-(4-аминофенил)псевдоуридин
1-(4-азидобензил)псевдоуридин
1-(4-бромбензил)псевдоуридин
1-(4-хлорбензил)псевдоуридин
1-(4-фторбензил)псевдоуридин
1-(4-йодбензил)псевдоуридин
1-(4-метансульфонилбензил)псевдоуридин
1-(4-метоксибензил)псевдоуридин
1-(4-метоксибензил)псевдоуридин
1-(4-метоксифенил)псевдоуридин
1-(4-метилбензил)псевдоуридин
1-(4-метилбензил)псевдоуридин

Модификация
1-(4-нитробензил)псевдоуридин
1-(4-нитробензил)псевдоуридин
1-(4-нитрофенил)псевдоуридин
1-(4-тиометоксибензил)псевдоуридин
1-(4-трифторметоксибензил)псевдоуридин
1-(4-трифторметилбензил)псевдоуридин
1-(5-аминопентил)псевдоуридин
1-(6-аминогексил)псевдоуридин
1,6-диметилпсевдоуридин
1-[3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)пропионил]псевдоуридин
1-{3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропионил}псевдоуридин
1-ацетилпсевдоуридин
1-алкил-6-(1-пропинил)псевдоуридин
1-алкил-6-(2-пропинил)псевдоуридин
1-алкил-6-аллилпсевдоуридин
1-алкил-6-этинилпсевдоуридин
1-алкил-6-гомоаллилпсевдоуридин
1-алкил-6-винилпсевдоуридин
1-аллилпсевдоуридин
1-аминометилпсевдоуридин
1-бензоилпсевдоуридин
1-бензилоксиметилпсевдоуридин
1-бензилпсевдоуридин
1-биотинил-PEG2-псевдоуридин
1-биотинилпсевдоуридин
1-бутилпсевдоуридин

Модификация
1-цианометилпсевдоуридин
1-циклобутилметилпсевдоуридин
1-циклобутилпсевдоуридин
1-циклогептилметилпсевдоуридин
1-циклогептилпсевдоуридин
1-циклогексилметилпсевдоуридин
1-циклогексилпсевдоуридин
1-циклооктилметилпсевдоуридин
1-циклооктилпсевдоуридин
1-циклопентилметилпсевдоуридин
1-циклопентилпсевдоуридин
1-циклопропилметилпсевдоуридин
1-циклопропилпсевдоуридин
1-этилпсевдоуридин
1-гексилпсевдоуридин
1-гомоаллилпсевдоуридин
1-гидроксиметилпсевдоуридин
1-изопропилпсевдоуридин
1-Me-2-тиопсевдоуридин
1-Me-4-тиопсевдоуридин
1-Me-альфа-тиопсевдоуридин
1-метансульфонилметилпсевдоуридин
1-метоксиметилпсевдоуридинуридин
1-метил-6-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
1-метил-6-(4-морфолино)псевдоуридин
1-метил-6-(4-тиоморфолино)псевдоуридин
L-метил-6-(замещенный фенил)псевдоуридин
1-метил-6-аминопсевдоуридин
1-метил-6-азидопсевдоуридин

Модификация
1-метил-6-бромпсевдоуридин
1-метил-6-бутилпсевдоуридин
1-метил-6-хлорпсевдоуридин
1-метил-6-цианопсевдоуридин
1-метил-6-диметиламинопсевдоуридин
1-метил-6-этоксипсевдоуридин
1-метил-6-этилкарбоксилатпсевдоуридин
1-метил-6-этилпсевдоуридин
1-метил-6-фторпсевдоуридин
1-метил-6-формилпсевдоуридин
1-метил-6-гидроксиаминопсевдоуридин
1-метил-6-гидроксипсевдоуридин
1-метил-6-йодпсевдоуридин
1-метил-6-изопропилпсевдоуридин
1-метил-6-метоксипсевдоуридин
1-метил-6-метиламинопсевдоуридин
1-метил-6-фенилпсевдоуридин
1-метил-6-пропилпсевдоуридин
1-метил-6-трет-бутилпсевдоуридин
1-метил-6-трифторметоксипсевдоуридин
1-метил-6-трифторметилпсевдоуридин
1-морфолинометилпсевдоуридин
1-пентилпсевдоуридинуридин
1-фенилпсевдоуридин
1-пивалоилпсевдоуридин
1-пропаргилпсевдоуридин
1-пропилпсевдоуридин
1-пропинилпсевдоуридин
1-п-толилпсевдоуридин
1-трет-бутилпсевдоуридин

Модификация
1-тиометоксиметилпсевдоуридин
1-тиоморфолинометилпсевдоуридин
1-трифторацетилпсевдоуридин
1-трифторметилпсевдоуридин
1-винилпсевдоуридин
2,2'-ангидроуридин
2'-бромдезоксинуридин
2'-F-5-метил-2'-дезоксинуридин
2'-OMe-5-Me-уридин
2'-OMe-псевдоуридин
2'-альфа-этинилуридин
2'-альфа-трифторметилуридин
2'-бета-этинилуридин
2'-бета-трифторметилуридин
2'-дезоксидезокси-2',2'-дифторуридин
2'-дезоксидезокси-2'-а-меркаптоуридин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-тиометоксинуридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-аминоуридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-азидоуридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-броминуридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-хлоруридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-фторуридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-йодинуридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-меркаптоуридин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-тиометоксинуридин
2-метокси-4-тиоуридин
2-метоксинуридин
2'-O-метил-5-(1-пропинил)уридин
3-алкилпсевдоуридин
4'-азидоуридин
4'-карбоциклический уридин
4'-этинилуридин

Модификация
5-(1-пропинил)арауридин
5-(2-фуранил)уридин
5-циануридин
5-диметиламиноуридин
5'-гомоуридин
5-йод-2'-фтордезоксиуридин
5-фенилэтилируридин
5-тридейтерометил-6-дейтероуридин
5-трифторметилуридин
5-виниларауридин
6-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
6-(4-морфолино)псевдоуридин
6-(4-тиоморфолино)псевдоуридин
6-(замещенный фенил)псевдоуридин
6-аминопсевдоуридин
6-азидопсевдоуридин
6-бромпсевдоуридин
6-бутилпсевдоуридин
6-хлорпсевдоуридин
6-цианопсевдоуридин
6-диметиламинопсевдоуридин
6-этоксипсевдоуридин
6-этилкарбоксилатпсевдоуридин
6-этилпсевдоуридин
6-фторпсевдоуридин
6-формилпсевдоуридин
6-гидроксиаминопсевдоуридин
6-гидроксипсевдоуридин
6-йодпсевдоуридин
6-изопропилпсевдоуридин
6-метоксипсевдоуридин
6-метиламинопсевдоуридин

Модификация
6-метилпсевдоуридин
6-фенилпсевдоуридин
6-фенилпсевдоуридин
6-пропилпсевдоуридин
6-трет-бутилпсевдоуридин
6-трифторметоксипсевдоуридин
6-трифторметилпсевдоуридин
альфа-тиопсевдоуридин
псевдоуридин-1-(4-метилбензолсульфоная кислота)
псевдоуридин-1-(4-метилбензойная кислота) TP
псевдоуридин 1-[3-(2-этокси)]пропионовая кислота
псевдоуридин 1-[3-{2-(2-[2-(2-этокси)этокси]этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-[3-{2-(2-[2-{2(2-этокси)этокси}этокси]этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-[3-{2-(2-[2-этокси]этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-[3-{2-(2-этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-метилфосфоная кислота
сложный диэтиловый эфир псевдоуридин TP 1-метилфосфоной кислоты
псевдоуридин-N1-3-пропионовая

Модификация
кислота
псевдоуридин-N1-4-бутановая кислота
псевдоуридин-N1-5-пентановая кислота
псевдоуридин-N1-6-гексановая кислота

Модификация
псевдоуридин-N1-7-гептановая кислота
псевдоуридин-N1-метил-п-бензойная кислота
псевдоуридин-N1-п-бензойная кислота

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат модификацию, представленную в таблице 6, или их комбинацию. Модификации, представленные в таблице 6, встречаются в природе в РНК и применяются в данном документе на синтетической TREM, коровом фрагменте TREM или фрагменте TREM в положении, которое не встречается в природе.

Таблица 6. Дополнительные иллюстративные модификации

Модификация
2-метилтио-N6-(цис-гидроксиизопентенил)аденозин
2-метилтио-N6-метиладенозин
2-метилтио-N6-треонилкарбамоиладенозин
N6-глицинилкарбамоиладенозин
N6-изопентениладенозин
N6-метиладенозин
N6-треонилкарбамоиладенозин
1,2'-O-диметиладенозин
1-метиладенозин
2'-O-метиладенозин
2'-O-рибозиладенозин (фосфат)
2-метиладенозин
2-метилтио-N6 изопентениладенозин
2-метилтио-N6-гидроксинорвалилкарбамоиладенозин
2'-O-метиладенозин
2'-O-рибозиладенозин (фосфат)

Модификация
изопентениладенозин
N6-(цис-гидроксиизопентенил)аденозин
N6,2'-O-диметиладенозин
N6,2'-O-диметиладенозин
N6,N6,2'-O-триметиладенозин
N6,N6-диметиладенозин
N6-ацетиладенозин
N6-гидроксинорвалилкарбамоиладенозин
N6-метил-N6-треонилкарбамоиладенозин
2-метиладенозин
2-метилтио-N6-изопентениладенозин
2-тиоцитидин
3-метилцитидин
5-формилцитидин
5-гидроксиметилцитидин
5-метилцитидин
N4-ацетилцитидин
2'-O-метилцитидин

Модификация
2'-О-метилцитидин
5,2'-О-диметилцитидин
5-формил-2'-О-метилцитидин
лизидин
N4,2'-О-диметилцитидин
N4-ацетил-2'-О-метилцитидин
N4-метилцитидин
N4,N4-диметил-2'-О-метилцитидин
7-метилгуанозин
N2,2'-О-диметилгуанозин
N2-метилгуанозин
виозин
1,2'-О-диметилгуанозин
1-метилгуанозин
2'-О-метилгуанозин
2'-О-рибозилгуанозин (фосфат)
2'-О-метилгуанозин
2'-О-рибозилгуанозин (фосфат)
7-аминометил-7-дезагуанозин
7-циано-7-дезагуанозин
археозин
метилвиозин
N2,7-диметилгуанозин
N2,N2,2'-О-триметилгуанозин
N2,N2,7-триметилгуанозин
N2,N2-диметилгуанозин
N2, 7,2'-О-триметилгуанозин
1-метилюридин
инозин
1,2'-О-диметилюридин
2'-О-метилюридин
2'-О-метилюридин

Модификация
эпоксиквеуозин
галактозилквеуозин
маннозилквеуозин
2'-О-метилуридин
2-тиоуридин
3-метилуридин
5-карбоксиметилуридин
5-гидроксиуридин
5-метилуридин
5-тауринометил-2-тиоуридин
5-тауринометилуридин
дигидроуридин
псевдоуридин
(3-(3-амино-3-карбоксыпропил)уридин
1-метил-3-(3-амино-5-карбоксыпропил)псевдоуридин
1-метилпсевдоуридин
1-метилпсевдоуридин
2'-О-метилуридин
2'-О-метилпсевдоуридин
2'-О-метилуридин
2-тио-2'-О-метилуридин
3-(3-амино-3-карбоксыпропил)уридин
3,2'-О-диметилуридин
3-метилпсевдоуридин
4-тиоуридин
5-(карбоксыгидроксиметил)уридин
сложный метиловый эфир 5-(карбоксыгидроксиметил)уридина
5,2'-О-диметилуридин
5,6-дигидроуридин
5-аминометил-2-тиоуридин

Модификация
5-карбамоилметил-2'-О-метилуридин
5-карбамоилметилуридин
5-карбоксихидроксиметилуридин
сложный метиловый эфир 5-карбоксихидроксиметилуридина
5-карбоксиметиламинометил-2'-О-метилуридин
5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин
5-карбоксиметиламинометил-2-тиоуридин
5-карбоксиметиламинометилуридин
5-карбоксиметиламинометилуридин
5-карбамоилметилуридин
5-метоксикарбонилметил-2'-О-метилуридин
5-метоксикарбонилметил-2-тиоуридин
5-метоксикарбонилметилуридин
5-метоксиуридин
5-метил-2-тиоуридин
5-метиламинометил-2-селеноуридин
5-метиламинометил-2-тиоуридин
5-метиламинометилуридин
5-метилдигидроуридин
5-оксиуксусная кислота-уридин
сложный метиловый эфир уридин-5-оксиуксусной кислоты
N1-метил-псевдоуридин

Модификация
уридин-5-оксиуксусная кислота
сложный метиловый эфир уридин-5-оксиуксусной кислоты
3-(3-амино-3-карбоксивпропил)уридин
5-(изо-пентениламинометил)-2-тиоуридин
5-(изо-пентениламинометил)-2'-О-метилуридин
5-(изо-пентениламинометил)уридин
вибутозин
гидроксивибутозин
изовиозин
пероксивибутозин
недомодифицированный гидроксивибутозин
4-деметилвиозин
алтриол

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 7, или их комбинацию.

Таблица 7. Дополнительные иллюстративные не встречающиеся в природе модификации

Модификация
2,6-(диамино)пурин
1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
1,3-(диаза)-2-(оксо)фентиазин-1-ил
1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
1,3,5-(триаза)-2,6-(диокса)нафталин
2-(амино)пурин
2,4,5-(триметил)фенил
2'-метил-, 2'-амино-, 2'-азидо-, 2'-фторцитидин
2'-метил-, 2'-амино-, 2'-азидо-, 2'-фтораденин
2'-метил-, 2'-амино-, 2'-азидо-, 2'-фторуридин
2'-амино-2'-дезоксирибоза
2-амино-6-хлорпурин
2-азаинозинил
2'-азидо-2'-дезоксирибоза
2'-фтор-2'-дезоксирибоза
2'-фтор-модифицированные основания
2'-О-метил-рибоза
2-оксо-7-аминопиридопиримидин-3-ил
2-оксопиридопиримидин-3-ил
2-пиридинон
3-нитропиррол
3-(метил)-7-(пропинил)изокарбостирлил
3-(метил)изокарбостирлил
4-(фтор)-6-(метил)бензимидазол
4-(метил)бензимидазол
4-(метил)индолил
4,6-(диметил)индолил
5-нитроиндол

Модификация
5-замещенные пиримидины
5-(метил)изокарбостирлил
5-нитроиндол
6-(аза)пиримидин
6-(азо)тимин
6-(метил)-7-(аза)индолил
6-хлорпурин
6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)фентиазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)фентиазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(аза)индолил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)фентиазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)фентиазин-1-ил

Модификация
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(пропинил)изокарбостирилил
7-(пропинил)изокарбостирилил, пропинил-7-(аза)индолил
7-дезаинозинил
7-замещенный 1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-замещенный 1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
9-(метил)имидазопиридинил
аминоиндолил
антраценил
бис-орто-(аминоалкилгидрокси)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
бис-орто-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
дифтортолил
гипоксантин
имидизопиридинил
инозинил
изокарбостирилил
изогуанозин
N2-замещенные пурины
N6-метил-2-аминопурин
N6-замещенные пурины
N-алкилированное производное
нафталенил
нитробензимидазолил
нитроимидазолил
нитроиндазолил

Модификация
нитропиразолил
нубуларин
Об-замещенные пурины
O-алкилированное производное
орто-(аминоалкилгидрокси)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
орто-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
оксоформицин TP
пара-(аминоалкилгидрокси)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
пара-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
пентаценил
фенантраценил
фенил
пропинил-7-(аза)индолил
пиренил
пиридопиримидин-3-ил
пиридопиримидин-3-ил, 2-оксо-7-аминопиридопиримидин-3-ил
пирролопиримидин-2-он-3-ил
пирролопиримидинил
пирролопиризинил
стилбензил
замещенные 1,2,4-триазолы
тетраценил
туберцидин
ксантин
ксантозин
2-тиозебуларин
5-аза-2-тиозебуларин

Модификация
7-деаза-2-аминопурин
пиридин-4-оновый рибонуклеозид
2-аминорибозид
формицин А
формицин В
пирролозин
2'-ОН-арааденозин

Модификация
2'-ОН-арацитидин
2'-ОН-арауридин
2'-ОН-арагуанозин
5-(2-карбометоксивинил)уридин
N6-(19-аминопентаоксанадецил)аденозин

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 8, или их комбинацию.

Таблица 8. Иллюстративные модификации остова

Модификация
3'-алкиленфосфонаты
3'-аминофосфорамидат
алкенсодержащие остовы
аминоалкилфосфорамидаты
сложные аминоалкилфосфотриэфиры
боранофосфаты
-CH ₂ -O-N(CH ₃)-CH ₂ -
-CH ₂ -N(CH ₃)-N(CH ₃)-CH ₂ -
-CH ₂ -NH-CH ₂ -
хиральные фосфонаты
хиральные фосфотиоаты
формацетильные и тиоформацетильные остовы
метилен (метилямино)
метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы
метилениминовые и метиленигидразиновые остовы
морфолиновые связи
-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -
олигонуклеозиды с гетероатомной

Модификация
межнуклеозидной связью
фосфинаты
фосфорамидаты
фосфодитиоаты
фосфотиоатные межнуклеозидные связи
фосфотиоаты
фосфотриэфиры
PNA
силоксановые остовы
сульфаматные остовы
сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы
сульфонатные и сульфонамидные остовы
тиоалкилфосфонаты
сложные тиоалкилфосфотриэфиры
тионофосфорамидаты
метилфосфонаты
фосфоноацетаты
фосфотиоат
затрудненная нуклеиновая кислота (CNA)

Модификация
2'-О-метил
2'-О-метоксиэтил (МОЕ)
2'-фтор
закрытая нуклеиновая кислота (LNA)
(S)-затрудненный этил (<i>cEt</i>)
фторгексит-нуклеиновая кислота (FHNA)
5'-фосфотиоат
фосфодиамидат-морфолино-олигомер (PMO)
трицикло-ДНК (tcDNA)
(S)-5'-С-метил
(E)-винилфосфонат
метилфосфонат
(S)-5'-С-метил с фосфатом
(R)-5'-С-метил с фосфатом
ДНК
(R)-5'-С-метил
GNA (гликолевая нуклеиновая кислота)
алкилфосфонаты
фосфотиоат
затрудненная нуклеиновая кислота (CNA)
2'-О-метил
2'-О-метоксиэтил (МОЕ)
2'-фтор
закрытая нуклеиновая кислота (LNA)
(S)-затрудненный этил (<i>cEt</i>)
фторгексит-нуклеиновая кислота (FHNA)
5'-фосфотиоат
фосфодиамидат-морфолино-олигомер

Модификация
(PMO)
трицикло-ДНК (tcDNA)
(S)-5'-С-метил
(E)-винилфосфонат
метилфосфонат
(S)-5'-С-метил с фосфатом
(R)-5'-С-метил с фосфатом
ДНК
(R)-5'-С-метил
GNA (гликолевая нуклеиновая кислота)
алкилфосфонаты

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 9, или их комбинацию.

Таблица 9. Иллюстративные не встречающиеся в природе модификации остова
Название синтетических модификаций остова

фосфотиоат
затрудненная нуклеиновая кислота (CNA)
2'-O'-метилирование
2'-O-метоксиэтилрибоза (МОЕ)
2'-фтор
закрытая нуклеиновая кислота (LNA)
(S)-затрудненный этил (*cEt*)
фторгексит-нуклеиновая кислота (FHNA)
5'-фосфотиоат
фосфодиамидат-морфолино-олигомер (PMO)
трицикло-ДНК (tcDNA)
(S)-5'-С-метил
(E)-винилфосфонат
метилфосфонат
(S)-5'-С-метил с фосфатом

Гибриды TREM, корового фрагмента TREM и фрагмента TREM

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, содержат дополнительный фрагмент, например, слитый фрагмент. В варианте осуществления слитый фрагмент можно применять для очистки, для изменения фолдинга TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM или в качестве нацеливающего фрагмента. В варианте осуществления слитый фрагмент может содержать метку, линкер, может быть расщепляемым или может включать сайт связывания фермента. В варианте осуществления слитый фрагмент может располагаться на N-конце TREM или на C-конце TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления слитый фрагмент может кодироваться той же или другой молекулой нуклеиновой кислоты, чем та, которая кодирует TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM.

Консенсусная последовательность TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит консенсусную последовательность, предусмотренную в данном документе.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит консенсусную последовательность формулы I zzz , где zzz обозначает любую из двадцати аминокислот, и формула I соответствует молекуле всех видов.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит консенсусную последовательность формулы II zzz , где zzz обозначает любую из двадцати аминокислот, и формула II соответствует молекуле млекопитающих.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит консенсусную последовательность формулы III zzz , где zzz обозначает любую из двадцати аминокислот, и формула III соответствует молекуле человека.

В варианте осуществления zzz обозначает любую из двадцати аминокислот: аланин, аргинин, аспарагин, аспарат, цистеин, глутамин, глутамат, глицин, гистидин, изолейцин, метионин, лейцин, лизин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин или валин.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, предусматривает свойство, выбранное из следующего:

a) в физиологических условиях остаток R_0 образует линкерную область, например, линкерную область 1;

b) в физиологических условиях остатки $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7$ и остатки $R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}$ образуют область стебля, например, область стебля AStD;

c) в физиологических условиях остатки R_8-R_9 образуют линкерную область, например, линкерную область 2;

d) в физиологических условиях остатки $-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}$ $R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}$ образуют область стебель-петля, например, область D-плеча;

e) в физиологических условиях остаток $-R_{29}$ образует линкерную область, например, линкерную область 3;

f) в физиологических условиях остатки $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ образуют область стебель-петля, например, область AC-плеча;

g) в физиологических условиях остаток $-[R_{47}]_x$ содержит переменную область, например, описанную в данном документе;

h) в физиологических условиях остатки $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ образуют область стебель-петля, например, область T-плеча; или

i) в физиологических условиях остаток R_{72} образует линкерную область, например, линкерную область 4.

Консенсусная последовательность аланиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ALA} (SEQ ID NO: 562),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$, где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Ala представляет собой: R_0 = отсутствует; R_{14} , R_{57} =независимо A или отсутствуют; R_{26} = A, C, G или отсутствует; R_5 , R_6 , R_{15} , R_{16} , R_{21} ,

R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₃₇, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₅₉, R₆₃, R₆₄, R₆₆, R₆₇= независимо N или отсутствуют; R₁₁, R₃₅, R₆₅= независимо A, C, U или отсутствуют; R₁, R₉, R₂₀, R₃₈, R₄₀, R₅₁, R₅₂, R₅₆= независимо A, G или отсутствуют; R₇, R₂₂, R₂₅, R₂₇, R₂₉, R₄₆, R₅₃, R₇₂= независимо A, G, U или отсутствуют; R₂₄, R₆₉= независимо A, U или отсутствуют; R₇₀, R₇₁= независимо C или отсутствуют; R₃, R₄= независимо C, G или отсутствуют; R₁₂, R₃₃, R₃₆, R₆₂, R₆₈= независимо C, G, U или отсутствуют; R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₉, R₅₅, R₆₀, R₆₁= независимо C, U или отсутствуют; R₁₀, R₁₉, R₂₃= независимо G или отсутствуют; R₂= G, U или отсутствуют; R₈, R₁₈, R₅₄= независимо U или отсутствуют; [R₄₇]_x=N или отсутствует; где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы П_{ALA} (SEQ ID NO: 563),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Ala представляет собой:

R₀, R₁₈= отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₅₇= независимо A или отсутствуют;

R₁₅, R₂₆, R₆₄= независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₆, R₃₁, R₅₀, R₅₉= независимо N или отсутствуют;

R₁₁, R₃₂, R₃₇, R₄₁, R₄₃, R₄₅, R₄₉, R₆₅, R₆₆= независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁, R₅, R₉, R₂₅, R₂₇, R₃₈, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₆= независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₂₂, R₂₉, R₄₂, R₄₄, R₅₃, R₆₃, R₇₂= независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆, R₃₅, R₆₉= независимо A, U или отсутствуют;

R₅₅, R₆₀, R₇₀, R₇₁= независимо C или отсутствуют;

R₃= C, G или отсутствуют;

R₁₂, R₃₆, R₄₈= независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₀, R₃₄, R₃₉, R₅₈, R₆₁, R₆₂, R₆₇, R₆₈= независимо C, U или отсутствуют;

R₄, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₃, R₅₂= независимо G или отсутствуют;

R₂, R₈, R₃₃= независимо G, U или отсутствуют;

R₂₁, R₅₄= независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{ALA} (SEQ ID NO: 564),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Ala представляет собой:

R₀, R₁₈= отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₁₅, R₂₆, R₆₄= независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₆, R₃₁, R₅₀= независимо N или отсутствуют;

R₁₁, R₃₂, R₃₇, R₄₁, R₄₃, R₄₅, R₄₉, R₆₅, R₆₆= независимо A, C, U или отсутствуют;

R₅, R₉, R₂₅, R₂₇, R₃₈, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₆= независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₂₂, R₂₉, R₄₂, R₄₄, R₅₃, R₆₃= независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆, R₃₅= независимо A, U или отсутствуют;

R₅₅, R₆₀, R₆₁, R₇₀, R₇₁= независимо C или отсутствуют;

R₁₂, R₄₈, R₅₉= независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₀, R₃₄, R₃₉, R₅₈, R₆₂, R₆₇, R₆₈= независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₃, R₅₂= независимо G или отсутствуют;

R₃₃, R₃₆= независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₂₁, R₅₄, R₆₉= независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1,

x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность аргининовой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ARG} (SEQ ID NO: 565),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Arg представляет собой:

R₅₇=A или отсутствует;

R₉,R₂₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₁,R₁₂,R₁₆,R₂₁,R₂₂,R₂₃,R₂₅,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₁,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀,R₇₁=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₄₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₉,R₂₀,R₂₄,R₄₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₄,R₁₅,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₈= A, U или отсутствуют;

R₃₈= C или отсутствует;

R₃₅,R₄₃,R₆₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂₈,R₅₅,R₅₉,R₆₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₀,R₁₀,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₃₉=независимо G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы II ARG (SEQ ID NO: 566),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Arg представляет собой:

R₁₈= отсутствует;

R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁= A, C или отсутствует;

R₃,R₇,R₃₄,R₅₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₅,R₆,R₁₂,R₂₆,R₃₂,R₃₇,R₄₄,R₅₈,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₄₉,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₁₅,R₁₉,R₂₅,R₂₇,R₄₀,R₄₅,R₄₆,R₅₆,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₄,R₂₉,R₆₃=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₆,R₂₁=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₈,R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₃₃,R₄₈=независимо C, G или отсутствуют;

R₄,R₉,R₁₁,R₄₃,R₆₂,R₆₄,R₆₉=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₃,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₅,R₅₅,R₆₀,R₆₅=независимо C, U или отсутствуют;

R₀,R₁₀,R₂₀,R₂₃,R₅₁,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₃₉,R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₇,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III ARG (SEQ ID NO: 567),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Arg представляет собой:

R₁₈= отсутствует;

R₁₅,R₂₁,R₂₄,R₄₁,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₃₄,R₄₄=независимо A, C или отсутствуют;

R₃,R₅,R₅₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₆,R₆₆,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₃₇,R₄₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₂₅,R₂₉,R₄₀,R₄₅,R₄₆,R₅₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₄,R₆₃,R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₆= A, U или отсутствует;

R₃₈,R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₇,R₁₁,R₁₂,R₂₆,R₄₈=независимо C, G или отсутствуют;

R₆₄,R₆₇,R₆₉=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₄,R₁₃,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₅,R₄₃,R₅₅,R₆₀,R₆₂,R₆₅,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₀,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₃,R₂₇,R₃₃,R₅₁,R₅₂,R₅₆,R₇₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₉,R₃₂,R₃₉,R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₇,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность аспарагиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ASN} (SEQ ID NO: 568),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Asn представляет собой:

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₄₁= A или отсутствует;

R_{14}, R_{48}, R_{56} = независимо А, С, G или отсутствуют;

$R_2, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{17}, R_{26}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{70}, R_{71}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{11}, R_{13}, R_{22}, R_{42}, R_{55}, R_{59}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_9, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{37}, R_{51}, R_{72}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_1, R_7, R_{25}, R_{69} = независимо А, G, U или отсутствуют;

R_{40}, R_{57} = независимо А, U или отсутствуют;

R_{60} = С или отсутствует;

R_{33} = С, G или отсутствует;

$R_{21}, R_{32}, R_{43}, R_{64}$ = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_3, R_{16}, R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{61}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{54} = G, U или отсутствует;

$R_8, R_{23}, R_{38}, R_{39}, R_{53}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{ASN} (SEQ ID NO: 569),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Asn представляет собой:

R_0, R_{18} = отсутствуют;

$R_{24}, R_{41}, R_{46}, R_{62}$ = независимо А или отсутствуют;

R_{59} = А, С или отсутствует;

R_{14}, R_{56}, R_{66} = независимо А, С, G или отсутствуют;

R_{17}, R_{29} = независимо N или отсутствуют;

$R_{11}, R_{26}, R_{42}, R_{55}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_1, R_9, R_{12}, R_{15}, R_{25}, R_{34}, R_{37}, R_{48}, R_{51}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}, R_{72}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R₄₄,R₄₅,R₅₈=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₇=независимо А, U или отсутствуют;

R₅,R₂₈,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₃₃,R₆₅=независимо С, G или отсутствуют;

R₂₁,R₄₃,R₇₁=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₃,R₆,R₁₃,R₂₂,R₃₂,R₃₅,R₃₆,R₆₁,R₆₃,R₆₄=независимо С, U или отсутствуют;

R₇,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₇,R₄₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₅₄= G, U или отсутствует;

R₂,R₄,R₈,R₁₆,R₂₃,R₃₀,R₃₁,R₃₈,R₃₉,R₅₀,R₅₃=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{ASN} (SEQ ID NO: 570),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Asn представляет собой:

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₂₄,R₄₀,R₄₁,R₄₆,R₆₂=независимо А или отсутствуют;

R₅₉= А, С или отсутствует;

R₁₄,R₅₆,R₆₆=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₁₁,R₂₆,R₄₂,R₅₅=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₁₂,R₁₅,R₃₄,R₃₇,R₄₈,R₅₁,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо А, G или отсутствуют;

R₄₄,R₄₅,R₅₈=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₅₇= А, U или отсутствует;

R₅,R₂₈,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₃₃,R₆₅=независимо С, G или отсутствуют;

R₁₇,R₂₁,R₂₉=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₃,R₆,R₁₃,R₂₂,R₃₂,R₃₅,R₃₆,R₄₃,R₆₁,R₆₃,R₆₄,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

$R_7, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{49}, R_{52}, R_{72}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{54} = G, U или отсутствует;

$R_2, R_4, R_8, R_{16}, R_{23}, R_{30}, R_{31}, R_{38}, R_{39}, R_{50}, R_{53}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность аспаратной TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ASP} (SEQ ID NO: 571),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Asp представляет собой:

R_0 = отсутствует;

R_{24}, R_{71} = независимо A, C или отсутствуют;

R_{33}, R_{46} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{16}, R_{22}, R_{26}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{44}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{13}, R_{21}, R_{34}, R_{41}, R_{57}, R_{65}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{10}, R_{14}, R_{15}, R_{20}, R_{27}, R_{37}, R_{40}, R_{51}, R_{56}, R_{72}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_7, R_{25}, R_{42} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{39} = C или отсутствует;

R_{50}, R_{62} = независимо C, G или отсутствуют;

$R_{30}, R_{43}, R_{45}, R_{55}, R_{70}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{11}, R_{17}, R_{18}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{59}, R_{60}, R_{61}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_{19}, R_{52} = независимо G или отсутствуют;

R_1 = G, U или отсутствует;

$R_{23}, R_{36}, R_{38}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-$

125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{ASP} (SEQ ID NO: 572),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Asp представляет собой:

R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₃=независимо отсутствуют;

R₉, R₄₀=независимо A или отсутствуют;

R₂₄, R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₆₇, R₆₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂, R₆, R₆₆=независимо N или отсутствуют;

R₅₇, R₆₃=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₄, R₂₇, R₃₃, R₃₇, R₄₄, R₄₆, R₅₁, R₅₆, R₆₄, R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₁₂, R₂₆, R₆₅=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₉, R₆₁, R₆₂=независимо C или отсутствуют;

R₃, R₃₁, R₄₅, R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₄, R₅, R₂₉, R₄₃, R₅₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₁, R₁₃, R₃₀, R₃₂, R₃₄, R₃₅, R₄₁, R₄₈, R₅₃, R₅₉, R₆₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₄₂, R₅₀, R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁, R₂₂, R₄₉, R₅₈, R₆₉=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₆, R₂₁, R₂₈, R₃₆, R₃₈, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60,

x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{ASP} (SEQ ID NO: 573),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Asp представляет собой:

R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₉, R₁₂, R₄₀, R₆₅, R₇₁=независимо A или отсутствуют;

R₂, R₂₄, R₅₇=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₁₄, R₂₇, R₄₆, R₅₁, R₅₆, R₆₄, R₆₇, R₆₈=независимо A, G или отсутствуют;

R₃, R₃₁, R₃₅, R₃₉, R₆₁, R₆₂=независимо C или отсутствуют;

R₆₆= C, G или отсутствует;

R₅, R₈, R₂₉, R₃₀, R₃₂, R₃₄, R₄₁, R₄₃, R₄₈, R₅₅, R₅₉, R₆₀, R₆₃=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₃, R₃₇, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₉, R₅₀, R₅₂, R₆₉, R₇₀, R₇₂=независимо G или отсутствуют;

R₂₂, R₅₈=независимо G, U или отсутствуют;

R₁, R₄, R₇, R₁₁, R₁₃, R₁₆, R₂₁, R₂₆, R₂₈, R₃₆, R₃₈, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность цистеиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{CYS} (SEQ ID NO: 574),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Cys представляет собой:

R₀ =отсутствует;
 R₁₄,R₃₉,R₅₇=независимо A или отсутствуют;
 R₄₁= A, C или отсутствует;
 R₁₀,R₁₅,R₂₇,R₃₃,R₆₂=независимо A, C, G или отсутствуют;
 R₃,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₄,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₆,
 R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;
 R₆₅= A, C, U или отсутствует;
 R₉,R₂₅,R₃₇,R₄₀,R₅₂,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;
 R₇,R₂₀,R₅₁=независимо A, G, U или отсутствуют;
 R₁₈,R₃₈,R₅₅=независимо C или отсутствуют;
 R₂= C, G или отсутствует;
 R₂₁,R₂₈,R₄₃,R₅₀=независимо C, G, U или отсутствуют;
 R₁₁,R₂₂,R₂₃,R₃₅,R₃₆,R₅₉,R₆₀,R₆₁,R₇₁,R₇₂=независимо C, U или отсутствуют;
 R₁,R₁₉=независимо G или отсутствуют;
 R₁₇= G, U или отсутствует;
 R₈,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;
 [R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II CYS (SEQ ID NO: 575),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
 R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
 R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
 R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Cys представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;
 R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₂₉,R₃₉,R₄₁,R₄₅,R₅₇=независимо A или отсутствуют;
 R₄₄= A, C или отсутствует;

R₂₇,R₆₂=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₁₆= А, С, G, U или отсутствует;

R₃₀,R₇₀=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₅,R₇,R₉,R₂₅,R₃₄,R₃₇,R₄₀,R₄₆,R₅₂,R₅₆,R₅₈,R₆₆=независимо А, G или отсутствуют;

R₂₀,R₅₁=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₅,R₃₈,R₄₃,R₅₅,R₆₉=независимо С или отсутствуют;

R₂,R₄,R₁₅=независимо С, G или отсутствуют;

R₁₃= С, G, U или отсутствует;

R₆,R₁₁,R₂₈,R₃₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₆₀,R₆₁,R₆₇,R₆₈,R₇₁,R₇₂=независимо С, U или отсутствуют;

R₁,R₃,R₁₀,R₁₉,R₃₃,R₆₃=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₁₇,R₂₁,R₆₄=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₂,R₂₂,R₃₁,R₃₂,R₄₂,R₅₃,R₅₄,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

R₅₉= U или отсутствует;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III C_{YS} (SEQ ID NO: 576),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для C_{ys} представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₂₉,R₃₄,R₃₉,R₄₁,R₄₅,R₅₇,R₅₈=независимо А или отсутствуют;

R₄₄,R₇₀=независимо А, С или отсутствуют;

R₆₂= А, С, G или отсутствует;

R₁₆= N или отсутствует;

R₅,R₇,R₉,R₂₀,R₄₀,R₄₆,R₅₁,R₅₂,R₅₆,R₆₆=независимо А, G или отсутствуют;

R₂₈,R₃₅,R₃₈,R₄₃,R₅₅,R₆₇,R₆₉=независимо С или отсутствуют;

R₄,R₁₅=независимо С, G или отсутствуют;

R₆,R₁₁,R₁₃,R₃₀,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₆₀,R₆₁,R₆₈,R₇₁,R₇₂=независимо С, U или отсутствуют;

R₁,R₂,R₃,R₁₀,R₁₉,R₂₅,R₂₇,R₃₃,R₃₇,R₆₃=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₂₁,R₆₄=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₂,R₁₇,R₂₂,R₃₁,R₃₂,R₃₆,R₄₂,R₅₃,R₅₄, R₅₉,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность глутаминовой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{GLN} (SEQ ID NO: 577),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Gln представляет собой:

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₉,R₂₆,R₂₇,R₃₃,R₅₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₁,R₂₂,R₂₅,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₄₁,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₇,R₂₃,R₄₃,R₆₅,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅,R₄₀,R₅₁,R₅₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₁,R₇,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₁,R₃₇,R₆₀,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂₈,R₃₅,R₅₅,R₅₉,R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₃₉= G, U или отсутствует;

R₈,R₃₆,R₃₈,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-

24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{GLN} (SEQ ID NO: 578),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Gln представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₁₇, R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₂₅, R₂₆, R₃₃, R₄₄, R₄₆, R₅₆, R₆₉=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄, R₅, R₁₂, R₂₂, R₂₉, R₃₀, R₄₈, R₄₉, R₆₃, R₆₇, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₃₁, R₄₃, R₆₂, R₆₅, R₇₀=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅, R₂₇, R₃₄, R₄₀, R₄₁, R₅₁, R₅₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₂, R₇, R₂₁, R₄₅, R₅₀, R₅₈, R₆₆, R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃, R₁₃, R₃₂, R₃₇, R₄₂, R₆₀, R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₆, R₁₁, R₂₈, R₃₅, R₅₅, R₅₉, R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₀, R₁₉, R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₁, R₁₆, R₃₉=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₃₆, R₃₈, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{GLN} (SEQ ID NO: 579),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Gln представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₄₁, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₁₇, R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₅, R₂₅, R₂₆, R₄₆, R₅₆, R₆₉=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄, R₂₂, R₂₉, R₃₀, R₄₈, R₄₉, R₆₃, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₄₃, R₆₂, R₆₅, R₇₀=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅, R₂₇, R₃₃, R₃₄, R₄₀, R₅₁, R₅₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₂, R₇, R₁₂, R₄₅, R₅₀, R₅₈, R₆₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₁= A, U или отсутствует;

R₃₂, R₄₄, R₆₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₃, R₁₃, R₃₇, R₄₂, R₆₄, R₆₇=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₆, R₁₁, R₂₈, R₃₅, R₅₅, R₅₉, R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₀, R₁₉, R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₁, R₂₁, R₃₉, R₇₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₆, R₃₆, R₃₈, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность глутаматной TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{GLU} (SEQ ID NO: 580),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-

R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Glu представляет собой:

R₀=отсутствует;

R₃₄,R₄₃,R₆₈,R₆₉=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₅,R₆,R₉,R₁₂,R₁₆,R₂₀,R₂₁,R₂₆,R₂₇,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₄₁,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₅₀,R₅₁,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₇₀,R₇₁=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₂₃,R₆₁=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₄,R₂₄,R₄₀,R₅₂,R₅₆=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₁₅,R₂₅,R₆₇,R₇₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₅₇=независимо А, U или отсутствуют;

R₃₉= С, G или отсутствует;

R₃,R₄,R₂₂,R₄₂,R₄₉,R₅₅,R₆₂=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₈,R₂₈,R₃₅,R₃₇,R₅₃,R₅₉,R₆₀=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₈,R₃₆,R₃₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{GLU} (SEQ ID NO: 581),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Glu представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₇,R₄₀=независимо А или отсутствуют;

R₂₆,R₂₇,R₃₄,R₄₃,R₆₈,R₆₉,R₇₁=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₅,R₁₂,R₂₁,R₃₁,R₃₃,R₄₁,R₄₅,R₄₈,R₅₁,R₅₈,R₆₆,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₄₄,R₆₁=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₉,R₁₄,R₂₄,R₂₅,R₅₂,R₅₆,R₆₃=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₁₅,R₄₆,R₅₀,R₆₇,R₇₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₂₉,R₅₇=независимо А, U или отсутствуют;

R₆₀= С или отсутствует;

R₃₉= С, G или отсутствует;

R₃,R₆,R₂₀,R₃₀,R₃₂,R₄₂,R₅₅,R₆₂,R₆₅=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₄,R₈,R₁₆,R₂₈,R₃₅,R₃₇,R₄₉,R₅₃,R₅₉=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉=независимо G или отсутствуют;

R₂₂,R₆₄=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₃,R₃₆,R₃₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{GLU} (SEQ ID NO: 582),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Glu представляет собой:

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₇,R₄₀,R₇₁=независимо А или отсутствуют;

R₄₄= А, С или отсутствует;

R₄₃= А, С, G или отсутствует;

R₁,R₃₁,R₃₃,R₄₅,R₅₁,R₆₆=независимо N или отсутствуют;

R₂₁,R₄₁=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₇,R₂₄,R₂₅,R₅₀,R₅₂,R₅₆,R₆₃,R₆₈,R₇₀=независимо А, G или отсутствуют;

R₅,R₄₆=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₂₉,R₅₇,R₆₇,R₇₂=независимо А, U или отсутствуют;

R₂,R₃₉,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₃,R₁₂,R₂₀,R₂₆,R₃₄,R₆₉=независимо С, G или отсутствуют;

R₆,R₃₀,R₄₂,R₄₈,R₆₅=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₄,R₁₆,R₂₈,R₃₅,R₃₇,R₄₉,R₅₃,R₅₅,R₅₈,R₆₁,R₆₂=независимо С, U или отсутствуют;

R₉,R₁₀,R₁₉,R₆₄=независимо G или отсутствуют;

R₁₅,R₂₂,R₃₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₁,R₁₃,R₃₆,R₃₈,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность глициновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{GLY} (SEQ ID NO: 583),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Gly представляет собой:

R₀=отсутствует;

R₂₄= A или отсутствует;

R₃,R₉,R₄₀,R₅₀,R₅₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₂,R₁₆,R₂₁,R₂₂,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₄₁,R₄₂,R₄₃,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₅₉= A, C, U или отсутствует;

R₁,R₁₀,R₁₄,R₁₅,R₂₇,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₀,R₂₅=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₇,R₇₂=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₈,R₃₉,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₅₂= C, G или отсутствует;

R₂,R₁₉,R₃₇,R₅₄,R₅₅,R₆₁,R₆₂,R₆₉,R₇₀=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₃,R₁₇,R₂₈,R₃₅,R₃₆,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₂₃,R₅₃=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{GLY} (SEQ ID NO: 584),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Gly представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₂₄, R₂₇, R₄₀, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₂₆= A, C или отсутствует;

R₃, R₇, R₆₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₅, R₃₀, R₄₁, R₄₂, R₄₄, R₄₉, R₆₇=независимо A, C, G, U или отсутствуют;

R₃₁, R₃₂, R₃₄=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₃₃, R₅₀, R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₂, R₁₆, R₂₂, R₂₅, R₂₉, R₄₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₇= A, U или отсутствует;

R₁₇, R₃₈, R₃₉, R₆₀, R₆₁, R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₆, R₅₂, R₆₄, R₆₆=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₄, R₃₇, R₄₈, R₅₅, R₆₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₃, R₃₅, R₄₃, R₆₂, R₆₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₁₉, R₂₀, R₅₁, R₇₀=независимо G или отсутствуют;

R₂₁, R₄₅, R₆₃=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₁, R₂₈, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₈, R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1,

x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{GLY} (SEQ ID NO: 585),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Gly представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₂₄, R₂₇, R₄₀, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₂₆= A, C или отсутствует;

R₃, R₇, R₄₉, R₆₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₅, R₃₀, R₄₁, R₄₄, R₆₇=независимо N или отсутствуют;

R₃₁, R₃₂, R₃₄=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₃₃, R₅₀, R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₂, R₂₅, R₂₉, R₄₂, R₄₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₆, R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₇, R₃₈, R₃₉, R₆₀, R₆₁, R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₆, R₅₂, R₆₄, R₆₆=независимо C, G или отсутствуют;

R₃₇, R₄₈, R₆₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂, R₄, R₁₃, R₃₅, R₄₃, R₅₅, R₆₂, R₆₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₁₉, R₂₀, R₅₁, R₇₀=независимо G или отсутствуют;

R₂₁, R₂₂, R₄₅, R₆₃=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₁, R₂₈, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₈, R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность гистидиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{HIS} (SEQ ID NO: 586),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для His представляет собой:

R₂₃=отсутствует;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₇₂= A, C или отсутствует;

R₉,R₂₇,R₄₃,R₄₈,R₆₉=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₃,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₂₅,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₄,R₄₂,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₂₁,R₄₁,R₄₄,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₁,R₅₆,R₇₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₃₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₁₁,R₁₆,R₃₃,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂,R₁₇,R₂₂,R₂₈,R₃₅,R₅₃,R₅₉,R₆₁,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₃₇,R₃₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₀= G, U или отсутствует;

R₈,R₁₈,R₃₆,R₃₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{HIS} (SEQ ID NO: 587),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-

$R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$,

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для His представляет собой:

$R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ =отсутствуют;

$R_7, R_{12}, R_{14}, R_{24}, R_{27}, R_{45}, R_{57}, R_{58}, R_{63}, R_{67}, R_{72}$ =независимо A или отсутствуют;

R_3 = A, C, U или отсутствует;

$R_4, R_{43}, R_{56}, R_{70}$ =независимо A, G или отсутствуют;

R_{49} = A, U или отсутствует;

$R_2, R_{28}, R_{30}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{55}, R_{60}, R_{66}, R_{71}$ =независимо C или отсутствуют;

R_{25} = C, G или отсутствует;

R_9 = C, G, U или отсутствует;

$R_8, R_{13}, R_{26}, R_{33}, R_{35}, R_{50}, R_{53}, R_{61}, R_{68}$ =независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_6, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{39}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{69}$ =независимо G или отсутствуют;

R_{16} = G, U или отсутствует;

$R_5, R_{11}, R_{21}, R_{22}, R_{29}, R_{31}, R_{36}, R_{38}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ =независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ =N или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{HIS} (SEQ ID NO: 588),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для His представляет собой:

$R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ =отсутствуют;

$R_7, R_{12}, R_{14}, R_{24}, R_{27}, R_{45}, R_{57}, R_{58}, R_{63}, R_{67}, R_{72}$ =независимо A или отсутствуют;

R_3 = A, C или отсутствует;

$R_4, R_{43}, R_{56}, R_{70}$ =независимо A, G или отсутствуют;

R_{49} = A, U или отсутствует;

$R_2, R_{28}, R_{30}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{55}, R_{60}, R_{66}, R_{71}$ = независимо С или отсутствуют;

$R_8, R_9, R_{26}, R_{33}, R_{35}, R_{50}, R_{61}, R_{68}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_1, R_6, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{39}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{69}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_5, R_{11}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{29}, R_{31}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность изолейциновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ILE} (SEQ ID NO: 589),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Ile представляет собой:

R_{23} = отсутствует;

$R_{38}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;

R_1, R_{26} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_0, R_3, R_4, R_6, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{59}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{22}, R_{61}, R_{65} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{40}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{25}, R_{29}, R_{51}, R_{56}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{18}, R_{54} = независимо A, U или отсутствуют;

R_{60} = C или отсутствует;

R_2, R_{52}, R_{70} = независимо C, G или отсутствуют;

$R_5, R_{12}, R_{21}, R_{30}, R_{33}, R_{71}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{55}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_{10}, R_{19}, R_{20} = независимо G или отсутствуют;

R_8, R_{36}, R_{39} = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x=N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{ЛЕ} (SEQ ID NO: 590),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для II_е представляет собой:

R_0, R_{18}, R_{23} =отсутствуют;

$R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ =независимо A или отсутствуют;

R_{26}, R_{65} =независимо A, C или отсутствуют;

R_{58}, R_{59}, R_{67} =независимо N или отсутствуют;

R_{22} = A, C, U или отсутствует;

$R_6, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{29}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{48}, R_{50}, R_{51}, R_{63}, R_{69}$ =независимо A, G или отсутствуют;

R_{37}, R_{56} =независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{54} = A, U или отсутствует;

$R_{28}, R_{35}, R_{60}, R_{62}, R_{71}$ =независимо C или отсутствуют;

R_2, R_{52}, R_{70} =независимо C, G или отсутствуют;

R_5 = C, G, U или отсутствует;

$R_3, R_4, R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{61}, R_{64}, R_{66}$ =независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{31}, R_{68}$ =независимо G или отсутствуют;

R_7, R_{12}, R_{32} =независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39}$ =независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x=N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-$

271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{IE} (SEQ ID NO: 591),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Pe представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₈, R₄₀, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₂₆, R₆₅=независимо A, C или отсутствуют;

R₂₂, R₅₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₆, R₉, R₁₅, R₃₄, R₄₃, R₄₆, R₅₁, R₅₆, R₆₃, R₆₉=независимо A, G или отсутствуют;

R₃₇= A, G, U или отсутствует;

R₁₃, R₂₈, R₃₅, R₄₄, R₅₅, R₆₀, R₆₂, R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₂, R₅, R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₅₈, R₆₇=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃, R₄, R₁₁, R₁₇, R₂₁, R₃₀, R₄₂, R₄₅, R₄₉, R₅₃, R₆₁, R₆₄, R₆₆=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₂₇, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₄₈, R₅₀, R₅₂, R₆₈=независимо G или отсутствуют;

R₇, R₁₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₆, R₃₃, R₃₆, R₃₉, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность метиониновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы I_{МЕТ} (SEQ ID NO: 592),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Met представляет собой:

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₃₈,R₄₀,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₀= A, C или отсутствует;

R₃₃,R₄₈,R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁,R₃,R₄,R₅,R₆,R₁₁,R₁₂,R₁₆,R₁₇,R₂₁,R₂₂,R₂₆,R₂₇,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₁=независимо N или отсутствуют;

R₁₈,R₃₅,R₄₁,R₅₉,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₅₁=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₄,R₂₅,R₃₄,R₅₃,R₅₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₇₂= A, U или отсутствует;

R₃₇= C или отсутствует;

R₁₀,R₅₅=независимо C, G или отсутствуют;

R₂,R₁₃,R₂₈,R₄₃,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉,R₂₀,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{МЕТ} (SEQ ID NO: 593),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Met представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₃₈,R₄₀,R₄₁,R₅₇,R₇₂=независимо А или отсутствуют;

R₅₉,R₆₀,R₆₂,R₆₅=независимо А, С или отсутствуют;

R₆,R₄₅,R₆₇=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄= N или отсутствует;

R₂₁,R₄₂=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₂₇,R₂₉,R₃₂,R₄₆,R₅₁=независимо А, G или отсутствуют;

R₁₇,R₄₉,R₅₃,R₅₆,R₅₈=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₆₃=A, U или отсутствует;

R₃,R₁₃,R₃₇=независимо С или отсутствуют;

R₄₈,R₅₅,R₆₄,R₇₀=независимо С, G или отсутствуют;

R₂,R₅,R₆₆,R₆₈=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₆,R₂₆,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₅,R₃₆,R₄₃,R₄₄,R₆₁,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₂,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₃₃,R₅₂,R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₇,R₃₄,R₅₀=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{MET} (SEQ ID NO: 594),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Met представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₃₈,R₄₀,R₄₁,R₅₇,R₇₂=независимо А или отсутствуют;

R₅₉,R₆₂,R₆₅=независимо А, С или отсутствуют;

R_6, R_{67} = независимо A, C, G или отсутствуют;
 R_4, R_{21} = независимо A, C, U или отсутствуют;
 $R_1, R_9, R_{27}, R_{29}, R_{32}, R_{45}, R_{46}, R_{51}$ = независимо A, G или отсутствуют;
 R_{17}, R_{56}, R_{58} = независимо A, G, U или отсутствуют;
 R_{49}, R_{53}, R_{63} = независимо A, U или отсутствуют;
 $R_3, R_{13}, R_{26}, R_{37}, R_{43}, R_{60}$ = независимо C или отсутствуют;
 $R_2, R_{48}, R_{55}, R_{64}, R_{70}$ = независимо C, G или отсутствуют;
 R_5, R_{66} = независимо C, G, U или отсутствуют;
 $R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{35}, R_{36}, R_{42}, R_{44}, R_{61}, R_{71}$ = независимо C, U или отсутствуют;
 $R_{10}, R_{12}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{33}, R_{52}, R_{69}$ = независимо G или отсутствуют;
 $R_7, R_{34}, R_{50}, R_{68}$ = независимо G, U или отсутствуют;
 R_8, R_{39}, R_{54} = независимо U или отсутствуют;
 $[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность лейциновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{LEU} (SEQ ID NO: 595),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Leu представляет собой:

R_0 = отсутствует;
 R_{38}, R_{57} = независимо A или отсутствуют;
 R_{60} = A, C или отсутствует;
 $R_1, R_{13}, R_{27}, R_{48}, R_{51}, R_{56}$ = независимо A, C, G или отсутствуют;
 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{16}, R_{23}, R_{26}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;
 $R_{17}, R_{18}, R_{21}, R_{22}, R_{25}, R_{35}, R_{55}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;
 $R_{14}, R_{15}, R_{39}, R_{72}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R₂₄,R₄₀=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₅₂,R₆₁,R₆₄,R₇₁=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₅₃,R₅₉=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₂₀= G, U или отсутствует;

R₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{LEU} (SEQ ID NO: 596),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Leu представляет собой:

R₀ =отсутствует;

R₃₈,R₅₇,R₇₂=независимо А или отсутствуют;

R₆₀= А, С или отсутствует;

R₄,R₅,R₄₈,R₅₀,R₅₆,R₆₉=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₆,R₃₃,R₄₁,R₄₃,R₄₆,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₆,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₁,R₁₂,R₁₇,R₂₁,R₂₂,R₂₈,R₃₁,R₃₇,R₄₄,R₅₅=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₁₄,R₁₅,R₂₄,R₂₇,R₃₄,R₃₉=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₂₉,R₃₂,R₄₀,R₄₅=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₂₅= А, U или отсутствует;

R₁₃= С, G или отсутствует;

R₂,R₃,R₁₆,R₂₆,R₃₀,R₅₂,R₆₂,R₆₄,R₆₅,R₆₇,R₆₈=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₈,R₃₅,R₄₂,R₅₃,R₅₉,R₆₁,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₉,R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₁₀,R₂₀=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₂₃,R₃₆,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x=N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{LEU} (SEQ ID NO: 597),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Leu представляет собой:

R_0 =отсутствует;

R_{38}, R_{57}, R_{72} =независимо A или отсутствуют;

R_{60} = A, C или отсутствует;

$R_4, R_5, R_{48}, R_{50}, R_{56}, R_{58}, R_{69}$ =независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_6, R_{33}, R_{43}, R_{46}, R_{49}, R_{63}, R_{66}, R_{70}$ =независимо N или отсутствуют;

$R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{28}, R_{31}, R_{37}, R_{41}, R_{44}, R_{55}$ =независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_1, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{39}$ =независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{29}, R_{32}, R_{40}, R_{45}$ =независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{25} = A, U или отсутствует;

R_{13} = C, G или отсутствует;

$R_2, R_3, R_{16}, R_{30}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{67}, R_{68}$ =независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{18}, R_{35}, R_{42}, R_{53}, R_{59}, R_{61}, R_{65}, R_{71}$ =независимо C, U или отсутствуют;

R_{19}, R_{51} =независимо G или отсутствуют;

R_{10}, R_{20}, R_{26} =независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{23}, R_{36}, R_{54}$ =независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x=N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1,$

x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность лизиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{LYS} (SEQ ID NO: 598),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Lys представляет собой:

R₀ =отсутствует;

R₁₄= A или отсутствует;

R₄₀,R₄₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₃₄,R₄₃,R₅₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₁,R₁₂,R₁₆,R₂₁,R₂₆,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₅₉,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₂₇,R₅₂,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₄,R₂₉,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₈,R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₀,R₃₃=независимо C, G или отсутствуют;

R₄₂,R₆₁,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂₈,R₃₅,R₃₆,R₃₇,R₅₃,R₅₅,R₆₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₈,R₂₂,R₂₃,R₃₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы II_{LYS} (SEQ ID NO: 599),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Lys представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄= A или отсутствует;

R₄₀,R₄₁,R₄₃=независимо A, C или отсутствуют;

R₃,R₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁,R₆,R₁₁,R₃₁,R₄₅,R₄₈,R₄₉,R₆₃,R₆₅,R₆₆,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₂,R₁₂,R₁₃,R₁₇,R₄₄,R₆₇,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₂₇,R₃₄,R₅₀,R₅₂,R₅₆,R₇₀,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₅,R₂₄,R₂₆,R₂₉,R₃₂,R₄₆,R₆₉=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₇= A, U или отсутствует;

R₁₀,R₆₁=независимо C, G или отсутствуют;

R₄,R₁₆,R₂₁,R₃₀,R₅₈,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂₈,R₃₅,R₃₆,R₃₇,R₄₂,R₅₃,R₅₅,R₅₉,R₆₀,R₆₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₃₃,R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₈=G, U или отсутствует;

R₂₂,R₃₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{LYS} (SEQ ID NO: 600),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной

последовательности молекулы для Lys представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;
 R₉,R₁₄,R₃₄,R₄₁=независимо А или отсутствуют;
 R₄₀= А, С или отсутствует;
 R₁,R₃,R₇,R₃₁=независимо А, С, G или отсутствуют;
 R₄₈,R₆₅,R₆₈=независимо N или отсутствуют;
 R₂,R₁₃,R₁₇,R₄₄,R₆₃,R₆₆=независимо А, С, U или отсутствуют;
 R₅,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₂₇,R₂₉,R₅₀,R₅₂,R₅₆,R₇₀,R₇₂=независимо А, G или отсутствуют;
 R₆,R₂₄,R₃₂,R₄₉=независимо А, G, U или отсутствуют;
 R₁₂,R₂₆,R₄₆,R₅₇=независимо А, U или отсутствуют;
 R₁₁,R₂₈,R₃₅,R₄₃=независимо С или отсутствуют;
 R₁₀,R₄₅,R₆₁=независимо С, G или отсутствуют;
 R₄,R₂₁,R₆₄=независимо С, G, U или отсутствуют;
 R₃₇,R₅₃,R₅₅,R₅₉,R₆₀,R₆₂,R₆₇,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;
 R₃₃,R₅₁=независимо G или отсутствуют;
 R₈,R₃₀,R₅₈,R₆₉=независимо G, U или отсутствуют;
 R₁₆,R₂₂,R₃₆,R₃₈,R₃₉,R₄₂,R₅₄=независимо U или отсутствуют;
 [R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность фенилаланиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{PHE} (SEQ ID NO: 601),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
 R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
 R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
 R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Phe представляет собой:

R₀,R₂₃=отсутствуют;
 R₉,R₁₄,R₃₈,R₃₉,R₅₇,R₇₂=независимо А или отсутствуют;
 R₇₁= А, С или отсутствует;

R_{41}, R_{70} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_4, R_5, R_6, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{16}, R_{61}, R_{65} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_{15}, R_{26}, R_{27}, R_{29}, R_{40}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_7, R_{51} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{22}, R_{24} = независимо A, U или отсутствуют;

R_{55}, R_{60} = независимо C или отсутствуют;

$R_2, R_3, R_{21}, R_{33}, R_{43}, R_{50}, R_{64}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{59}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{37}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_1 = G, U или отсутствует;

$R_8, R_{18}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II PHE (SEQ ID NO: 602),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Phe представляет собой:

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{39}, R_{57}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{46}, R_{71} = независимо A, C или отсутствуют;

R_4, R_{70} = независимо A, C, G или отсутствуют;

R_{45} = A, C, U или отсутствует;

$R_6, R_7, R_{15}, R_{26}, R_{27}, R_{32}, R_{34}, R_{40}, R_{41}, R_{56}, R_{69}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_{29} = A, G, U или отсутствует;

R_5, R_9, R_{67} = независимо A, U или отсутствуют;

R₃₅,R₄₉,R₅₅,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₂₁,R₄₃,R₆₂=независимо С, G или отсутствуют;

R₂,R₃₃,R₆₈=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₁,R₁₂,R₁₃,R₂₈,R₃₀,R₃₆,R₄₂,R₄₄,R₄₈,R₅₈,R₅₉,R₆₁,R₆₆=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₃₇,R₅₁,R₅₂,R₆₃,R₆₄=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₃₁,R₅₀=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₆,R₁₇,R₂₂,R₅₃,R₅₄,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{PHE} (SEQ ID NO: 603),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Phe представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствует;

R₅,R₇,R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₃₂,R₃₄,R₃₈,R₃₉,R₄₁,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₄₆= A, C или отсутствует;

R₇₀= A, C, G или отсутствует;

R₄,R₆,R₁₅,R₅₆,R₆₉=независимо A, G или отсутствуют;

R₉,R₄₅=независимо A, U или отсутствуют;

R₂,R₁₁,R₁₃,R₃₅,R₄₃,R₄₉,R₅₅,R₆₀,R₆₈,R₇₁=независимо С или отсутствуют;

R₃₃= C, G или отсутствует;

R₃,R₂₈,R₃₆,R₄₈,R₅₈,R₅₉,R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₁,R₂₅,R₂₇,R₂₉,R₃₇,R₄₀,R₅₁,R₅₂,R₆₂,R₆₃,R₆₄=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₁₂,R₁₆,R₁₇,R₃₀,R₃₁,R₄₂,R₄₄,R₅₀,R₅₃,R₅₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-

125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность пролиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{PRO} (SEQ ID NO: 604),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Pro представляет собой:

R₀ =отсутствует;

R₁₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₇₀,R₇₂=независимо A, C или отсутствуют;

R₉,R₂₆,R₂₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₁₆,R₂₁,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₁,R₄₂,R₄₃,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₁,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₃₅,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₂₄,R₄₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₅,R₅₁=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₁,R₃,R₇₁=независимо C, G или отсутствуют;

R₁₁,R₁₂,R₂₀,R₆₉=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₁₈,R₂₂,R₂₃,R₂₈,R₅₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₃₈,R₃₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₂= независимо G, U или отсутствует;

R₈,R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1,

x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{PRO} (SEQ ID NO: 605),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Pro представляет собой:

R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₄₅, R₅₆, R₅₇, R₅₈, R₆₅, R₆₈=независимо A или отсутствуют;

R₆₁= A, C, G или отсутствует;

R₄₃=N или отсутствует;

R₃₇= A, C, U или отсутствует;

R₂₄, R₂₇, R₃₃, R₄₀, R₄₄, R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₃, R₁₂, R₃₀, R₃₂, R₄₈, R₅₅, R₆₀, R₇₀, R₇₁, R₇₂=независимо C или отсутствуют;

R₅, R₃₄, R₄₂, R₆₆=независимо C, G или отсутствуют;

R₂₀= C, G, U или отсутствует;

R₃₅, R₄₁, R₄₉, R₆₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₂, R₆, R₉, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₆, R₃₈, R₃₉, R₄₆, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₆₄, R₆₇, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₄, R₇, R₈, R₁₃, R₂₁, R₂₅, R₂₈, R₂₉, R₃₁, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{PRO} (SEQ ID NO: 606),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Pго представляет собой:

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₄₅,R₅₆,R₅₇,R₅₈,R₆₅,R₆₈=независимо А или отсутствуют;

R₃₇= А, С, U или отсутствует;

R₂₄,R₂₇,R₄₀=независимо А, G или отсутствуют;

R₃,R₅,R₁₂,R₃₀,R₃₂,R₄₈,R₄₉,R₅₅,R₆₀,R₆₁,R₆₂,R₆₆,R₇₀,R₇₁,R₇₂=независимо С или отсутствуют;

R₃₄,R₄₂=независимо С, G или отсутствуют;

R₄₃= С, G, U или отсутствует;

R₄₁= С, U или отсутствует;

R₁,R₂,R₆,R₉,R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₆,R₃₃,R₃₈,R₃₉,R₄₄,R₄₆,R₅₀,R₅₁,R₅₂,R₆₃,R₆₄,R₆₇,R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₆= G, U или отсутствует;

R₄,R₇,R₈,R₁₁,R₁₃,R₂₁,R₂₅,R₂₈,R₂₉,R₃₁,R₃₅,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность сериновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{SER} (SEQ ID NO: 607),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Seg представляет собой:

R₀=отсутствует;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R_{41} = A, C или отсутствует;
 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{43},$
 $R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;
 R_{18} = A, C, U или отсутствует;
 $R_{15}, R_{40}, R_{51}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;
 $R_1, R_{29}, R_{58}, R_{72}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;
 R_{39} = A, U или отсутствует;
 R_{60} = C или отсутствует;
 R_{38} = C, G или отсутствует;
 $R_{17}, R_{22}, R_{23}, R_{71}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;
 $R_8, R_{35}, R_{36}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = независимо C, U или отсутствуют;
 R_{19}, R_{20} = независимо G или отсутствуют;
 R_{52} = G, U или отсутствует;
 R_{53}, R_{54} = независимо U или отсутствуют;
 $[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{SER} (SEQ ID NO: 608),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-$
 $R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-$
 $R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-$
 $R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Seg представляет собой:

R_0, R_{23} = отсутствуют;
 $R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57}$ = независимо A или отсутствуют;
 R_{44} = A, C или отсутствует;
 R_{25}, R_{45}, R_{48} = независимо A, C, G или отсутствуют;
 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_{37}, R_{50}, R_{62}, R_{66}, R_{67}, R_{69}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;
 R_{12}, R_{28}, R_{65} = независимо A, C, U или отсутствуют;
 $R_9, R_{15}, R_{29}, R_{34}, R_{40}, R_{56}, R_{63}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₆,R₃₀,R₃₃,R₄₆,R₅₈,R₇₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₉= А, U или отсутствует;

R₁₁,R₃₅,R₆₀,R₆₁=независимо С или отсутствуют;

R₁₃,R₃₈=независимо С, G или отсутствуют;

R₆,R₁₇,R₃₁,R₄₃,R₆₄,R₆₈=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₄₂,R₄₉,R₅₅,R₅₉,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₇,R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₁₆,R₃₂,R₅₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₂₁,R₂₂,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{SEQ} (SEQ ID NO: 609),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Seg представляет собой:

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₄₁,R₅₇,R₅₈=независимо А или отсутствуют;

R₄₄= А, С или отсутствует;

R₂₅,R₄₈=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₅,R₃₇,R₆₆,R₆₇,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₂,R₂₈,R₆₂=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₇,R₉,R₁₅,R₂₉,R₃₃,R₃₄,R₄₀,R₄₅,R₅₆,R₆₃=независимо А, G или отсутствуют;

R₄,R₂₆,R₄₆,R₅₀=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₀,R₃₉=независимо А, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₇,R₃₅,R₆₀,R₆₁=независимо С или отсутствуют;

R₁₃,R₃₈=независимо С, G или отсутствуют;

R₆,R₆₄=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₃₁,R₄₂,R₄₃,R₄₉,R₅₅,R₅₉,R₆₅,R₆₈,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₇,R₅₁,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₁₆,R₃₂,R₇₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₂₁,R₂₂,R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность треониновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{THR} (SEQ ID NO: 610),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Thr представляет собой:

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₄₁,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₅₆,R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₂,R₁₆,R₂₆,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₃₇,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₇₂=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₂₁,R₃₅,R₆₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₂₄,R₂₇,R₂₉,R₆₉=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₅,R₂₅,R₅₁=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₃=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₃,R₄₃=независимо C, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₅₉=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₈,R₂₂,R₂₈,R₃₆,R₅₄,R₅₅,R₆₀,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₂₀,R₃₈,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁₉= G, U или отсутствует;

R₈,R₃₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{THR} (SEQ ID NO: 611),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Thr представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₄₁, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₉, R₄₂, R₄₄, R₄₈, R₅₆, R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄, R₆, R₁₂, R₂₆, R₄₉, R₅₈, R₆₃, R₆₄, R₆₆, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃, R₂₁, R₃₁, R₃₇, R₆₂=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁, R₁₅, R₂₄, R₂₇, R₂₉, R₄₆, R₅₁, R₆₉=независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₂₅, R₄₅, R₅₀, R₆₇=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₄₀, R₅₃=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₅= C или отсутствует;

R₃₃, R₄₃=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₃, R₅, R₁₆, R₃₂, R₃₄, R₅₉, R₆₅, R₇₂=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₇, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₆, R₅₅, R₆₀, R₆₁, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₃₈, R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈, R₃₉, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60,

x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{THR} (SEQ ID NO: 612),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Thr представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₄₀, R₄₁, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₄= A, C или отсутствует;

R₉, R₄₂, R₄₈, R₅₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄, R₆, R₁₂, R₂₆, R₅₈, R₆₄, R₆₆, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃, R₂₁, R₃₁, R₃₇, R₄₉, R₆₂=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁, R₁₅, R₂₄, R₂₇, R₂₉, R₄₆, R₅₁, R₆₉=независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₂₅, R₄₅, R₅₀, R₆₃, R₆₇=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₃= A, U или отсутствует;

R₃₅= C или отсутствует;

R₂, R₃₃, R₄₃, R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₅, R₁₆, R₃₄, R₅₉, R₆₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃, R₁₁, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₆, R₅₅, R₆₀, R₆₁, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₃₈, R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₃₂= G, U или отсутствует;

R₈, R₁₇, R₃₉, R₅₄, R₇₂=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность триптофановой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы I_{TRP} (SEQ ID NO: 613),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Trp представляет собой:

R₀= отсутствует;

R₂₄,R₃₉,R₄₁,R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R₂,R₃,R₂₆,R₂₇,R₄₀,R₄₈=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₁,R₅₈,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₄,R₁₆,R₁₈,R₂₁,R₆₁,R₆₅,R₇₁=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₁₀,R₁₅,R₃₃,R₅₀,R₅₆=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₂₅,R₇₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₇,R₃₈,R₅₅,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₁₂,R₃₅,R₄₃,R₆₄,R₆₉,R₇₀=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₇,R₂₂,R₂₈,R₅₉,R₆₂=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₉,R₂₀,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₂₃,R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{TRP} (SEQ ID NO: 614),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Trp представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

$R_{14}, R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = независимо А или отсутствуют;

$R_3, R_4, R_{13}, R_{61}, R_{71}$ = независимо А, С или отсутствуют;

R_6, R_{44} = независимо А, С, G или отсутствуют;

R_{21} = А, С, U или отсутствует;

$R_2, R_7, R_{15}, R_{25}, R_{33}, R_{34}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_{58} = А, G, U или отсутствует;

R_{46} = А, U или отсутствует;

$R_{37}, R_{38}, R_{55}, R_{60}, R_{62}$ = независимо С или отсутствуют;

$R_{12}, R_{26}, R_{27}, R_{35}, R_{40}, R_{48}, R_{67}$ = независимо С, G или отсутствуют;

R_{32}, R_{43}, R_{68} = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{31}, R_{49}, R_{59}, R_{65}, R_{70}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_1, R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{50}, R_{52}, R_{69}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_5, R_8, R_{29}, R_{30}, R_{42}, R_{51}, R_{64}, R_{66}$ = независимо G, U или отсутствуют;

$R_{17}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{TRP} (SEQ ID NO: 615),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Trp представляет собой:

$R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = отсутствуют;

$R_{14}, R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = независимо А или отсутствуют;

$R_3, R_4, R_{13}, R_{61}, R_{71}$ = независимо А, С или отсутствуют;

R_6, R_{44} = независимо А, С, G или отсутствуют;

R_{21} = А, С, U или отсутствует;

$R_2, R_7, R_{15}, R_{25}, R_{33}, R_{34}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_{58} = А, G, U или отсутствует;

R₄₆= A, U или отсутствует;

R₃₇,R₃₈,R₅₅,R₆₀,R₆₂=независимо С или отсутствуют;

R₁₂,R₂₆,R₂₇,R₃₅,R₄₀,R₄₈,R₆₇=независимо С, G или отсутствуют;

R₃₂,R₄₃,R₆₈=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₆,R₂₈,R₃₁,R₄₉,R₅₉,R₆₅,R₇₀=независимо С, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₅₀,R₅₂,R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₅,R₈,R₂₉,R₃₀,R₄₂,R₅₁,R₆₄,R₆₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₇,R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность тирозиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{TYR} (SEQ ID NO: 616),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для T_{уг} представляет собой:

R₀ =отсутствует;

R₁₄,R₃₉,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁,R₄₈,R₅₁,R₇₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₃,R₄,R₅,R₆,R₉,R₁₀,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₅,R₂₆,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₂₂,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅,R₂₄,R₂₇,R₃₃,R₃₇,R₄₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₉,R₃₄,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₂₃,R₅₃=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₂₀= C, G или отсутствует;

R₁,R₂,R₂₈,R₆₁,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{17}, R_{21}, R_{43}, R_{55}$ = независимо С, U или отсутствуют;

R_{19}, R_{52} = независимо G или отсутствуют;

$R_8, R_{18}, R_{36}, R_{38}, R_{54}, R_{59}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{TYR} (SEQ ID NO: 617),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для T_{уг} представляет собой:

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_7, R_9, R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{34}, R_{39}, R_{57}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{44}, R_{69} = независимо A, C или отсутствуют;

R_{71} = A, C, G или отсутствует;

R_{68} = N или отсутствует;

R_{58} = A, C, U или отсутствует;

$R_{33}, R_{37}, R_{41}, R_{56}, R_{62}, R_{63}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_6, R_{29}, R_{72} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{31}, R_{45}, R_{53} = независимо A, U или отсутствуют;

$R_{13}, R_{35}, R_{49}, R_{60}$ = независимо C или отсутствуют;

$R_{20}, R_{48}, R_{64}, R_{67}, R_{70}$ = независимо C, G или отсутствуют;

$R_1, R_2, R_5, R_{16}, R_{66}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{21}, R_{28}, R_{43}, R_{55}, R_{61}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{25}, R_{27}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_3, R_4, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{46}$ = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{50}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-$

125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{TUR} (SEQ ID NO: 618),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Тур представляет собой:

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₇, R₉, R₁₄, R₂₄, R₂₆, R₃₄, R₃₉, R₅₇, R₇₂=независимо А или отсутствуют;

R₄₄, R₆₉=независимо А, С или отсутствуют;

R₇₁= А, С, G или отсутствует;

R₃₇, R₄₁, R₅₆, R₆₂, R₆₃=независимо А, G или отсутствуют;

R₆, R₂₉, R₆₈=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₁, R₄₅, R₅₈=независимо А, U или отсутствуют;

R₁₃, R₂₈, R₃₅, R₄₉, R₆₀, R₆₁=независимо С или отсутствуют;

R₅, R₄₈, R₆₄, R₆₇, R₇₀=независимо С, G или отсутствуют;

R₁, R₂=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₁, R₄₃, R₅₅, R₆₆=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₂₇, R₃₃, R₄₀, R₅₁, R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₃, R₄, R₃₀, R₃₂, R₄₂, R₄₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₂, R₁₇, R₂₂, R₃₆, R₃₈, R₅₀, R₅₃, R₅₄, R₅₉, R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность валиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{VAL} (SEQ ID NO: 619),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Val представляет собой:

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₂₄,R₃₈,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₉,R₇₂=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₂,R₁₅,R₁₆,R₂₁,R₂₅,R₂₆,R₂₉,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₁,R₄₂,R₄₃,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₁,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₇,R₃₅,R₅₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₄,R₂₇,R₄₀,R₅₂,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁,R₃,R₅₁,R₅₃=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₉= C или отсутствует;

R₁₃,R₃₀,R₅₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₂₂,R₂₈,R₆₀,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₂₀= G, U или отсутствует;

R₈,R₁₈,R₃₆,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{VAL} (SEQ ID NO: 620),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-

R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Val представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₂₄,R₃₈,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₄,R₇₀,R₇₂=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₅,R₁₆,R₂₆,R₂₉,R₃₁,R₃₂,R₄₃,R₄₄,R₄₅,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₅=независимо N или отсутствуют;

R₆,R₁₇,R₃₄,R₃₇,R₄₁,R₅₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₀,R₁₄,R₂₇,R₄₀,R₄₆,R₅₁,R₅₂,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₁₂,R₂₅,R₃₃,R₅₃,R₆₃,R₆₆,R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆₉= A, U или отсутствует;

R₃₉= C или отсутствует;

R₅,R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₂,R₄,R₁₃,R₄₈,R₅₅,R₆₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₅,R₆₀,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₁,R₃,R₂₀,R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₂₁,R₃₆,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{VAL} (SEQ ID NO: 621),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-
R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для Val представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₂₄,R₃₈,R₄₀,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R_{29}, R_{64}, R_{70} = независимо А, С, G или отсутствуют;
 R_{49}, R_{50}, R_{62} = независимо N или отсутствуют;
 $R_{16}, R_{26}, R_{31}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{59}, R_{65}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;
 $R_9, R_{14}, R_{27}, R_{46}, R_{52}, R_{56}, R_{66}$ = независимо А, G или отсутствуют;
 $R_7, R_{12}, R_{25}, R_{33}, R_{44}, R_{45}, R_{53}, R_{58}, R_{63}, R_{68}$ = независимо А, G, U или отсутствуют;
 R_{69} = А, U или отсутствует;
 R_{39} = С или отсутствует;
 R_5, R_{67} = независимо С, G или отсутствуют;
 $R_2, R_4, R_{13}, R_{15}, R_{48}, R_{55}$ = независимо С, G, U или отсутствуют;
 $R_6, R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{35}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = независимо С, U или отсутствуют;
 R_{10}, R_{19}, R_{51} = независимо G или отсутствуют;
 R_1, R_3, R_{20}, R_{42} = независимо G, U или отсутствуют;
 $R_8, R_{17}, R_{21}, R_{36}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;
 $[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (например, $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или $x=271$),$

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств: не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

Консенсусная последовательность вариабельной области

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит вариабельную область в положении R_{47} . В варианте осуществления длина вариабельной области составляет 1-271 рибонуклеотид (например, 1-250, 1-225, 1-200, 1-175, 1-150, 1-125, 1-100, 1-75, 1-50, 1-40, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 10-271, 20-271, 30-271, 40-271, 50-271, 60-271, 70-271, 80-271, 100-271, 125-271, 150-271, 175-271, 200-271, 225-271, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 271 рибонуклеотид). В варианте осуществления вариабельная область содержит любой один, все или комбинацию аденина, цитозина, гуанина или урацила.

В варианте осуществления вариабельная область содержит последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодируемую последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), раскрытой в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4.

Таблица 4. Иллюстративные последовательности вариабельной области

	SEQ ID NO	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
1	452	AAAATATAAATATATTTTC
2	453	AAGCT
3	454	AAGTT
4	455	AATTCTTCGGAATGT
5	456	AGA
6	457	AGTCC
7	458	CAACC
8	459	CAATC
9	460	CAGC
10	461	CAGGCGGGTTCTGCCCCGCGC
11	462	CATACCTGCAAGGGTATC
12	463	CGACCGCAAGGTTGT
13	464	CGACCTTGCGGTCAT
14	465	CGATGCTAATCACATCGT
15	466	CGATGGTGACATCAT
16	467	CGATGGTTTACATCGT
17	468	CGCCGTAAGGTGT
18	469	CGCCTTAGGTGT
19	470	CGCCTTTCGACGCGT
20	471	CGCTTCACGGCGT
21	472	CGGCAGCAATGCTGT
22	473	CGGCTCCGCCTTC
23	474	CGGGTATCACAGGGTC
24	475	CGGTGCGCAAGCGCTGT
25	476	CGTACGGGTGACCGTACC
26	477	CGTCAAAGACTTC
27	478	CGTCGTAAGACTT
28	479	CGTTGAATAAACGT
29	480	CTGTC
30	481	GGCC
31	482	GGGGATT
32	483	GGTC
33	484	GGTTT
34	485	GTAG

35	486	TAACTAGATACTTTCAGAT
36	487	TACTCGTATGGGTGC
37	488	TACTTTGCGGTGT
38	489	TAGGCGAGTAACATCGTGC
39	490	TAGGCGTGAATAGCGCCTC
40	491	TAGGTCGCGAGAGCGGCGC
41	492	TAGGTCGCGTAAGCGGCGC
42	493	TAGGTGGTTATCCACGC
43	494	TAGTC
44	495	TAGTT
45	496	TATACGTGAAAGCGTATC
46	497	TATAGGGTCAAAAACCTCTATC
47	498	TATGCAGAAATACCTGCATC
48	499	TCCCCATACGGGGGC
49	500	TCCCGAAGGGGTTC
50	501	TCTACGTATGTGGGC
51	502	TCTCATAGGAGTTC
52	503	TCTCCTCTGGAGGC
53	504	TCTTAGCAATAAGGT
54	505	TCTTGTAGGAGTTC
55	506	TGAACGTAAGTTCGC
56	507	TGAACTGCGAGGTTCC
57	508	TGAC
58	509	TGACCGAAAGGTCGT
59	510	TGACCGCAAGGTCGT
60	511	TGAGCTCTGCTCTC
61	512	TGAGGCCTCACGGCCTAC
62	513	TGAGGGCAACTTCGT
63	514	TGAGGGTCATACCTCC
64	515	TGAGGGTGCAAATCCTCC
65	516	TGCCGAAAGGCGT
66	517	TGCCGTAAGGCGT
67	518	TGCGGTCTCCGCGC
68	519	TGCTAGAGCAT
69	520	TGCTCGTATAGAGCTC

70	521	TGGACAATTGTCTGC
71	522	TGGACAGATGTCCGT
72	523	TGGACAGGTGTCCGC
73	524	TGGACGGTTGTCCGC
74	525	TGGACTTGTGGTC
75	526	TGGAGATTCTCTCCGC
76	527	TGGCATAGGCCTGC
77	528	TGGCTTATGTCTAC
78	529	TGGGAGTTAATCCCGT
79	530	TGGGATCTTCCCGC
80	531	TGGGCAGAAATGTCTC
81	532	TGGGCGTTCGCCCCGC
82	533	TGGGCTTCGCCCCGC
83	534	TGGGGGATAACCCCGT
84	535	TGGGGGTTTCCCGT
85	536	TGGT
86	537	TGGTGGCAACACCGT
87	538	TGGTTTATAGCCGT
88	539	TGTACGGTAATACCGTACC
89	540	TGTCCGCAAGGACGT
90	541	TGTCCTAACGGACGT
91	542	TGTCCTATTAACGGACGT
92	543	TGTCCTTCACGGGCGT
93	544	TGTCTTAGGACGT
94	545	TGTGCGTTAACGCGTACC
95	546	TGTGTCGCAAGGCACC
96	547	TGTTCGTAAGGACTT
97	548	TTCACAGAAATGTGTC
98	549	TTCCCTCGTGGAGT
99	550	TTCCCTCTGGGAGC
100	551	TTCCCTTGTGGATC
101	552	TTCCCTTCGGGAGC
102	553	TTCTAGCAATAGAGT
103	554	TTCTCCACTGGGGAGC
104	555	TTCTCGAGAGGGAGC

105	556	TTCTCGTATGAGAGC
106	557	TTTAAGGTTTTCCCTAAC
107	558	TTTCATTGTGGAGT
108	559	TTTCGAAGGAATCC
109	560	TTTCTTCGGAAGC
110	561	TTTGGGGCAACTCAAC

Соответствующие положения нуклеотидов

Чтобы определить, соответствует ли выбранное положение нуклеотида в последовательности-кандидате выбранному положению в эталонной последовательности (например, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 993, SEQ ID NO: 1079), выполняют одну или несколько из следующих оценок.

Оценка А

1. Последовательность-кандидата выравнивают с каждой из консенсусных последовательностей в таблицах 9 и 10. Выбирают консенсусную(-ые) последовательность(-и), имеющую наибольшее количество выровненных положений (и имеющую по меньшей мере 60% выровненных положений с последовательностью-кандидатом).

Выравнивание выполняют следующим образом. Последовательность-кандидата и консенсусную последовательность изодекодера из таблиц 10А-10В выравнивают на основе глобального попарного выравнивания, рассчитанного с помощью алгоритма Нидлмана-Вунша при выполнении с оценкой соответствия из таблицы 11, штрафом за несоответствие -1, штрафом за открытие гэпа -1, штрафом за продление гэпа -0,5 и отсутствием штрафа за концевые гэпы. Затем выравнивание с наивысшей общей оценкой выравнивания используют для определения процента сходства между кандидатом и консенсусной последовательностью путем подсчета числа совпадающих положений в выравнивании, деления его на большее из числа отличных от N оснований в последовательности-кандидате или консенсусной последовательности и умножения результата на 100. В тех случаях, когда несколько выравниваний (кандидата и одной консенсусной последовательности) имеют одинаковую оценку, процент сходства представляет собой наибольший процент сходства, вычисленный из связанных выравниваний. Этот процесс повторяют для последовательности-кандидата с каждой из оставшихся консенсусных последовательностей изодекодера в таблицах 10А-10В, и выбирают выравнивание, приводящее к наибольшему проценту сходства. Если это выравнивание характеризуется процентом сходства, равным или большим 60%, его считают действительным выравниванием и используют для сравнения положений в последовательности-кандидате с положениями в консенсусной последовательности, в противном случае считается, что последовательность-кандидат не выровнена ни с одной из консенсусных последовательностей изодекодера. Если на этом этапе есть связь, все связанные консенсусные последовательности переносят на стадию 2 анализа.

2. Используя выбранную(-ые) на стадии 1 консенсусную(-ые) последовательность(-и), определяют номер положения консенсусной последовательности, которое выравнивают с выбранным положением (например, модифицированным положением) в последовательности-кандидате. Затем номер положения выровненного положения в консенсусной последовательности присваивают выбранному положению в последовательности-кандидате, другими словами, выбранное положение в последовательности-кандидате нумеруют в соответствии с нумерацией консенсусной последовательности. Если имелись связанные консенсусные последовательности с первой стадии, и они дают отличающиеся номера положений на этой стадии 2, то все такие номера положений переносят на стадию 5.

3. Эталонную последовательность выравнивают с консенсусной последовательностью, выбранной на стадии 1. Выравнивание выполняют, как описано на стадии 1.

4. Из выравнивания на стадии 3 определяют номер положения консенсусной последовательности, которое выравнивают с выбранным положением (например, модифицированным положением) в эталонной последовательности. Затем номер положения выровненного положения в консенсусной последовательности присваивают выбранному положению в эталонной последовательности, другими словами, выбранное положение в эталонной последовательности нумеруют в соответствии с нумерацией консенсусной последовательности. Если на этом этапе есть связь, все связанные консенсусные последовательности переносят на стадию 5 анализа.

5. Если значение номера положения, определенное для эталонной последовательности на стадии 2, совпадает со значением номера положения, определенного для последовательности-кандидата на стадии 4, положения определяют как соответствующие.

Оценка В

Эталонную последовательность (например, последовательность TREM, описанную в данном документе) и последовательность-кандидата выравнивают друг с другом. Выравнивание выполняют следующим образом.

Эталонную последовательность и последовательность-кандидата выравнивают на основе глобального попарного выравнивания, рассчитанного с помощью алгоритма Нидлмана-Вунша при выполнении с оценкой соответствия из таблицы 11, штрафом за несоответствие -1, штрафом за открытие гэпа -1, штрафом за продление гэпа -0,5 и отсутствием штрафа за концевые гэпы. Затем выравнивание с наивысшей общей оценкой выравнивания используют для определения процента сходства между кандидатом и эталонной последовательностью путем подсчета числа совпадающих оснований в выравнивании, деления его на большее из числа отличных от N оснований в последовательности-кандидате или эталонной последовательности и умножения результата на 100. В тех случаях, когда несколько выравниваний имеют одинаковую оценку, процент сходства представляет собой наибольший процент сходства, вычисленный из связанных

выравниваний. Если это выравнивание характеризуется процентом сходства, равным или большим 60%, его считают действительным выравниванием и используют для сравнения положений в последовательности-кандидате с положениями в эталонной последовательности, в противном случае считается, что последовательность-кандидат не выровнена с эталонной последовательностью.

Если выбранное положение нуклеотида в эталонной последовательности (например, модифицированное положение) образует пару с выбранным положением нуклеотида (например, модифицированным положением) в последовательности-кандидате, положения определяют как соответствующие.

Если обнаружено, что выбранное положение в эталонной последовательности и последовательности-кандидате является соответствующим в по меньшей мере одной из оценок А и В, данные положения соответствуют. Таким образом, например, если обнаружено, что два положения являются соответствующими при оценке А, но не соответствуют при оценке В, положения определяют как соответствующие.

Приведенная выше нумерация используется для простоты представления и не подразумевает обязательной последовательности. Если выполняют более одной оценки, их можно выполнять в любом порядке.

Таблица 10А. Консенсусная последовательность, созданная вычислительным путем для каждого изодекодера путем выравнивания представителей семейства изодекодеров

SEQ ID NO.	Аминокислота	Антикодон	Консенсусная последовательность
1200	Ala	AGC	GGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCT TAGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCCA CATTCTCCA
1201	Ala	CGC	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTT CGCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGG CATCTCCA
1202	Ala	TGC	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTT TGCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGG CACCTCCA
1203	Arg	ACG	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGAC TACGGATCAGAAGATTCCAGGTTCTGACTCCTG GCTGGCTCG
1204	Arg	CCG	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGAT TCCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCT TCGTGGTTCG
1205	Arg	CCT	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCC

			TCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTTCGAGTCCCA CCTGGGGTA
1206	Arg	TCG	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGAC TTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCT CCGTGGTCG
1207	Arg	TCT	GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCATTGGA CTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTCCC NCCAGAGTCG
1208	Asn	GTT	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGG CTGTAAACCGNAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCC ACCCAGGGACG
1209	Asp	GTC	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGA CGGGGAG
1210	Cys	GCA	GGGGGTATAGCTCAGNGGGTAGAGCATTGAC TGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTCAAATCCGG GTGCCCCCT
1211	Gln	CTG	GGTCCATGGTGTAAATGGTNAGCACTCTGGAC TCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAAGTCTCGG TGGAACCT
1212	Gln	TTG	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGAC TTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGG TGGGACCT
1213	Glu	CTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGC TCTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGG TCAGGGAA
1214	Glu	TTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGC TTTCACCGCNGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGG TCAGGGAA
1215	Gly	CCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT CCCACGCNGGAGACCCGGGTTTCGATTCCCGGC CAATGCA
1216	Gly	GCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT GCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGC

			CAATGCA
1217	Gly	TCC	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCC TTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGG CCAACGCA
1218	Ile	AAT	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTG CTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCC GTACGGGCCA
1219	Ile	TAT	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTA CTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTC ACCTGGAGCA
1220	Leu	AAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGT TCGAATCCCACCGCTGCCA
1221	Leu	CAA	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCNTAAGGCGCCA GACTCAAGTTCTGGTCTCCGNATGGAGGCGTG GGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
1222	Leu	CAG	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCG TTCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGT TCGAATCCCACCTCCTGACA
1223	Leu	TAA	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGAC TTAAGATCCAATGGACAGATGTCCGCGTGGGT TCGAACCCCACTCCTGGTA
1224	Leu	TAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGNGGCGTGGGT TCGAATCCCACCGCTGCCA
1225	Lys	CTT	GCCCCGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGAC TCTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTTCGAGCCCCA CGTTGGGCGNNN
1226	Lys	TTT	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGAC TTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCT GTTTCAGGCG
1227	Met	CAT	GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCGTCAGTC TCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCA GAGAGGGCA

1228	Phe	GAA	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGAC TGAAGATCNTAAAGGTCCCTGGTTCAATCCCG GGTTTCGGCA
1229	Pro	AGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT AGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGG ACGAGCCC
1230	Pro	CGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTC GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCC
1231	Pro	TGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTT GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCC
1232	Ser	AGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TAGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTT CGAATCCTGCCGACTACG
1233	Ser	CGA	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGAC TCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTT CGAATCCTGCTCACAGCG
1234	Ser	GCT	GACGAGGNNTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATG GACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGG GTTCGAATCCCATCCTCGTCG
1235	Ser	TGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TTGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTT CGAATCCTGCCGGCTACG
1236	Thr	AGT	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGT CTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCC AGCGGGGCCT
1237	Thr	CGT	GGCNCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCGCCGGT CTCGTAAACCNGGAGATCNTGGGTTCGAATCC CANCNGGGCCT
1238	Thr	TGT	GGCTCCATAGCTCAGNNGGGTTAGAGCACTGGT CTTGTAACCAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTC GCTGGGGCCT
1239	Trp	CCA	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACT

			CCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGT CGGGGTCA
1240	Tyr	GTA	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGAC TG TAGATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGG CTCGAAGGA
1241	Val	AAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCT AACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGG GCGGAAACA
1242	Val	CAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCT CACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGG GCGGAAACA
1243	Val	TAC	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCTT TACACGCAGAAGGTCCTGGGTTCGAGCCCCAG TGGAACCA
1244	iMet	CAT	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGC CCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCAT CCTCTGCTA

Таблица 10В. Консенсусная последовательность, созданная вычислительным путем для каждого изодекодера путем выравнивания представителей семейства изодекодеров

SEQ ID NO	Аминокислота	Антикодон	Консенсусная последовательность
1245	Ala	AGC	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCT TAGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCCA CATTCTCCANNN
1246	Ala	CGC	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTT CGCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGG CATCTCCANNN
1247	Ala	TGC	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTT TGCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGG CACCTCCANNN
1248	Arg	ACG	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGAC TACGGATCAGAAGATTCCAGGTTCTGACTCCTG GCTGGCTCGNNN
1249	Arg	CCG	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGAT TCCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCT

			TCGTGGTCGNNN
1250	Arg	CCT	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCC TCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTTCGAGTCCCA CCTGGGGTANNN
1251	Arg	TCG	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGAC TTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCT CCGTGGTCGNNN
1252	Arg	TCT	GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCATTGGA CTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTCCC NCCAGAGTCGNNN
1253	Asn	GTT	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGG CTGTAAACCGNAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCC ACCCAGGGACGNNN
1254	Asp	GTC	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGA CGGGGAGNNN
1255	Cys	GCA	GGGGGTATAGCTCAGNGGGTAGAGCATTGAC TGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTCAAATCCGG GTGCCCCCTNNN
1256	Gln	CTG	GGTTCATGGTGTAAATGGTNAGCACTCTGGAC TCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAGTCTCGG TGGAACCTNNN
1257	Gln	TTG	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGAC TTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGG TGGGACCTNNN
1258	Glu	CTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGC TCTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGG TCAGGGAANNN
1259	Glu	TTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGC TTTCACCGCNGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGG TCAGGGAANNN
1260	Gly	CCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT CCCACGCNGGAGACCCGGGTTTCGATTCCCGGC CAATGCANNN

1261	Gly	GCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT GCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGC CAATGCANNN
1262	Gly	TCC	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGGAGCATAGCTGCC TTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTCGATTCCCGG CCAACGCANNN
1263	Ile	AAT	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTG CTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCC GTACGGGCCANNN
1264	Ile	TAT	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTA CTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTC ACCTGGAGCANNN
1265	Leu	AAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGT TCGAATCCCACCGCTGCCANNN
1266	Leu	CAA	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCNTAAGGCGCCA GACTCAAGTTCTGGTCTCCGNATGGAGGCGTG GGTTCGAATCCCACCTTCTGACANNN
1267	Leu	CAG	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCG TTCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGT TCGAATCCCACCTCCTGACANNN
1268	Leu	TAA	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGAC TTAAGATCCAATGGACAGATGTCCGCGTGGGT TCGAACCCCACTCCTGGTANNN
1269	Leu	TAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGNGGCGTGGGT TCGAATCCCACCGCTGCCANNN
1270	Lys	CTT	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGAC TCTTAATCTCAGGGTTCGTGGGTTCGAGCCCCA CGTTGGGCGNNNNNN
1271	Lys	TTT	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGAC TTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCT GTTCAAGGCGNNN
1272	Met	CAT	GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCGTCAGTC

			TCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCA GAGAGGGCANNN
1273	Phe	GAA	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGAC TGAAGATCNTAAAGGTCCCTGGTTCAATCCCG GGTTTCGGCANNN
1274	Pro	AGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT AGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGG ACGAGCCNNN
1275	Pro	CGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTC GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCNNN
1276	Pro	TGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTT GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCNNN
1277	Ser	AGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TAGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTT CGAATCCTGCCGACTACGNNN
1278	Ser	CGA	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGAC TCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTT CGAATCCTGCTCACAGCGNNN
1279	Ser	GCT	GACGAGGNNTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATG GACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGG GTTCGAATCCATCCTCGTCGNNN
1280	Ser	TGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TTGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTT CGAATCCTGCCGGCTACGNNN
1281	Thr	AGT	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGT CTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCC AGCGGGGCCTNNN
1282	Thr	CGT	GGCNCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCGCCGGT CTCGTAAACCNGGAGATCNTGGGTTCGAATCC CANCNGGGCCTNNN
1283	Thr	TGT	GGCTCCATAGCTCAGNGGGTTAGAGCACTGGT CTTGTAACCAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTC

			GCTGGGGCCTNNN
1284	Trp	CCA	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACT CCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGT CGGGGTCANNN
1285	Tyr	GTA	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGAC TGTAGATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGG CTCGAAGGANNN
1286	Val	AAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCT AACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGG GCGGAAACANNN
1287	Val	CAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCT CACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGG GCGGAAACANNN
1288	Val	TAC	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCTT TACACGCAGAAGGTCCTGGGTTTCGAGCCCCAG TGGAACCANNN
1289	iMet	CAT	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGC CCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCAT CCTCTGCTANNN

Таблица 11. Значения оценки выравнивания

Ряд	Нуклеотид-кандидат	Эталонный нуклеотид	Оценка соответствия
1	A	A	1
2	T	T	1
3	U	T	1
4	C	C	1
5	G	G	1
6	A	N	0
7	T	N	0
8	C	N	0
9	G	N	0
10	N	A	0
11	N	T	0
12	N	C	0

13	N	G	0
14	N	N	0

Способ получения TREM, коровых фрагментов TREM и фрагментов TREM

Способы синтеза олигонуклеотидов *in vitro* известны из уровня техники и могут быть использованы для получения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, раскрытых в данном документе. Например, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM можно синтезировать с использованием твердофазного синтеза или синтеза в жидкой фазе.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, полученные в соответствии со способом синтеза *in vitro*, раскрытым в данном документе, имеет другой профиль модификаций по сравнению с TREM, экспрессированной и выделенной из клетки, или по сравнению с встречающейся в природе тРНК.

Иллюстративный способ получения модифицированной TREM представлен в примере 1. Способ, представленный в примере 1, также можно применять для получения синтетического корового фрагмента TREM или синтетического фрагмента TREM. Дополнительные иллюстративные способы получения синтетической TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силлил-2'-ортоэфира (2'-ACE) представлены в примере 4. Способ, представленный в примере 4, также можно применять для получения синтетического корового фрагмента TREM или синтетического фрагмента TREM. Дополнительные способы синтеза раскрыты в Hartsel SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050, полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки.

Композиция на основе TREM

В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Иллюстративные вспомогательные вещества включают вещества, которые представлены в Базе данных по неактивным компонентам FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>).

В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 150 г TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 или 100 мг TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% по массе сухого вещества TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул TREM, по меньшей мере 1×10^8

молекул TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул корового фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул корового фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул корового фрагмента TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул корового фрагмента TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул фрагмента TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул фрагмента TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM, полученная с помощью любого из раскрытых в данном документе способов получения, может быть загружена аминокислотой с использованием реакции загрузки *in vitro*, известной в данной области техники.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит один или несколько видов TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит один вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит первый вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM и второй вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит X видов TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, где X=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM характеризуются по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90 или 95 или характеризуются 100% идентичностью с последовательностью, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1.

В варианте осуществления TREM содержит консенсусную последовательность, представленную в данном документе.

Композиция на основе TREM может быть составлена в качестве жидкой композиции, в качестве лиофилизированной композиции или в качестве замороженной композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM может быть составлена таким образом, чтобы она подходила для фармацевтического применения, например, фармацевтическая композиция на основе TREM. В варианте осуществления фармацевтическая композиция на основе TREM практически не содержит материалов и/или реагентов, используемых для выделения и/или очистки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM может быть составлена с водой для инъекций. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM, составленная с водой для инъекций, пригодна для фармацевтического применения, например, предусматривает фармацевтическую композицию на основе TREM.

Определение характеристик TREM

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM или композицию на основе TREM, например, фармацевтическую композицию на основе TREM, полученную любым из способов, раскрытых в данном документе, можно оценить в отношении характеристики, ассоциированной с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM или композицией на основе TREM, такой как чистота, стерильность, концентрация, структура или функциональная активность TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. Любую из вышеупомянутых характеристик можно оценить путем определения значения характеристики, например, путем оценки или тестирования TREM, корового фрагмента TREM, или фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или промежуточного продукта при получении композиции на основе TREM. Данное значение также можно сравнить со стандартным или эталонным значением. С учетом оценки композицию на основе TREM можно классифицировать, например, как готовую к выпуску, соответствующую производственному стандарту для испытаний на людях, соответствующую стандартам ISO, соответствующую стандартам cGMP или соответствующую другим фармацевтическим стандартам. С учетом оценки композицию на основе TREM можно подвергнуть дальнейшей обработке, например, ее можно разделить на аликвоты, например, на количества разовой или многократной дозы, поместить в контейнер, например, во флакон для конечного применения, упаковать, отгрузить или запустить в продажу. В вариантах осуществления с учетом оценки одну или несколько характеристик можно модулировать, обрабатывать или повторно обрабатывать для оптимизации композиции на основе TREM. Например, композицию на основе TREM можно модулировать, обрабатывать или повторно обрабатывать, чтобы (i) повысить чистоту композиции на основе TREM; (ii) уменьшить количество фрагментов в композиции; (iii) уменьшить количество эндотоксинов в композиции; (iv) увеличить трансляционную активность композиции *in vitro*; (v) увеличить концентрацию TREM в композиции или (vi) инактивировать или удалить любые вирусные загрязнители, присутствующие в композиции, например, путем снижения pH композиции или путем фильтрации.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется чистотой, составляющей по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, т. е. по массе.

В варианте осуществления TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) содержит менее 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25% фрагментов TREM относительно полноразмерных TREM.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется низким уровнем или отсутствием

эндотоксинов, например, отрицательный результат, измеренный в тесте с лизатом амебоцитов мечехвоста (LAL).

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется трансляционной активностью *in vitro*, например, как измерено в анализе, описанном в примерах 12-13.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется концентрацией TREM, составляющей по меньшей мере 0,1 нг/мл, 0,5 нг/мл, 1 нг/мл, 5 нг/мл, 10 нг/мл, 50 нг/мл, 0,1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 2 мкг/мл, 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 20 мкг/мл, 30 мкг/мл, 40 мкг/мл, 50 мкг/мл, 60 мкг/мл, 70 мкг/мл, 80 мкг/мл, 100 мкг/мл, 200 мкг/мл, 300 мкг/мл, 500 мкг/мл, 1000 мкг/мл, 5000 мкг/мл, 10000 мкг/мл или 100000 мкг/мл.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) являются стерильными, например, композиция или препарат поддерживает рост менее 100 жизнеспособных микроорганизмов при тестировании в асептических условиях, композиция или препарат соответствует стандарту USP <71> и/или композиция или препарат соответствует стандарту USP <85>.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется неопределяемым уровнем вирусных загрязнений, например, отсутствием вирусных загрязнений. В варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, присутствующий в композиции, инактивируют или удаляют. В варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, инактивируют, например, путем снижения pH композиции. В варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, удаляют, например, с помощью фильтрации или других способов, известных в данной области.

Введение TREM

Любую композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию, описанные в данном документе, можно вводить в клетку, ткань или субъекту, например, путем прямого введения в клетку, ткань и/или орган *in vitro*, *ex-vivo* или *in vivo*. Введение *in vivo* можно осуществлять, например, местным, системным и/или парентеральным путем, например, внутривенным, подкожным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутримышечным, офтальмологическим, назальным, урогенитальным, внутрикожным, чрескожным, энтеральным, интравитреальным, интрацеребральным, интратекальным или эпидуральным.

Векторы и носители

В некоторых вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или

фрагмент TREM или композиция на основе TREM, описанные в данном документе, доставляют в клетки, например, клетки млекопитающих или клетки человека, с использованием вектора. Вектор может представлять собой, например, плазмиду или вирус. В некоторых вариантах осуществления доставку осуществляют *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo* или *in situ*. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой аденоассоциированный вирус (AAV), лентивирус или аденовирус. В некоторых вариантах осуществления систему или компоненты системы доставляют в клетки с помощью вирусоподобной частицы или виросомы. В некоторых вариантах осуществления для доставки применяют более одного вируса, вирусоподобной частицы или виросомы.

Носители

TREM, композиция на основе TREM или фармацевтическая композиция на основе TREM, описанные в данном документе, могут содержать носитель, могут быть составлены с ним или могут быть доставлены в нем.

Вирусные векторы

Носителем может быть вирусный вектор (например, вирусный вектор, содержащий последовательность, кодирующую TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM). Вирусный вектор можно вводить в клетку или субъекту (например, субъекту-человеку или животной модели) для доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, композиции на основе TREM или фармацевтической композиции на основе TREM. Вирусный вектор можно вводить системно или локально (например, путем инъекции). Вирусные геномы обеспечивают богатый источник векторов, которые можно применять для эффективной доставки экзогенных генов в клетку млекопитающего. Вирусные геномы известны в данной области как векторы, применимые для доставки, поскольку полинуклеотиды, содержащиеся в пределах таких геномов, как правило, включаются в ядерный геном клетки млекопитающего за счет генерализованной или специализированной трансдукции. Эти процессы происходят как часть естественного цикла репликации вируса и не требуют добавления белков или реагентов, чтобы индуцировать интеграцию генов. Примеры вирусных векторов включают ретровирус (например, вектор на основе вируса семейства *Retroviridae*), аденовирус (например, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 и Ad48), парвовирус (например, аденоассоциированные вирусы), коронавирусы, вирусы с отрицательно-полярной нитью РНК, такие как ортомиксовирус (например, вирус гриппа), рабдовирус (например, вирус бешенства и вирус везикулярного стоматита), парамиксовирус (например, вирус кори и Сендай), вирусы с положительно-полярной нитью РНК, такие как пикорнавирус и альфавирус, и вирусы с двухнитевой ДНК, включая аденовирус, вирус герпеса (например, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса с дефицитом репликации) и поксвирус (например, осповакцину, модифицированную осповакцину Анкара (MVA), оспу кур и оспу канареек). Другие вирусы включают, например, вирус Норуолка, тогавирус, флавивирус, реовирусы, паповавирус, гепаднавирус, вирус папилломы человека, спумавирус человека и вирус гепатита. Примеры ретровирусов включают: вирус лейкоза-саркомы птиц, вирусы птиц С-типа, вирусы млекопитающих С-

типа, В-типа, вирусы D-типа, онкоретровирусы, группы HTLV-BLV, лентивирусы, альфаретровирусы, гаммаретровирусы, спумавирусы (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, Virology (Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996). Другие примеры включают вирусы лейкоза мышей, вирусы саркомы мышей, вирус опухоли молочной железы мышей, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус лейкоза кошек, вирус саркомы кошек, вирус лейкоза птиц, вирус Т-клеточного лейкоза человека, эндогенный вирус бабуинов, вирус лейкоза гиббонов, вирус обезьян Мейсона Пфайзера, вирус иммунодефицита обезьян, вирус саркомы обезьян, вирус саркомы Рауса и лентивирусы. Другие примеры векторов описаны, например, в патенте США № 5801030, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления систему или компоненты системы доставляют в клетки с помощью вирусоподобной частицы или виросомы.

Носители на основе клеток и везикул

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, можно вводить в клетку в везикуле или другом носителе на основе мембран.

В вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM, или фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, вводят в клетку, везикулу или другой носитель на основе мембран, или посредством их. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM, фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM можно составить в липосомах или других подобных везикулах. Липосомы представляют собой сферические везикулярные структуры, состоящие из одно- или многослойного липидного бислоя, окружающего внутренние водные компартменты, и относительно непроницаемого внешнего липофильного фосфолипидного бислоя. Липосомы могут быть анионными, нейтральными или катионными. Липосомы являются биосовместимыми, нетоксичными, могут доставлять как гидрофильные, так и липофильные молекулы лекарственных средств, защищать свой "груз" от разрушения под действием ферментов плазмы крови и транспортировать свою нагрузку через биологические мембраны и гематоэнцефалический барьер (BBB) (обзор см., например, в Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, ID статьи 469679, 12 страниц, 2011. doi:10.1155/2011/469679).

Везикулы можно получать из нескольких различных типов липидов; однако для образования липосом в качестве носителей лекарственных средств чаще всего используются фосфолипиды. Способы получения многослойных липидных везикул известны из уровня техники (см., например, патент США № 6693086, идеи которого, относящиеся к получению многослойных липидных везикул, включены в данный документ посредством ссылки). Хотя образование везикул может быть спонтанным при смешивании липидной пленки с водным раствором, его также можно ускорить путем применения силы в форме встряхивания с использованием гомогенизатора, соникатора или экструзионного

аппарата (обзор см., например, в Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, ID статьи 469679, 12 страниц, 2011. doi:10.1155/2011/469679). Экструдированные липиды можно получать посредством экструзии через фильтры с уменьшающимся размером пор, как описано в Templeton et al., *Nature Biotech*, 15:647-652, 1997, идеи которой, относящиеся к получению экструдированных липидов, включены в данный документ посредством ссылки.

Липидные наночастицы являются другим примером носителя, который обеспечивает биосовместимую и биоразлагаемую систему доставки для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. Наноструктурированные липидные носители (NLC) представляют собой модифицированные твердые липидные наночастицы (SLN), которые сохраняют характеристики SLN, улучшают стабильность и емкость загрузки лекарственного средства и предотвращают утечку лекарственного средства. Полимерные наночастицы (PNP) являются важным компонентом для доставки лекарственных средств. Эти наночастицы могут эффективно направлять доставку лекарственного средства к конкретным мишеням и улучшать стабильность лекарственного средства и контролируемое высвобождение лекарственного средства. Также можно использовать липидно-полимерные наночастицы (PLN), новый тип носителя, который является комбинацией липосом и полимеров. Эти наночастицы обладают взаимодополняющими преимуществами PNP и липосом. PLN состоит из структуры сердцевина-оболочка; полимерная сердцевина обеспечивает стабильную структуру, а фосфолипидная оболочка обеспечивает хорошую биосовместимость. Таким образом, эти два компонента увеличивают показатель эффективности инкапсуляции лекарственного средства, способствуют модификации поверхности и предотвращают утечку водорастворимых лекарственных средств. Обзор см., например, в Li et al. 2017, *Nanomaterials* 7, 122; doi:10.3390/nano7060122.

Иллюстративные липидные наночастицы раскрыты в международной заявке согласно PCT US2014/053907, полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки. Например, LNP, описанную в абзацах [403-406] или [410-413] PCT/US2014/053907, можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Дополнительные иллюстративные липидные наночастицы раскрыты в патенте США № 10562849, полное содержание которого настоящим включено посредством ссылки. Например, LNP формулы (I), описанные в столбцах 1-3 патента США № 10562849, можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Липиды, которые можно применять для образования наночастиц (например, липидных наночастиц), включают, например, липиды, описанные в таблице 4 документа

WO2019217941, который включен посредством ссылки, например, липидосодержащая наночастица может содержать один или несколько липидов из таблицы 4 документа WO2019217941. Липидные наночастицы могут включать дополнительные элементы, такие как полимеры, такие как полимеры, описанные в таблице 5 документа WO2019217941, включенной посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления конъюгированные липиды в случае их присутствия могут включать одно или несколько из PEG-диацилглицерина (DAG) (такого как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропила (DAA), PEG-фосфолипида, PEG-церамида (Cer), пегилированного фосфатидилэтаноламина (PEG-PE), PEG-сукцинатдиацилглицерина (PEG-DAG) (такого как 4-0-(2',3'-ди(тетрадеканоиокси)пропил-1-0-(ω-метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбама, натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфэтаноламина и соединений, описанных в таблице 2 документа WO2019051289 (включенного посредством ссылки), а также комбинаций вышеперечисленного.

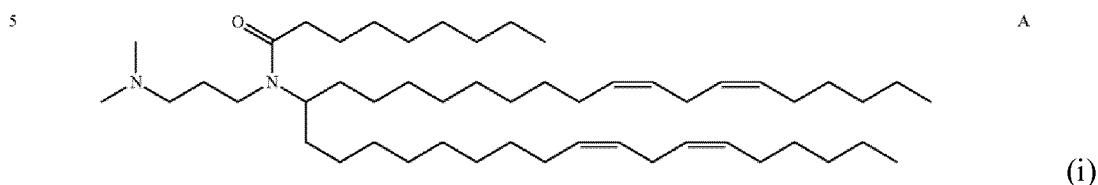
В некоторых вариантах осуществления стерина, которые могут быть включены в липидные наночастицы, включают одно или несколько из холестерина или производных холестерина, например, таких как в WO2009/127060 или US2010/0130588, которые включены посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные стерина включают фитостерина, в том числе описанные в Eurgeris et al. (2020), включенном в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид, некатионный липид, конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, и стерин. Количества этих компонентов могут меняться независимо и для достижения требуемых свойств. Например, в некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит ионизируемый липид в количестве от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов (в других вариантах осуществления он может составлять 20-70% (мол.), 30-60% (мол.) или 40-50% (мол.); от приблизительно 50 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице), некатионный липид в количестве от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 30 мол. % от общего количества липидов, конъюгированный липид в количестве от приблизительно 0,5 мол. % до приблизительно 20 мол. % от общего количества липидов и стерин в количестве от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 50 мол. % от общего количества липидов. При необходимости отношение общего количества липидов к нуклеиновой кислоте можно изменять. Например, отношение общего количества липидов к нуклеиновой кислоте (по массе или весу) может составлять от приблизительно 10: 1 до приблизительно 30: 1.

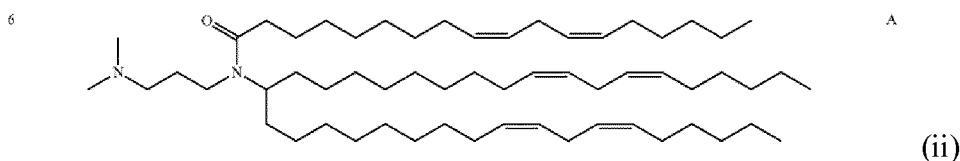
В некоторых вариантах осуществления отношение липидов к нуклеиновой кислоте (отношение масса/масса; отношение вес/вес) может находиться в диапазоне от приблизительно 1: 1 до приблизительно 25: 1, от приблизительно 10: 1 до приблизительно

14: 1, от приблизительно 3: 1 до приблизительно 15: 1, от приблизительно 4: 1 до приблизительно 10: 1, от приблизительно 5: 1 до приблизительно 9: 1 или от приблизительно 6: 1 до приблизительно 9: 1. Количества липидов и нуклеиновой кислоты можно регулировать для обеспечения требуемого отношения N/P, например, отношения N/P, составляющего 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше. В целом, общее содержание липидов в составе на основе липидных наночастиц может находиться в диапазоне от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл.

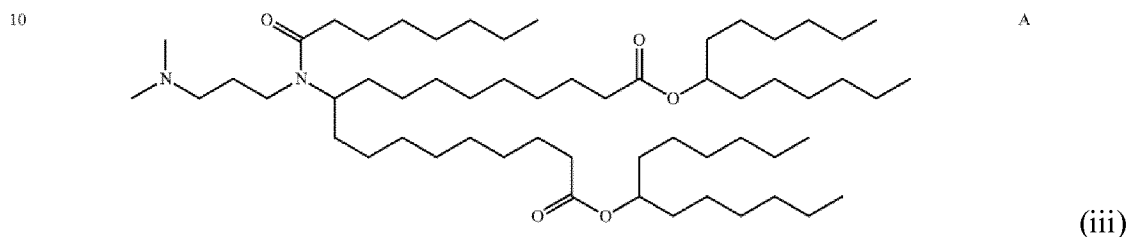
Некоторые неограничивающие примеры липидных соединений, которые можно применять (например, в комбинации с другими липидными компонентами) для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, нуклеиновой кислоты (например, РНК), описанной в данном документе, включают



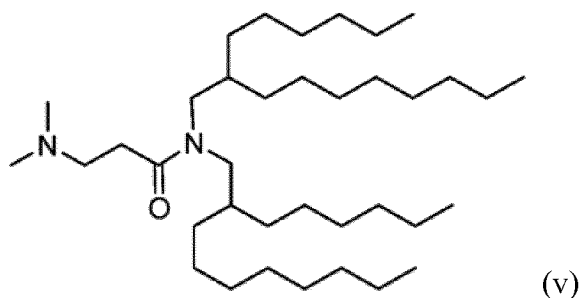
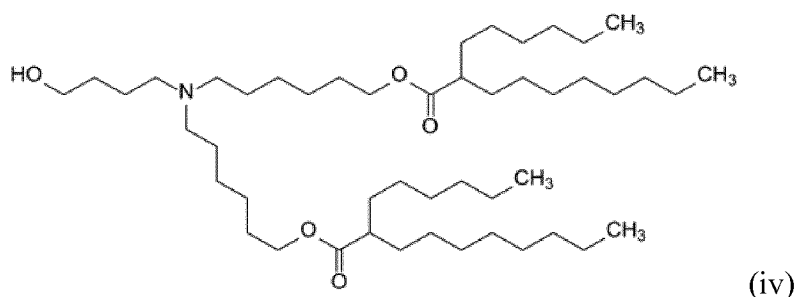
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (i), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



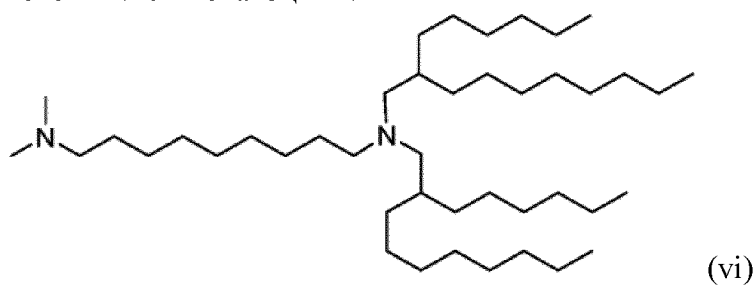
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (ii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



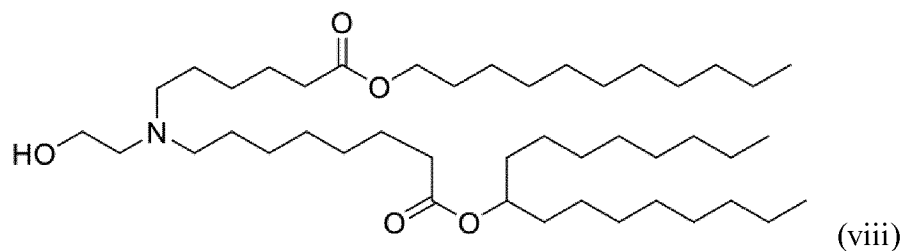
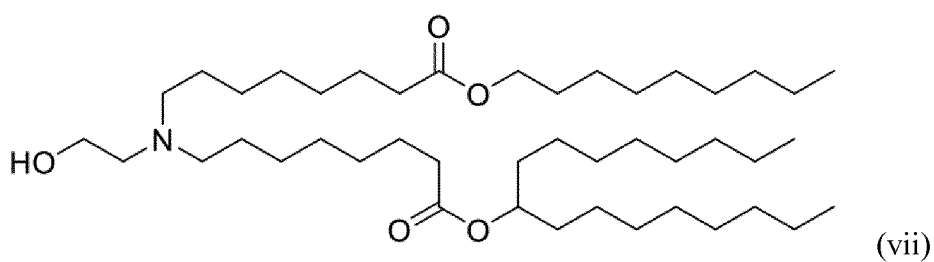
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (iii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



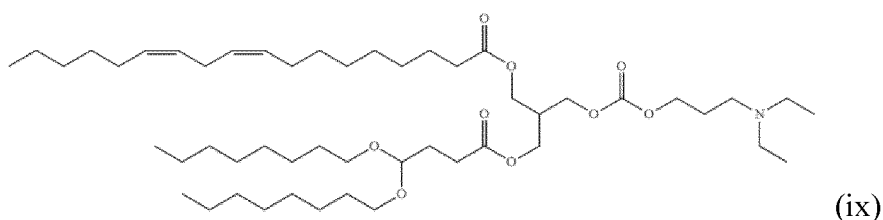
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (v), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



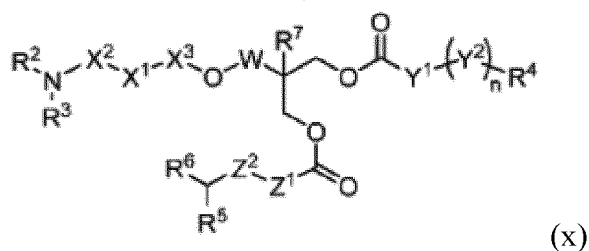
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (vi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



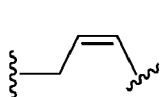
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (viii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



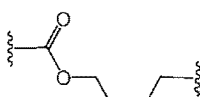
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (ix), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



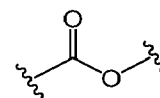
где X^1 представляет собой O, NR^1 или прямую связь, X^2 представляет собой C2-5-алкилен, X^3 представляет собой C(=O) или прямую связь, R^1 представляет собой H или Me, R^3 представляет собой Ci-3-алкил, R^2 представляет собой Ci-3-алкил, или R^2 , взятый вместе с атомом азота, к которому он присоединен, и 1-3 атома углерода из X^2 образуют 4-, 5- или 6-членное кольцо, или X^1 представляет собой NR^1 , R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, или R^2 , взятый вместе с R^3 и атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-, 6- или 7-членное кольцо, Y^1 представляет собой C2-12 алкилен, Y^2 выбран из



(в любой ориентации),

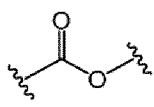
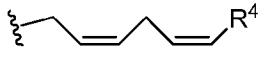


(в любой ориентации),

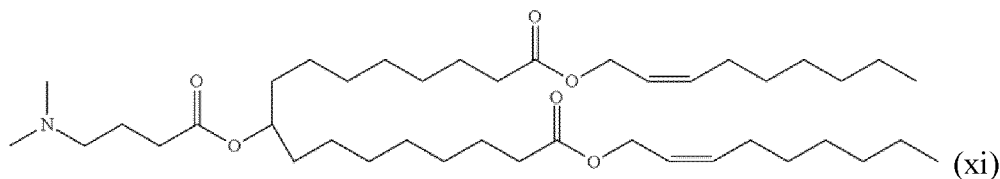


(в любой ориентации),

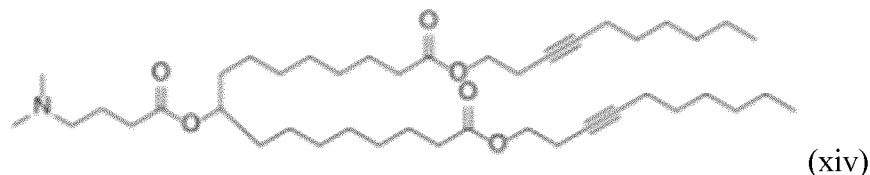
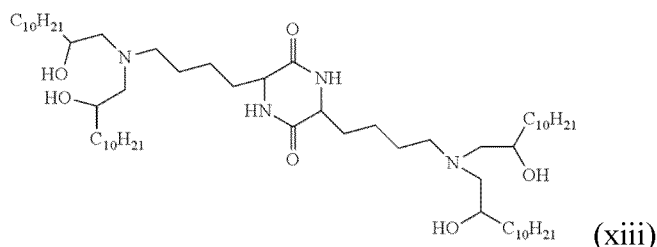
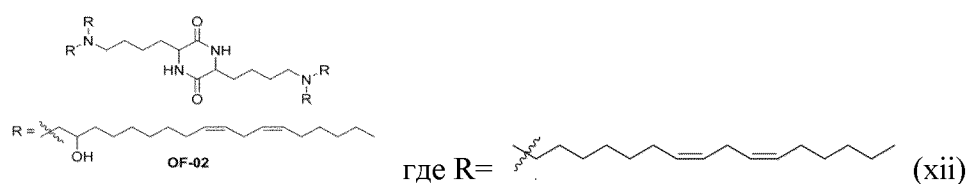
n составляет 0-3, R^4 представляет собой Ci-15-алкил, Z^1 представляет собой Ci-6-

алкилен или прямую связь, Z^2 is , (в любой ориентации) или отсутствует, при условии, что Z^1 представляет собой прямую связь, Z^2 отсутствует; R^5 представляет собой C5-9-алкил или C6-10-алкокси, R^6 представляет собой C5-9-алкил или C6-10-алкокси, W представляет собой метилен или прямую связь, и R^7 представляет собой H или Me, или его соль, при условии, что R^3 и R^2 представляют собой C2-алкилы, X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой линейный C3-алкилен, X^3 представляет собой C(=O), Y^1 представляет собой линейный C6-алкилен, $(Y^2)_n-R^4$ представляет собой , R^4 представляет собой линейный C5-алкил, Z^1 представляет собой C2-алкилен, Z^2 отсутствует, W представляет собой метилен и R^7 представляет собой H, тогда R^5 и R^6 не являются Cx-алкокси.

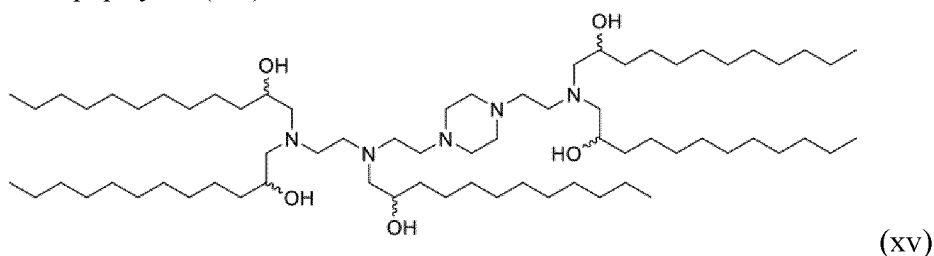
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



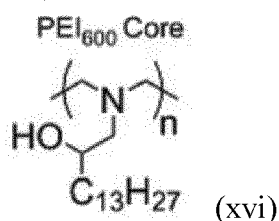
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



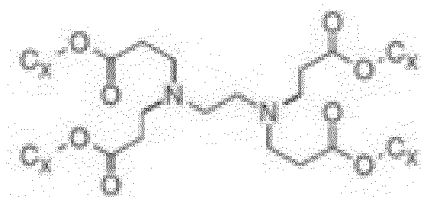
В некоторых вариантах осуществления LNP содержит соединение формулы (xiii) и соединение формулы (xiv).



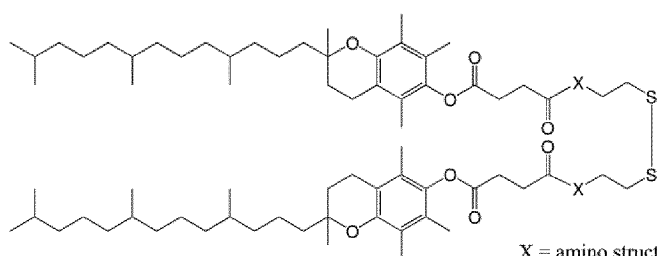
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xv), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



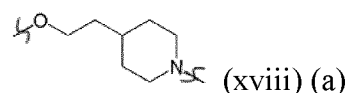
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую состав на основе соединения формулы (xvi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в эндотелиальные клетки легкого.



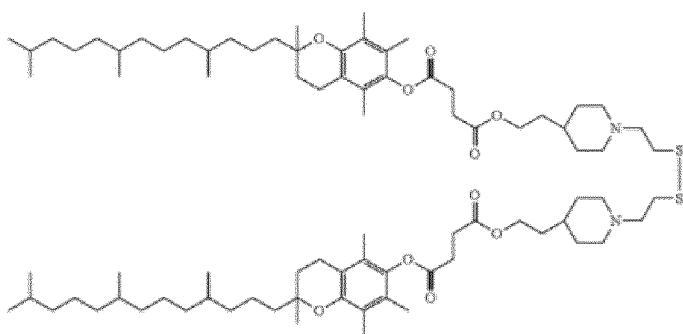
(xvii)



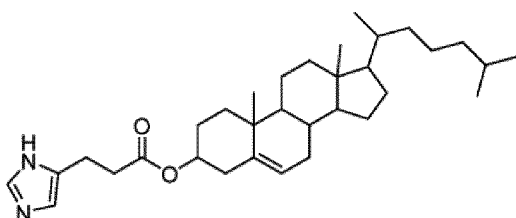
X = amino structure где X=



(xviii) (a)

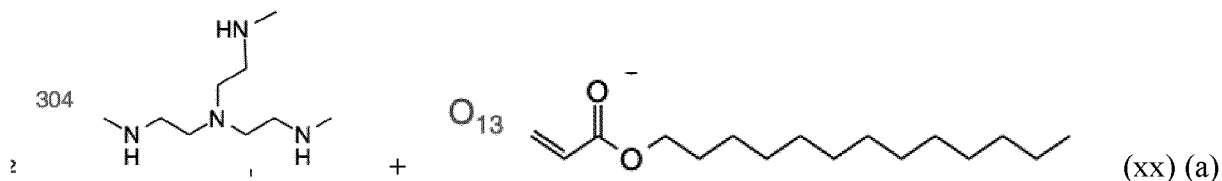


(xviii)(b)

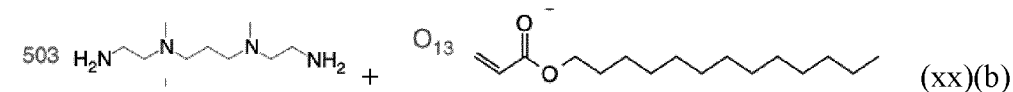


(xix)

В некоторых вариантах осуществления липидное соединение, применяемое для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, TREM, описанной в данном документе, получают с помощью одной из следующих реакций:



(xx) (a)



(xx)(b)

В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в данном документе (например, композицию на основе TREM), обеспечивают в LNP, которая содержит ионизируемый липид. В некоторых вариантах осуществления ионизируемый

липид представляет собой гептадекан-9-ил-8-((2-гидроксиэтил)(6-оксо-6-(ундецилокси)гексил)амино)октаноат (SM-102); например, описанный в примере 1 документа US9867888 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропилотдадека-9,12-диеноат (LP01), например, синтезированный в примере 13 документа WO2015/095340 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой ди((Z)-нон-2-ен-1-ил)-9-(((4-диметиламино)бутаноил)окси)гептадекандиоат (L319), например, синтезированный в примерах 7, 8 или 9 документа US2012/0027803 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой 1,1'-((2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этил)азандиил)бис(додекан-2-ол) (C12-200), например, синтезированный в примерах 14 и 16 документа WO2010/053572 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид на основе сложного эфира холестерина, содержащего имидазол (ICE) - (3S,10R,13R,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноат, например, структуру (I) из документа WO2020/106946 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид может быть катионным липидом, ионизируемым катионным липидом, например, катионным липидом, который может существовать в положительно заряженной или нейтральной форме в зависимости от pH, или аминоксодержащим липидом, который может быть легко протонирован. В некоторых вариантах осуществления катионный липид представляет собой липид, способный быть положительно заряженным, например, в физиологических условиях. Иллюстративные катионные липиды включают одну или несколько аминоксодержащих групп, которые несут положительный заряд. В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит катионный липид в составе с одним или несколькими нейтральными липидами, ионизируемыми аминоксодержащими липидами, биоразлагаемыми алкиновыми липидами, стероидами, фосфолипидами, включающими полиненасыщенные липиды, структурными липидами (например, стеринами), PEG, холестерином и липидами, конъюгированными с полимером. В некоторых вариантах осуществления катионный липид может представлять собой ионизируемый катионный липид. Иллюстративный катионный липид, раскрытый в данном документе, может характеризоваться эффективным значением pKa, составляющим более 6,0. В вариантах осуществления липидная наночастица может содержать второй катионный липид, характеризующийся другим эффективным значением pKa (например, более высоким, чем первое эффективное значение pKa) по сравнению с

первым катионным липидом. Липидная наночастица может содержать от 40 до 60 молярных процентов катионного липида, нейтрального липида, стероида, липида, конъюгированного с полимером, и терапевтического средства, например, TREM, описанной в данном документе, инкапсулированной внутри липидной наночастицы или ассоциированной с ней. В некоторых вариантах осуществления TREM составлена совместно с катионным липидом. TREM может быть адсорбирована на поверхности LNP, например LNP, содержащей катионный липид. В некоторых вариантах осуществления TREM может быть инкапсулирована в LNP, например, в LNP, содержащую катионный липид. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать нацеливающий фрагмент, например, покрытый нацеливающим средством. В вариантах осуществления состав на основе LNP является биоразлагаемым. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица, содержащая один или несколько липидов, описанных в данном документе, например, соединения формулы (i), (ii), (iii), (vii) и/или (ix), инкапсулирует по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или 100% TREM.

Иллюстративные ионизируемые липиды, которые можно применять в составах на основе липидных наночастиц, включают без ограничения липиды, перечисленные в таблице 1 документа WO2019051289, включенного в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные липиды включают без ограничения соединения одной или нескольких из следующих формул: X из документа US2016/0311759; I из документа US20150376115 или из документа US2016/0376224; I, II или III из документа US20160151284; I, IA, II или IIA из документа US20170210967; I-с из документа US20150140070; A из документа US2013/0178541; I из документа US2013/0303587 или документа US2013/0123338; I из документа US2015/0141678; II, III, IV или V из документа US2015/0239926; I из документа US2017/0119904; I или II из документа WO2017/117528; A из документа US2012/0149894; A из документа US2015/0057373; A из документа WO2013/116126; A из документа US2013/0090372; A из документа US2013/0274523; A из документа US2013/0274504; A из документа US2013/0053572; A из документа WO2013/016058; A из документа WO2012/162210; I из документа US2008/042973; I, II, III или IV из документа US2012/01287670; I или II из документа US2014/0200257; I, II или III из документа US2015/0203446; I или III из документа US2015/0005363; I, IA, IB, IC, ID, II, IIA, IIB, IIC, IID или III-XXIV из документа US2014/0308304; из документа US2013/0338210; I, II, III или IV из документа WO2009/132131; A из документа US2012/01011478; I или XXXV из документа US2012/0027796; XIV или XVII из документа US2012/0058144; из документа US2013/0323269; I из документа US2011/0117125; I, II или III из документа US2011/0256175; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII из документа US2012/0202871; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XV или XVI из документа

US2011/0076335; I или II из документа US2006/008378; I из документа US2013/0123338; I или X-A-Y-Z из документа US2015/0064242; XVI, XVII или XVIII из документа US2013/0022649; I, II или III из документа US2013/0116307; I, II или III из документа US2013/0116307; I или II из документа US2010/0062967; I-X из документа US2013/0189351; I из документа US2014/0039032; V из документа US2018/0028664; I из документа US2016/0317458; I из документа US2013/0195920; 5, 6 или 10 из документа US10221127; III-3 из документа WO2018/081480; I-5 или I-8 из документа WO2020/081938; 18 или 25 из документа US9867888; A из документа US2019/0136231; II из документа WO2020/219876; 1 из документа US2012/0027803; OF-02 из документа US2019/0240349; 23 из документа US10086013; сКК-E12/A6 из работы Miao et al. (2020); C12-200 из документа WO2010/053572; 7C1 из работы Dahlman et al. (2017); 304-O13 или 503-O13 из работы Whitehead et al.; TS-P4C2 из документа US9708628; I из документа WO2020/106946; I из документа WO2020/106946.

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой MC3 (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (DLin-MC3-DMA или MC3), например, описанный в примере 9 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид ATX-002, например, описанный в примере 10 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (13Z,16Z)-А, А-диметил-3-нонилдокоза-13-16-диен-1-амин (соединение 32), например, описанное в примере 11 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой соединение 6 или соединение 22, например, описанные в примере 12 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

Иллюстративные неcatiонные липиды включают без ограничения дистеароил-sn-глицерофосфоэтаноламин, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-Mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфоэтаноламин (DMPE), дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), монометилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-O-монометил-PE), диметилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-O-диметил-PE), 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидилэтаноламин (SOPE), гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (HSPC), яичный фосфатидилхолин (EPC), диолеоилфосфатидилсерин (DOPS), сфингомиелин (SM), димиристоилфосфатидилхолин

(DMPC), димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG), дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG), диэрукоилфосфатидилхолин (DEPC), пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин (POPG), диэлаидоилфосфатидилэтанолламин (DEPE), лецитин, фосфатидилэтанолламин, лизолецитин, лизофосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, яичный сфингомиелин (ESM), цефалин, кардиолипин, фосфатидную кислоту, цереброзиды, дицетилфосфат, лизофосфатидилхолин, дилинолеоилфосфатидилхолин или их смеси. Понятно, что можно также применять другие диацилфосфатидилхолиновые и диацилфосфатидилэтанолламиновые фосфолипиды. Ацильные группы в данных липидах предпочтительно представляют собой ацильные группы, полученные из жирных кислот, имеющих C10-C24-углеродные цепи, например, лауроил, миристоил, пальмитоил, стеароил или олеоил. Дополнительные иллюстративные липиды в определенных вариантах осуществления включают без ограничения липиды, описанные в Kim et al. (2020) [dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386), включенном в данный документ посредством ссылки. Такие липиды включают в некоторых вариантах осуществления растительные липиды, которые, как было обнаружено, улучшают трансфекцию печени с помощью мРНК (например, DGTS).

Другие примеры некатионных липидов, пригодных для применения в липидных наночастицах, включают без ограничения липиды, не содержащие фосфор, такие как, например, стеариламин, додециламин, гексадециламин, ацетилпальмитат, глицеринрицинолеат, гексадецилстеарат, изопропилмириститат, амфотерные акриловые полимеры, лаурилсульфат триэтанолламина, алкиларилсульфат, полиэтилоксилированные амиды жирных кислот, бромид диоктадецилдиметиламмония, церамид, сфингомиелин и т. п. Другие некатионные липиды описаны в документе WO2017/099823 или в публикации заявки на патент США US2018/0028664, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления некатионный липид представляет собой олеиновую кислоту или соединение формулы I, II или IV из документа US2018/0028664, включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Некатионный липид может составлять, например, 0-30% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание некатионных липидов составляет 5-20% (мол.) или 10-15% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В вариантах осуществления молярное отношение ионизируемых липидов к нейтральным липидам находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1 (например, составляет приблизительно 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1).

В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы не содержат каких-либо фосфолипидов.

В некоторых аспектах липидная наночастица может дополнительно содержать компонент, такой как стерин, для обеспечения целостности мембраны. Одним иллюстративным стеринном, который можно применять в липидной наночастице, является

холестерин и его производные. Неограничивающие примеры производных холестерина включают полярные аналоги, такие как 5 α -холестанол, 5 β -копростанол, холестерил-(2'-гидрокси)-этиловый эфир, холестерил-(4'-гидрокси)-бутиловый эфир и 6-кетохолестанол; неполярные аналоги, такие как 5 α -холестан, холестенон, 5 α -холестанон, 5 β -холестанон и холестерилдеcanoат и их смеси. В некоторых вариантах осуществления производное холестерина представляет собой полярный аналог, например, холестерил-(4'-гидрокси)бутиловый эфир. Иллюстративные производные холестерина описаны в публикации согласно РСТ WO2009/127060 и публикации заявки на патент США US2010/0130588, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

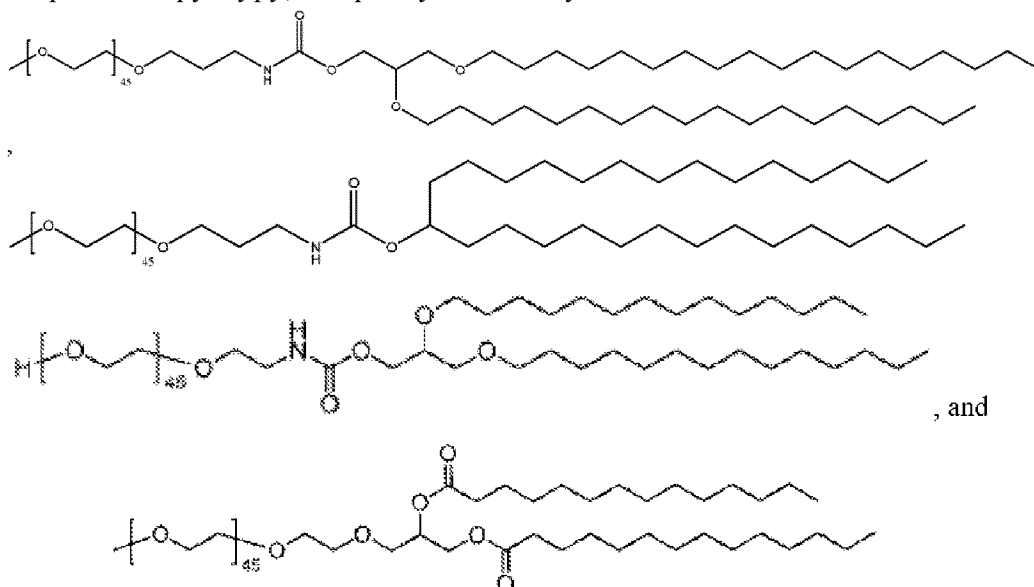
В некоторых вариантах осуществления компонент, обеспечивающий целостность мембраны, такой как стерин, может составлять 0-50% (мол.) (например, 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40% или 40-50%) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления такой компонент составляет 20-50% (мол.) или 30-40% (мол.) от общего количества липидов в липидной наночастице.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать полиэтиленгликоль (PEG) или конъюгированную молекулу липида. Обычно они применяются для ингибирования агрегации липидных наночастиц и/или обеспечения стерической стабилизации. Иллюстративные конъюгированные липиды включают без ограничения конъюгаты PEG-липид, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид), конъюгаты катионный полимер-липид (CPL) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления молекула конъюгированного липида представляет собой конъюгат PEG-липид, например, липид, конъюгированный с (метоксиполиэтиленгликолем).

Иллюстративные конъюгаты PEG-липид включают без ограничения PEG-диацилглицерин (DAG) (такой как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer), пегилированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE), PEG-сукцинатдиацилглицерин (PEG-DAG) (например, 4-0-(2',3'-ди(тетрадеcanoилокси)пропил-1-0-(ω -метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбам, натриевую соль N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина или их смесь. Дополнительные иллюстративные конъюгаты PEG-липид описаны, например, в US5885613, US6287591,

US2003/0077829, US2003/0077829, US2005/0175682, US2008/0020058, US2011/0117125, US2010/0130588, US2016/0376224, US2017/0119904 и US/099823, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой соединение формулы III, III-a-I, III-a-2, III-b-1, III-b-2 или V из документа US2018/0028664, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой

соединение формулы II из документов US20150376115 или US2016/0376224, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил, PEG-димиристилоксипропил, PEG-дипальмитилоксипропил или PEG-дистеарилоксипропил. PEG-липид может представлять собой один или несколько из PEG-DMG, PEG-дилаурилглицерина, PEG-дипальмитоилглицерина, PEG-дистерилглицерина, PEG-дилаурилгликамида, PEG-димиристилгликамида, PEG-дипальмитоилгликамида, PEG-дистерилгликамида, PEG-холестерин-(1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамидо-3',6'-диоксооктанил]карбамоил-[омега]-метилполи(этиленгликоля), PEG-DMB (3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполи(этиленгликолевого) эфира) и 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает PEG-DMG, 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает структуру, выбранную из следующего:



В некоторых вариантах осуществления вместо PEG-липида также можно применять липиды, конъюгированные с молекулой, отличной от PEG. Например, вместо PEG-липида или в дополнение к нему можно использовать конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид) и конъюгаты катионный полимер-липид (GPL).

Иллюстративные конъюгированные липиды, т. е. конъюгаты PEG-липид, конъюгаты (POZ)-липид, конъюгаты АТТА-липид и катионный полимер-липид, описаны в патентных заявках согласно PCT и LIS, указанных в таблице 2 документа WO2019051289A9, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления PEG или конъюгированный липид могут составлять 0-20% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной

наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание PEG или конъюгированного липида составляет 0,5-10% или 2-5% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Молярные отношения ионизируемого липида, некатионного липида, стерина и PEG-конъюгированного липида можно изменять по мере необходимости. Например, липидная частица может содержать 30-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 0-60% холестерина по молям или от общего веса композиции, 0-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 1-10% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции. Предпочтительно композиция содержит 30-40% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 40-50% холестерина по молям или от общего веса композиции и 10-20% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых других вариантах осуществления композиция содержит 50-75% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 20-40% холестерина по молям или от общего веса композиции, 5-10% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 1-10% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции. Композиция может содержать 60-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 25-35% холестерина по молям или от общего веса композиции и 5-10% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. Композиция может также содержать до 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-15% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. Состав также может представлять собой состав на основе липидных наночастиц, например, содержащий 8-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 5-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 0-20% холестерина по молям или от общего веса композиции; 4-25% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 4-25% некатионного липида по молям или от общего веса композиции, 2-25% холестерина по молям или от общего веса композиции, 10-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 5% холестерина по молям или от общего веса композиции; или 2-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 2-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции, 1-15% холестерина по молям или от общего веса композиции, 2-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 1-20% холестерина по молям или от общего веса композиции; или даже до 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-10% некатионных липидов по молям или от общего веса композиции, или даже 100% катионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, фосфолипид, холестерин и пегилированный липид при молярном отношении 50: 10:38,5: 1,5. В некоторых других вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, холестерин и пегилированный липид при молярном отношении 60:38,5: 1,5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый

липид, некатионный липид (например, фосфолипид), стерин (например, холестерин) и пегилированный липид, где молярное отношение липидов находится в диапазоне от 20 до 70 молярных процентов для ионизируемого липида при целевом значении 40-60, молярный процент для некатионного липида находится в диапазоне от 0 до 30 при целевом значении от 0 до 15, молярный процент для стерина находится в диапазоне от 20 до 70 при целевом значении от 30 до 50, а молярный процент для пегилированного липида находится в диапазоне от 1 до 6 при целевом значении от 2 до 5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид/некатионный липид/стерин/конъюгированный липид при молярном отношении 50:10:38,5:1,5.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен состав на основе липидных наночастиц, содержащий фосфолипиды, лецитин, фосфатидилхолин и фосфатидилэтанолламин.

В некоторых вариантах осуществления также могут быть включены одно или несколько дополнительных соединений. Данные соединения можно вводить отдельно, или дополнительные соединения могут быть включены в липидные наночастицы по настоящему изобретению. Другими словами, липидные наночастицы могут содержать другие соединения в дополнение к нуклеиновой кислоте или по меньшей мере вторую нуклеиновую кислоту, отличающуюся от первой. Другие дополнительные соединения могут без ограничений быть выбраны из группы, состоящей из малых или больших органических или неорганических молекул, моносахаридов, дисахаридов, трисахаридов, олигосахаридов, полисахаридов, пептидов, белков, аналогов пептидов и их производных, пептидомиметиков, нуклеиновых кислот, аналогов нуклеиновых кислот и производных, экстрактов, полученных из биологических материалов, или любых их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления LNP направляются к конкретным тканям посредством добавления нацеливающих доменов. Например, биологические лиганды могут быть представлены на поверхности LNP для усиления взаимодействия с клетками, на которых представлены когнатные рецепторы, что тем самым управляет ассоциацией с тканями, в которых клетки экспрессируют рецептор, и доставкой груза к ним. В некоторых вариантах осуществления биологический лиганд может представлять собой лиганд, который управляет доставкой в печень, например, LNP, на которых представлены GalNAc, приводят в результате к доставке груза в виде нуклеиновой кислоты в гепатоциты, которые содержат асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). В работе Akinc et al. *Mol Ther* 18(7):1357-1364 (2010) изложена идея конъюгации трехвалентного лиганда GalNAc и PEG-липид (GalNAc-PEG-DSG) с получением LNP, зависимых от ASGPR, для наблюдаемого эффекта доставки груза с помощью LNP (см., например, фиг. 6 из Akinc et al. 2010, выше). Другие составы на основе LNP, на которых представлен лиганд, например, в которые включены фолат, трансферрин или антитела, обсуждаются в документе WO2017223135, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в дополнение к литературным источникам, используемым в данном документе, а именно

Kolhatkar et al., *Curr Drug Discov Technol.* 2011 8:197-206; Musacchio and Torchilin, *Front Biosci.* 2011 16:1388-1412; Yu et al., *Mol Membr Biol.* 2010 27:286-298; Patil et al., *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2008 25:1-61 ; Benoit et al., *Biomacromolecules.* 2011 12:2708-2714; Zhao et al., *Expert Opin Drug Deliv.* 2008 5:309-319; Akinc et al., *Mol Ther.* 2010 18:1357-1364; Srinivasan et al., *Methods Mol Biol.* 2012 820:105-116; Ben-Arie et al., *Methods Mol Biol.* 2012 757:497-507; Peer 2010 *J Control Release.* 20:63-68; Peer et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 104:4095-4100; Kim et al., *Methods Mol Biol.* 2011 721:339-353; Subramanya et al., *Mol Ther.* 2010 18:2028-2037; Song et al., *Nat Biotechnol.* 2005 23:709-717; Peer et al., *Science.* 2008 319:627-630; и Peer and Lieberman, *Gene Ther.* 2011 18:1127-1133.

В некоторых вариантах осуществления LNP выбирают по тканеспецифической активности посредством добавления молекулы селективного нацеливания на орган (SORT) в состав, содержащий традиционные компоненты, такие как ионизируемые катионные липиды, амфипатические фосфолипиды, холестерин и конъюгированные с поли(этиленгликолем) (PEG) липиды. Идеи Cheng et al. *Nat Nanotechnol* 15(4):313-320 (2020) демонстрируют, что добавление дополнительного компонента "SORT" точно изменяет профиль доставки РНК *in vivo* и опосредует тканеспецифическую (например, в легкие, печень, селезенку) доставку и редактирование генов в зависимости от процентного содержания и биофизических свойств молекулы SORT.

В некоторых вариантах осуществления LNP содержат биоразлагаемые ионизируемые липиды. В некоторых вариантах осуществления LNP содержат (9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил)октадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат, или другой ионизируемый липид. См., например, липиды в документах WO2019/067992, WO/2017/173054, WO2015/095340 и WO2014/136086, а также приведенные в них ссылки. В некоторых вариантах осуществления термины "катионный" и "ионизируемый" применительно к липидам LNP являются взаимозаменяемыми, например, где ионизируемые липиды являются катионными в зависимости от значения pH.

В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от нескольких 10 до нескольких 100 нм, например, как измерено с помощью динамического светорассеяния (DLS). В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 40 нм до приблизительно 150 нм, например, приблизительно 40 нм, 45 нм, 50 нм, 55 нм, 60 нм, 65 нм, 70 нм, 75 нм, 80 нм, 85 нм, 90 нм, 95 нм, 100 нм, 105 нм, 110 нм, 115 нм, 120 нм, 125 нм, 130 нм, 135 нм, 140 нм, 145 нм или 150 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 50 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 60 нм, от

приблизительно 60 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 90 нм или от приблизительно 90 нм до приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм. В конкретном варианте осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 80 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP находится в диапазоне от приблизительно 1 мкм до приблизительно 500 мкм, от приблизительно 5 мкм до приблизительно 200 мкм, от приблизительно 10 мкм до приблизительно 100 мкм, от приблизительно 20 мкм до приблизительно 80 мкм, от приблизительно 25 мкм до приблизительно 60 мкм, от приблизительно 30 мкм до приблизительно 55 мкм, от приблизительно 35 мкм до приблизительно 50 мкм или от приблизительно 38 мкм до приблизительно 42 мкм.

В некоторых случаях LNP может быть относительно однородной. Индекс полидисперсности может применяться для указания однородности LNP, например, распределения липидных наночастиц по размерам. Небольшой (например, менее 0,3) индекс полидисперсности обычно указывает на узкое распределение частиц по размерам. LNP может характеризоваться индексом полидисперсности, составляющим от приблизительно 0 до приблизительно 0,25, например, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24 или 0,25. В некоторых вариантах осуществления индекс полидисперсности LNP может составлять от приблизительно 0,10 до приблизительно 0,20.

Дзета-потенциал LNP можно использовать для обозначения электрокинетического потенциала композиции. В некоторых вариантах осуществления дзета-потенциал может описывать поверхностный заряд LNP. Обычно требуются липидные наночастицы с относительно низким зарядом, положительным или отрицательным, поскольку более сильно заряженные соединения могут взаимодействовать с клетками, тканями и другими элементами в организме нежелательным образом. В некоторых вариантах осуществления дзета-потенциал LNP может составлять от приблизительно -10 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно -5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +5 мВ, от

приблизительно -5 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +15 мВ или от приблизительно +5 мВ до приблизительно +10 мВ.

Эффективность инкапсуляции TREM описывает количество TREM, которое инкапсулировано или иным образом ассоциировано с LNP после приготовления, по сравнению с исходным обеспеченным количеством. Требуется, чтобы эффективность инкапсуляции была высокой (например, близкой к 100%). Эффективность инкапсуляции можно измерить, например, путем сравнения количества TREM в растворе, содержащем липидную наночастицу, до и после разрушения липидной наночастицы с помощью одного или нескольких органических растворителей или детергентов. Анионообменную смолу можно применять для измерения количества свободного белка или нуклеиновой кислоты (например, РНК) в растворе. Флуоресценцию можно применять для измерения количества свободной TREM в растворе. Для описанных в данном документе липидных наночастиц эффективность инкапсуляции TREM может составлять по меньшей мере 50%, например, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 95%.

LNP может необязательно содержать одно или несколько покрытий. В некоторых вариантах осуществления LNP может быть составлена в виде капсулы, пленки или таблетки с покрытием. Капсула, пленка или таблетка, содержащие композицию, описанную в данном документе, могут иметь любые пригодные размер, прочность на разрыв, твердость или плотность.

Дополнительные иллюстративные липиды, составы, способы и определение характеристик LNP описаны в документе WO2020061457, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления липофекцию клеток *in vitro* или *ex vivo* осуществляют с использованием Lipofectamine MessengerMax (Thermo Fisher) или реагента для трансфекции TransIT-mRNA (Mirus Bio). В определенных вариантах осуществления LNP составляют с использованием смеси ионизируемых липидов GenVoy_ILM (Precision NanoSystems). В некоторых вариантах осуществления LNP составлены с использованием 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоколана (DLin-KC2-DMA) или дилинолеилметил-4-диметиламинобутирата (DLin-MC3-DMA или MC3), состав и применение которого *in vivo* описаны в работе Jayaraman et al. *Angew Chem Int Ed Engl* 51(34):8529-8533 (2012), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Составы на основе LNP, оптимизированные для доставки систем CRISPR-Cas,

например, RNP Cas9-gRNA, gRNA, мРНК Cas9, описаны в документах WO2019067992 и WO2019067910, оба из которых включены посредством ссылки.

Дополнительные конкретные составы на основе LNP, пригодные для доставки нуклеиновых кислот, описаны в документах US8158601 и US8168775, оба из которых включены посредством ссылки, и они включают составы, применяемые в патисиране, продаваемом под наименованием ONPATTRO.

Экзосомы также можно использовать в качестве среды-носителя для доставки лекарственного средства, применяемой для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиций на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. Обзор см. в Ha et al. July 2016. Acta Pharmaceutica Sinica B. Volume 6, Issue 4, Pages 287-296; <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>.

Дифференцированные ex vivo эритроциты также можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. См., например, документы WO2015073587; WO2017123646; WO2017123644; WO2018102740; WO2016183482; WO2015153102; WO2018151829; WO2018009838; Shi et al. 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28): 10131-10136; патент США № 9644180; Huang et al. 2017. Nature Communications 8: 423; Shi et al. 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28): 10131-10136.

Композиции на основе фузосом, например, описанные в документе WO2018208728, также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Вирсомы и вирусоподобные частицы (VLP) также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе, в клетки-мишени.

Растительные нановезикулы, например, описанные в документах WO2011097480A1, WO2013070324A1 или WO2017004526A1, также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Доставка без носителя

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, можно вводить в клетку без носителя, например, путем доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, композиции на основе TREM или фармацевтической композиции на основе TREM без покрытия.

В некоторых вариантах осуществления используемое в данном документе выражение "доставка без покрытия" относится к доставке без носителя. В некоторых

вариантах осуществления доставка без носителя, например, доставка без покрытия, предусматривает доставку с фрагментом, например, нацеливающим пептидом.

В некоторых вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, доставляют в клетку без носителя, например, путем доставки без покрытия. В некоторых вариантах осуществления доставка без носителя, например, доставка без покрытия, предусматривает доставку с помощью фрагмента, например, нацеливающего пептида.

Применение TREM

Композиция на основе TREM (например, фармацевтическая композиция на основе TREM, описанная в данном документе) может модулировать функцию в клетке, ткани или у субъекта. В вариантах осуществления композицию на основе TREM (например, фармацевтическую композицию на основе TREM), описанную в данном документе, приводят в контакт с клеткой или тканью или вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве и в течение времени, достаточных для модулирования (повышения или снижения) одного или нескольких из следующих параметров: функции адаптора (например, функции когнатного или некогнатного адаптора), например, скорости, эффективности, устойчивости и/или специфичности инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи; связывания и/или занятости рибосомы; регуляторной функции (например, сайленсинга генов или передачи сигналов); судьбы клеток; стабильности мРНК; стабильности белка; трансдукции белка; компарментализации белка. Параметр может модулироваться, например, на по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% или больше) по сравнению с эталонной тканью, клеткой или субъектом (например, здоровой, дикого типа или контрольной клеткой, тканью или субъектом).

Все литературные источники и публикации, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки.

Следующие примеры представлены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, однако не предполагают ограничения объема настоящего изобретения; из их иллюстративной природы будет понятно, что в качестве альтернативы можно применять другие процедуры, способы или методики, известные специалистам в данной области.

ПРИМЕРЫ

Оглавление для примеров

- | | |
|----------|---|
| Пример 1 | Синтез модифицированных TREM |
| Пример 2 | Синтез гуанозин-2'-О-МОЕ-фосфорамидита |
| Пример 3 | Синтез 5,6-дигидроуридина |
| Пример 4 | Синтез TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силлил-2'-ортоэфира (2'-ACE) |

- Пример 5 Синтез аргининовой TREM с 2'-O-МОЕ-модификацией
- Пример 6 Способ синтеза глутаминовой TREM с псевдоуридиновой модификацией
- Пример 7 Анализ модифицированных TREM с помощью HPLC и MS
- Пример 8 Анализ модифицированных TREM с помощью анионообменной HPLC
- Пример 9 Анализ TREM с помощью очистки и анализа на основе PAGE
- Пример 10 Снятие защиты с синтезированной TREM
- Пример 11 Определение характеристик химически модифицированных TREM в отношении сквозного прочтения кодона преждевременной терминации (PTC) в репортерном белке
- Пример 12 Коррекция миссенс-мутации в ORF с помощью введения TREM
- Пример 13 Оценка уровней экспрессии белка SMC-содержащей ORF с помощью введения TREM
- Пример 14 Модулирование скорости трансляции SMC-содержащей ORF с помощью введения TREM

Пример 1. Синтез модифицированных TREM

В целом молекулы TREM (например, модифицированные TREM) можно синтезировать химическим путем и очистить с помощью HPLC в соответствии со стандартными способами твердофазного синтеза с использованием химических реакций на основе фосфорамидитов. (см., например, Scaringe S. et al. (2004) *Curr Protoc Nucleic Acid Chem*, 2.10.1-2.10.16; Usman N. et al. (1987) *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7845-7854). Индивидуально модифицированные молекулы TREM, содержащие одну или несколько 2'-метокси-(2'-OMe), 2'-фтор- (2'-F), 2'-метоксиэтил- (2'-МОЕ) или фосфотиоатных (PS) модификаций, получали с использованием последовательностей TREM-Arg-TGA, TREM-Ser-TAG или TREM-Gln-TAA в качестве каркаса в соответствии с фосфорамидитной технологией на твердой фазе, используемой в синтезе олигонуклеотидов. Для ясности, молекула некогатной аргининовой TREM, названная TREM-Arg-TGA, содержит последовательность остова ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA вместо UCU (т. е. SEQ ID NO: 622). Аналогично, молекула некогатной сериновой TREM, названная TREM-Ser-TAG, содержит последовательность остова SER-GCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей CUA вместо GCU (т. е. SEQ ID NO: 993). Молекула некогатной глутаминовой TREM, названная TREM-Gln-TAA, содержит последовательность остова GLN-CUG-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UUA вместо CUG (т. е. SEQ ID NO: 1079).

Для получения 2'-ОМе-модифицированных TREM использовали следующие 2'-О-метилфосфорамидиты: (5'-О-диметокситритил-N6-(бензоил)-2'-О-метиладенозин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит, 5'-О-диметокситритил-N4-(ацетил)-2'-О-метилцитидин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит, (5'-О-

диметокситритил-N2-(изобутирил)-2'-О-метилгуанозин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит и 5'-О-диметокситритил-2'-О-метилуридин-3'-О-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит. Для получения 2'-дезоксиде- и 2'-F-модифицированных TREM использовали аналогичные 2'-дезоксиде- и 2'-фторфосфорамидиты с теми же защитными группами, что и для 2'-О-метил-РНК-амидитов. Для получения 2'-МОЕ-модифицированных TREM использовали следующие 2'-МОЕ-фосфорамидиты: 5'-О-(4,4'-диметокситритил)-2'-О-метоксиэтил-N6-бензоиладенозин-3'-О-[(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)]фосфорамидит, 5'-О-(4,4'-диметокситритил)-2'-О-метоксиэтил-5-метил-N4-бензоилцитидин-3'-О-[(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)]фосфорамидит, 5'-О-(4,4'-диметокситритил)-2'-О-метоксиэтил-N2-изобутирилгуанозин-3'-О-[(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)]фосфорамидит, 5'-О-(4,4'-диметокситритил)-2'-О-метоксиэтил-5-метилуридин-3'-О-[(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)]фосфорамидит.

Во время синтеза олигонуклеотидов с использованием этого фосфорамидитного подхода фосфотиоат вводили путем окисления сложного триэфира фосфита с использованием реагента для переноса серы, такого как тетраэтилтиурамдисульфид (TETD), бис(О, О-диизопропоксифосфинотиоил)дисульфид (реагент Стека), 3Н-1,2-бензодитиол-3-он-1,1-диоксид (реагент Бокажа), фенилацетилдисульфид (PADS), 3-этокси-1,2,4-дитиазолин-5-он (EDITH), 1,2-дитиазол-5-тион (ксантангидрид или ADTT), 3-((диметиламинометилен)амино)-3Н-1,2,4-дитиазол-3-тион (DDTT), диметилтиурамдисульфид (DTD), 3-фенил-1,2,4-дитиазолин-5-он (PolyOrg Sulfa или POS).

В таблицах 15-22 ниже описана серия TREM с одной и несколькими модификациями, синтезированных в соответствии с этой процедурой. Последовательности каждой из этих TREM представлены в таблице, где г: рибонуклеотид; m: 2'-ОМе; *: PS-связь; f: 2'-фтор; мое: 2'-МОЕ; d: дезоксирибонуклеотид; 5MeC: 5-метилцитозин. Так, например, mA представляет 2'-О-метиладенозин, мое5MeC представляет 2'-МОЕ-нуклеотид с азотистым основанием 5-метилцитозин, а dA представляет аденозиндезоксирибонуклеотид.

Пример 2. Синтез гуанозин-2'-О-МОЕ-фосфорамидита

В данном примере описан синтез гуанозин-2'-О-МОЕ-фосфорамидита. Гуанозин-2'-О-МОЕ-фосфорамидит получают и очищают в соответствии с ранее опубликованными процедурами (Wen K. et al. (2002) *The Journal of Organic Chemistry*, 67(22), 7887-7889).

Вкратце, гуанозин и имидазол сушат путем совместного выпаривания с пиридином, растворяют в сухом DMF и обрабатывают с помощью добавления по каплям бис(диизопропилхлорсил)метана при 0°C. Температуру постепенно повышают до 25°C и затем выдерживают в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и выпавшее в осадок белое твердое вещество фильтруют с получением соединения 1. К раствору соединения 1, BrCH₂CH₂OCH₃ и TBAI в DMF при -20°C добавляют бис(триметилсил)амид натрия и смесь перемешивают в течение 4 часов в атмосфере аргона. После того как реакцию гасят метанолом, THF выпаривают и остаток осаждают на

льду с получением соединения 2. ТВАФ добавляют к раствору соединения 2 при 25°C и затем смесь перемешивают при 35°C в течение 5 часов. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток фильтруют через небольшой слой силикагеля с использованием 10% метанола в дихлорметане с получением гуанозин-2'-О-МОЕ-фосфорамидита.

Пример 3. Синтез 5,6-дигидроуридина

В данном примере описан синтез 5,6-дигидроуридина. 5,6-Дигидроуридинфосфорамидит получают и очищают в соответствии с ранее опубликованными процедурами (Hanze AR et al., (1967) *Journal of the American Chemical Society*, 89(25), 6720-6725). Вкратце, кислород барботируют через раствор уридина в присутствии платиновой черни. После окончания реакции реакционную смесь наносят на тонкослойные хроматографические пластины с силикагелем и проявляют в смеси метанол-хлороформ (1:1). Через 1 час смесь охлаждают и центрифугируют, а прозрачную жидкость лиофилизируют с получением продукта 5,6-дигидроуридина.

Пример 4. Синтез TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силил-2'-ортоэфира (2'-АСЕ)

В данном примере описан синтез TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силил-2'-ортоэфира (2'-АСЕ), обобщенный из (Hartsel SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050).

Защищенные рибонуклеозидные мономеры

5'-О-силил-2'-О-АСЕ-защищенные фосфорамидиты получают и очищают в соответствии с ранее опубликованными процедурами (Hartsel SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050). Вкратце, синтез мономеров начинается со стандартных рибонуклеозидов с защищенным основанием [гА(ibu), гС(ацетил), гG(ibu) и U]. Затем проводят ортогональную защиту с помощью 5'-силил-2'-АСЕ и получение амидита в ходе пяти основных стадий:

1. Одновременная временная защита 5'- и 3'-гидроксильных групп с помощью 1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксана (TIPS).
2. Региоспецифическое превращение 2'-гидроксила в сложный 2'-О-ортоэфир с использованием трис(ацетоксиэтил)ортоформиата (АСЕ-ортоформиат).
3. Удаление защиты 5',3'-TIPS.
4. Введение защитной группы 5'-О-силилового эфира с использованием бензгидрилоксибис-(триметилсилилокси)-хлорсилана (BzH-Cl).
5. Фосфитилирование 3'-ОН с помощью бис(N,N'-диизопропиламино)метоксифосфина.

Полностью защищенный фосфитилированный мономер представляет собой масло. Для облегчения обработки и растворения раствор фосфорамидита выпаривают досуха в тарированной колбе, чтобы обеспечить возможность количественного определения выходов. Затем фосфорамидитное масло растворяют в безводном ацетонитриле, распределяют по флаконам для синтеза аликвотами по 1,0 ммоль и выпаривают досуха под

вакуумом в присутствии гидроксида калия (KOH) и P₂O₅.

Синтез олигорибонуклеозидов

Таблица 12

Стадия синтеза	Реагент	Время подачи	Время реакции
Деблокирование	3% DCA в DCM	35	
Активатор	0,5 М S-этилтетразол	6	
Сочетание	0,1 М амидит 8,0	30	
	0,5 М S-этилтетразол	8	30
<i>Повторное сочетание</i>			
Окисление	Трет-бутилгидропероксид	20	10
<i>Повторная подача окисления</i>			
Кэпирование	1-метилимидазол и уксусный ангидрид	12	10
Десилилирование	TEAHF	35	

Синтез 5'-силлил-2'-АСЕ-олигорибонуклеотидов начинается с соответствующим образом модифицированного 3'-концевого нуклеозида, присоединенного через 3'-гидроксил к полистирольной подложке. Затем твердую подложку, содержащуюся в соответствующем картридже для реакции, помещают в соответствующее положение колонки на приборе. Цикл синтеза подготавливают с использованием времени подачи и стадий ожидания, указанных в таблице 12.

1. Начальное детритилирование: Первая стадия цикла синтеза представляет собой удаление 5'-O-DMT из связанной с нуклеозидом полистирольной подложки с использованием 3% DCA в DCM.

2. Соединение: На твердую подложку подают раствор 5-этилтио-1Н-тетразола с последующей одновременной подачей равного количества раствора активатора и фосфорамидита. В зависимости от требуемой последовательности и масштаба синтеза избыток активатора и активатора вместе с амидитом доставляют попеременно несколько раз для повышения эффективности сочетания, которая, как правило, превышает 99% в расчете на реакцию сочетания. 5-Этилтио-1Н-тетразол активирует сочетание путем протонирования диизопропиламина, присоединенного к трехвалентному фосфору. Нуклеофильная атака 5-этилтио-1Н-тетразола приводит к образованию тетразолидного промежуточного соединения, которое вступает в реакцию со свободным 5'-ОН связанного с подложкой нуклеозида с образованием межнуклеотидной фосфитной связи.

3. Окисление: На следующей стадии удлинения цепи связь на основе фосфора (III) окисляется в течение 10-20 с до более стабильной и в конечном итоге необходимой связи на основе P(V) с использованием трет-бутилгидропероксида.

4. Кэпирование: Хотя подача избытка активатора и фосфорамидита повышает эффективность сочетания, небольшой процент не вступившего в реакцию нуклеозида может оставаться связанным с подложкой. Чтобы предотвратить введение смешанных последовательностей, не вступившие в реакцию 5'-ОН “кэпируют” или блокируют путем ацетилирования первичного гидроксила. Это ацетилирование достигается за счет одновременной подачи 1-метилимидазола и уксусного ангидрида.

5. 5'-Десилилирование: Прежде чем следующий нуклеозид в последовательности может быть добавлен к растущей олигонуклеотидной цепи, 5'-силильную группу удаляют с помощью иона фтора. Для этого требуется подача тригидрофторида триэтиламина в течение 45 с. Десилилирование является быстрым и поддающимся количественной оценке и не требует стадии ожидания.

Стадии 2-5 повторяют для каждого последующего нуклеотида, пока не будет построена требуемая последовательность.

Снятие защиты с олигонуклеотида

Двухстадийная стратегия быстрого снятия защиты используется для удаления защиты фосфатного остова, высвобождения олигонуклеотида с твердой подложки и удаления защитных групп экзоциклического амина на А, G и С. Обработка также удаляет ацетильный фрагмент со сложного ацетоксиэтилового ортоэфира, что приводит к 2'-бис-гидроксиэтил-защищенному промежуточному продукту, который теперь в 10 раз более лабилен в отношении конечного снятия защиты с помощью кислоты. На первой стадии снятия защиты используют S_2Na_2 для селективного удаления метильной защиты с межнуклеотидного фосфата, оставляя олигорибонуклеотид прикрепленным к полистирольной подложке. Эта конфигурация позволяет полностью смывать любой остаточный реагент перед продолжением. В качестве альтернативы можно также использовать многоколоночный подход с системой трубопроводов.

1. Цилиндр шприца присоединяют к одной из двух монтажных муфт на колонке для синтеза. 2 мл реагента S_2Na_2 набирают во второй шприц и присоединяют к противоположной стороне колонки для синтеза. Реагент S_2Na_2 осторожно проталкивают через колонку в пустой цилиндр шприца, продолжая движение вперед и назад несколько раз. Колонку, заполненную реагентом, выдерживают при комнатной температуре в течение 10 мин.

2. Реагент S_2Na_2 удаляют из колонки. Используя чистый шприц, колонку тщательно промывают водой. На второй стадии снятия защиты используют 40% 1-метиламин в воде для высвобождения олигорибонуклеотида с твердой подложки, снятия защиты с экзоциклических аминов основания и деацилирования сложного 2'-ортоэфира, оставляя соединение со снятой защитой.

Снятие защиты с помощью N-метиламина

1. Смолу твердой подложки переносят из колонки во флакон объемом 4 мл.
2. Добавляют 2 мл 40% метиламина и нагревают в течение 12 мин при 60°C.
3. Метиламин удаляют и переносят в новый флакон.

4. Раствор олигонуклеотида выпаривают досуха в SpeedVac или подобном устройстве.

Выходы олигонуклеотидов измеряют с использованием ультрафиолетового (УФ) спектрофотометра (поглощение при 260 нм).

Пример 5. Синтез аргининовой TREM с модификацией 2'-O-MOE

В этом примере описан синтез Arg TREM, имеющей одну 2'-O-MOE-модификацию. 2'-O-MOE-модификация может быть размещена на нуклеotide любого домена или линкера Arg TREM или в любом положении указанного домена или линкера.

Синтез олигорибонуклеотидов 2'-АСЕ-РНК проводят на модифицированном синтезаторе ДНК/РНК Applied Biosystems 394 или аналогичном приборе. 2'-O-MOE-амидиты синтезируют, как в примере 2. Олигонуклеотидную последовательность: GGCUCCGUGGCGCAAUGGAUAGCGCAUUGGACUUCUAAUUCAAAGGUUCCGGGUUCG(A-MOE)GUCCCGGCGGAGUCG синтезируют согласно протоколу, описанному в примере 4. Аналогичный способ можно использовать для добавления 2'-O-MOE-модификации на TREM, определяющей любую из других 19 аминокислот.

Пример 6. Синтез глутаминовой TREM с модификацией на основе псевдоуридина

В этом примере описан синтез Gln TREM, имеющей псевдоуридиновую модификацию. Модификацию можно разместить на нуклеotide любого домена или линкера Gln TREM или в любом положении указанного домена или линкера.

Синтез олигорибонуклеотидов 2'-АСЕ-РНК проводят на модифицированном синтезаторе ДНК/РНК Applied Biosystems 394 или аналогичном приборе. Псевдоуридиновые (P) амидиты получают от Glen Research или аналогичного поставщика. Олигонуклеотидную последовательность:

GGUCCAUGGUGPAAUGGUAAGCACUCUGGACUCTGAAUCCAGCGAUCCGA GUUCGAGUCUCGGUGGAACCUCCA синтезируют согласно протоколу, описанному в примере 4.

Аналогичный способ можно использовать для добавления псевдоуридиновой модификации на TREM, определяющей любую из других 19 аминокислот.

Пример 7. Анализ модифицированных TREM с помощью HPLC и MS

Химически модифицированные молекулы TREM можно анализировать с помощью HPLC, например, для оценки чистоты и гомогенности композиций. Для этого анализа можно использовать систему Waters Aquity UPLC с колонкой VEN C18 Waters (2,1 мм x 50 мм x 1,7 мкм). Образцы можно приготовить путем растворения 0,5 нмоль TREM в 75 мкл воды и введения 2 мкл раствора. Используемые буферы могут представлять собой 50 мМ ацетат диметилгексиламмония с 10% CH₃CN (ацетонитрил) в качестве буфера А и 50 мМ ацетат диметилгексиламмония с 75% CH₃CN в качестве буфера В (градиент 25-75% буфера В в течение 5 минут) со скоростью потока 0,5 мл/мин при 60°C. Данные ESI-LCMS для химически модифицированных TREM можно получить на масс-спектрометре Thermo Ultimate 3000-LTQ-XL.

В таблицах 15-22 ниже описана серия TREM с одной или несколькими модификациями, синтезированных в соответствии с протоколом, описанным в примере 1. Расчетные и обнаруженные молекулярные массы для каждой последовательности определяли, как описано в данном документе.

Пример 8. Анализ модифицированных TREM с помощью анионообменной HPLC

В данном примере описан контроль качества синтезированной TREM с помощью анионообменной HPLC. С помощью колонки Dionex DNA-Pac-PA-100 используют градиент с буфером А для HPLC и буфером В для HPLC. 0,5 ODU образца, растворенного в H₂O или трис-буфере, рН 7,5, вводят в градиент. Используемый градиент основан на длине олигонуклеотида и может применяться в соответствии с таблицей 13. Параметры, приведенные в таблице 14, можно использовать для программирования линейного градиента на анализаторе HPLC.

Таблица 13. Длина олигонуклеотида и процент градиента

Длина (оснований)	Градиент (%В)
0-5	0-30
6-10	10-40
11-16	20-50
17-32	30-60
33-50	40-70
>50	50-80

Таблица 14. Параметры для линейного градиента на анализаторе HPLC

Время (мин)	Поток (мл/мин)	% буфера А	% буфера В
0	1,5	100	0
1	1,5	100	0
3	1,5	70a	30a
15	1,5	40a	60a
15,5	2,5	0	100
17	2,5	0	100
17,25	2,5	100	0
23	2,5	100	0
s23,1	1,5	100	0
24	1,5	100	0
25	0,1	100	0

Пример 9. Анализ TREM с помощью очистки и анализа на основе PAGE

В данном примере описан контроль качества синтезированной TREM с помощью очистки и анализа на основе PAGE. Очистку и анализ 2'-АСЕ-защищенной РНК с

использованием геля проводят согласно стандартным протоколам для денатурирующего PAGE (Ellington and Pollard (1998) *In Current Protocols in Molecular Biology*, Chanda, V). Вкратце, 2'-АСЕ-защищенный олигонуклеотид ресуспендируют в 200 мл буфера для загрузки геля. 4-12% бис-трис гель Invitrogen™ NuPAGE™ или аналогичный гель готовят в аппарате для гель-электрофореза. Образцы загружают и гель прогоняют при 50-120 Вт, поддерживая аппарат при 40°C. По завершении гель подвергают воздействию ультрафиолетового (УФ) света с длиной волны 254 нм, чтобы визуализировать чистоту РНК с помощью УФ-оттенения. При необходимости требуемую полосу геля вырезают чистым лезвием бритвы. Фрагмент геля измельчают и к частицам геля добавляют буфер для элюирования на основе 0,3 М NaOAc и замачивают на ночь. Смесь сливают и фильтруют через колонку с сефадексом, такую как Nap-10 или Nap-25.

Пример 10. Снятие защиты с синтезированной TREM

В данном примере описано снятие защиты с TREM, полученной в соответствии со способом синтеза *in vitro*. 2'-защитные группы удаляют с помощью 100 мМ уксусной кислоты, pH 3,8. Побочные продукты муравьиной кислоты и этиленгликоля удаляют путем инкубации при 60°C в течение 30 мин с последующей лиофилизацией или вакуумированием в SpeedVac досуха. После этой стадии конечного снятия защиты олигонуклеотиды готовы к применению.

Пример 11. Определение характеристик химически модифицированных TREM в отношении сквозного прочитывания кодона преждевременной терминации (РТС) в репортерном белке

В данном примере описан анализ для тестирования способности некогатной химически модифицированной TREM осуществлять сквозное прочитывание РТС в линии клеток, экспрессирующих репортерный белок, имеющий РТС. В этом примере описан анализ химически модифицированных аргининовой, сериновой и глутаминовой некогатных TREM (т. е. Arg-TGA, Ser-TAG и Gln-TAA), хотя также можно использовать некогатную TREM, определяющую любую из остальных аминокислот.

Линию клеток, сконструированную для стабильной экспрессии репортерной конструкции NanoLuc, содержащей кодон преждевременной терминации (РТС), можно создать с использованием системы FlpIn в соответствии с инструкциями производителя. Доставку химически модифицированных TREM в клетки с репортером NanoLuc осуществляют с помощью реакции обратной трансфекции с использованием липофектамина RNAiMAX (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, отбирают 5 мкл 2,5 мкМ раствора химически модифицированной TREM и разводят в 20 мкл смеси RNAiMAX/OptiMEM. После осторожного перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре 25 мкл TREM/смеси для трансфекции добавляют в 96-луночный планшет и выдерживают в течение 20-30 мин перед добавлением клеток. Клетки с репортером NanoLuc собирают и разбавляют до 4×10^5 клеток/мл в полной питательной среде, и 100 мкл разбавленной суспензии клеток добавляют на планшет, содержащий TREM, и перемешивают. Через 24 ч 100 мкл полной питательной среды

добавляют в 96-луночный планшет для поддержания жизнеспособности клеток.

Для мониторинга эффективности химически модифицированной TREM в отношении сквозного прочитывания РТС в репортерной конструкции через 48 часов после доставки TREM в клетки можно проводить биолюминесцентный анализ NanoGlo (Promega, США) в соответствии с инструкцией производителя. Вкратце, клеточную среду заменяют и дают уравновеситься до комнатной температуры. Реагент NanoGlo готовят путем смешивания буфера с субстратом при отношении 50:1. 50 мкл смешанного реагента NanoGlo добавляют в 96-луночный планшет и перемешивают на встряхивателе при 600 об/мин в течение 10 мин. Через 2 мин планшет центрифугируют при 1000 g, а затем проводят стадию 5-минутной инкубации при комнатной температуре перед измерением биолюминесценции образца. В качестве положительного контроля используют клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc без РТС. В качестве отрицательного контроля используют клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc с РТС, но без трансфекции TREM. Эффективность химически модифицированных TREM измеряют как отношение люминесценции NanoLuc в экспериментальном образце к люминесценции NanoLuc в положительном контроле или как отношение люминесценции NanoLuc в экспериментальном образце к люминесценции NanoLuc в отрицательном контроле. Ожидается, что если TREM образца функциональна, она сможет осуществлять сквозное прочитывание стоп-мутации в репортере NanoLuc и давать показания люминесценции выше, чем показания люминесценции, измеренные в отрицательном контроле. Если TREM образца не функциональна, "спасение" стоп-мутации не происходит, и обнаруживают люминесценцию, которая меньше или равна отрицательному контролю.

Влияние типа и положения химической модификации оценивали у последовательностей TREM с одной или несколькими модификациями, как показано в таблицах 15-22 ниже. В таблицах 15-19 описана активность иллюстративной химически модифицированной последовательности TREM-Arg-TGA, в которой 2'-OMe- (таблица 15), 2'-F- (таблица 16), 2'-MOE- (таблица 17), 2'-дезоксиде- (таблица 18) и PS- (таблица 19) модификации введены в каждое положение последовательности TREM. Дополнительные последовательности TREM также модифицировали в каждом положении с помощью 2'-OMe-модификации, а именно Ser-TAG (таблица 20) и Gln-TAA (таблица 21). Кроме того, выборку последовательностей TREM с несколькими модификациями подготовили в соответствии с примерами 1 и 9 и тестировали, как описано в данном документе; эти данные обобщены в таблице 22. В этих таблицах последовательности аннотированы следующим образом: r: рибонуклеотид; m: 2'-OMe; *: PS-связь; f: 2'-фтор; мое: 2'-MOE; d: дезоксирибонуклеотид; 5MeC: 5-метилцитозин. Так, например, mA представляет 2'-О-метиладенозин, мое5MeC представляет 2'-MOE-нуклеотид с азотистым основанием 5-метилцитозин, а dA представляет аденозиндезоксирибонуклеотид.

Кроме того, в этих таблицах результаты скрининга активности представлены как log₂-кратные изменения по сравнению с соответствующей немодифицированной TREM,

где “1” указывает на менее чем $-0,05 \log_2$ -кратное изменение; “2” указывает на более или равное $-0,05$ и менее чем $0,55 \log_2$ -кратное изменение; и “3” указывает на более или равное $0,55 \log_2$ -кратное изменение. Результаты для всех скринингов TREM-Arg-TGA с одной модификацией сравниваются на ФИГ. 1. Результаты показывают, что определенные модификации допускались во многих положениях, но конкретные сайты были чувствительны к модификации или проявляли повышенную активность при модификации. Например, ни 2'-ОМе, ни 2'-МОЕ не допускались в положении 33 в последовательности Arg-TGA, однако 2'-F и 2'-дезоксидезоксирибоза (ДНК) улучшали активность в положении 33. 2'-ОМе была особенно активна в положениях 1 и 73. 2'-дезоксидезоксирибоза (ДНК) также хорошо переносилась в положении 31. PS-модификация повышала активность при введении между положениями 35 и 36, между 37 и 38, между 38 и 39, между 54 и 55 и между положениями 55 и 56.

Таблица 15. 2'-ОМе-модифицированные TREM (TREM-Arg-TGA) и связанные с ними данные

SEQ ID NO.	Модификация	Последовательность	Расчетная MW	Обнаруженная MW	Результаты
622		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24509,24	24508	2
623	OME 1	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGmGrCrUrCrCrGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24526,4	3
624	OME 2	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr	24523,24	24516,6	3

		CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGmCrUrCrCrGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
625	OME 3	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCmUrCrCrGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24526,6	2
626	OME 4	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUmCrCrGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,21	24517,6	3
627	OME 5	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCmCrGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24516,5	2
628	OME 6	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCmGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24511	3
629	OME 7	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr	24523,24	24516,5	1

		CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGmUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
630	OME 8	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUmGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,21	24511,6	1
631	OME 9	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGmGr CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24514,9	1
632	OME 10	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGm CrGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24535,3	3
633	OME 11	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC mGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24532,9	2
634	OME 12	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr	24523,24	24530,5	3

		CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGmCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
635	OME 13	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCmArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24529,9	3
636	OME 14	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrAmArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24530	2
637	OME 15	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArAmUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24531,3	2
638	OME 16	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUmGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,21	24530,2	2
639	OME 17	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr	24523,24	24530	3

		CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGmGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
640	OME 18	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGmArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24530,3	3
641	OME 19	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrAmUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24531	1
642	OME 20	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUmAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,21	24531,5	3
643	OME 21	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAm GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24521,2	1
644	OME 22	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr	24523,24	24529,8	3

645	OME 23	CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GmCrGrCrArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCmGrCrArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGmCrArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCmArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr	24523,24	24529,9	2
646	OME 24	CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGmCrArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCmArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr	24523,24	24529,7	2
647	OME 25	CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCmArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCmArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr	24523,24	24529,9	2
648	OME 26	CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCmArUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr	24523,24	24529,3	1
649	OME 27	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr	24523,21	24529,7	2

		GrCrGrCrAmUrUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUmUrGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUmGrGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGmGrAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGmAr CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr			
650	OME 28		24523,21	24529,9	2
651	OME 29		24523,24	24529,8	3
652	OME 30		24523,24	24530	3
653	OME 31		24523,24	24529,8	1

		UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrAm CrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArC mUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UmUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUmCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A			
654	OME 32		24522,68	24524,9	1
655	OME 33		24523,21	24529,9	1
656	OME 34		24523,21	24529,8	1
657	OME 35		24522,68	24530	1

658	OME 36	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCmArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A</p>	24523,24	24529,8	1
659	OME 37	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrAmArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A</p>	24523,24	24530	1
660	OME 38	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArAmArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A</p>	24523,24	24529,7	1
661	OME 39	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArAmUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A</p>	24523,21	24529,7	1
662	OME 40	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr</p>	24523,21	24529,5	1

		UrUrCrArArArUmUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUmCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCmAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrAm ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArA mArGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr			
663	OME 41		24523,24	24531,3	2
664	OME 42		24523,24	24529,9	3
665	OME 43		24523,24	24531,9	3
666	OME 44		24523,24	24529,6	2

		GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr AmGrGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGmGrUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGmUrUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUmUrCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A			
667	OME 45		24523,24	24531	3
668	OME 46		24523,24	24531,6	1
669	OME 47		24523,21	24530,5	1
670	OME 48		24523,21	24511,6	2
671	OME 49	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC	24523,24	24514,6	2

		rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUmCrCrGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCmGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCmGrGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGmGrGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr			
672	OME 50		24523,24	24512,7	3
673	OME 51		24523,24	24519,7	2
674	OME 52		24523,24	24517,3	3
675	OME 53		24523,24	24520,5	2

		ArGrGrUrUrCrCrGrGmGr UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGm UrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU mUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UmCrGrArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCmGrArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC			
676	OME 54		24523,21	24516,7	2
677	OME 55		24523,21	24521,6	1
678	OME 56		24523,24	24515,3	3
679	OME 57		24523,24	24523,7	2
680	OME 58		24523,24	24516,6	1

		rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGmArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
681	OME 59	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrAmGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24532,2	3
682	OME 60	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGmUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,21	24516,5	1
683	OME 61	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUmCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24520,7	3
684	OME 62	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCmCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA	24523,24	24516,8	2
685	OME 63	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC	24523,24	24523,2	1

		rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCmCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
686	OME 64	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCmGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24529,6	2
687	OME 65	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGmG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24530,9	3
688	OME 66	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrG mCrGrGrArGrUrCrGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24523,2	3
689	OME 67	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CmGrGrArGrUrCrGrCrCrA	24523,24	24530	2

		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
690	OME 68	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGmGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24521,2	3
691	OME 69	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGmArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24530,4	3
692	OME 70	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrAmGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24521,1	1
693	OME 71	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGmUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,21	24530,5	3
694	OME 72	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUmCrGrCrCrA	24523,24	24520,2	3

		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr			
695	OME 73	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCmGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24530,6	3
696	OME 74	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGmCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24519,1	2
697	OME 75	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCmCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC rGrCrArArUrGrGrArUrAr GrCrGrCrArUrUrGrGrArCr	24523,24	24531,5	2
698	OME 76	UrUrCrArArArUrUrCrArAr ArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUr UrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCmA	24523,24	24520,2	2

Таблица 16. 2'-F-модифицированные TREM (TREM-Arg-TGA) и связанные с ними

данные

SEQ ID NO.	Модифи кация	Последовательность	Расчетная MW	Обнару женная MW	Результаты
699	F 1	fGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr	24510,67	24513,3	2

		GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA			
700	F 2	rGfGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,7	2
701	F 3	rGrGfCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24509,1	1
702	F 4	rGrGrCfUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24514	1
703	F 5	rGrGrCrUfCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24515	1
704	F 6	rGrGrCrUrCfCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24513,8	1
705	F 7	rGrGrCrUrCrCfGrUrGrGrCrGrCrAr	24510,67	24516,7	1

		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA			
706	F 8	rGrGrCrUrCrCrGrUfGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24517	1
707	F 9	rGrGrCrUrCrCrGrUfGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,4	1
708	F 10	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGfGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,2	2
709	F 11	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGfCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24517,6	2
710	F 12	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCfGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,1	2

711	F 13	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGfCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,3	2
712	F 14	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCfAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24518,1	2
713	F 15	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAf ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24519,2	2
714	F 16	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr AfUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24518,5	2
715	F 17	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUfGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24519,3	1
716	F 18	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGfGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr	24510,67	24518,6	2

		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGfArUrArGrCrGrCrArUrUr			
717	F 19	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,68	24517,5	2
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrAfUrArGrCrGrCrArUrUr			
718	F 20	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,68	24518,4	3
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUfArGrCrGrCrArUrUr			
719	F 21	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,68	24519	1
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrAfGrCrGrCrArUrUr			
720	F 22	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,67	24517,5	2
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGfCrGrCrArUrUr			
721	F 23	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,67	24517,2	2
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGrCfGrCrArUrUr			
722	F 24	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,67	24519,3	1
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			

		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGfCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCfArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAfUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUfUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUf GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GfGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr			
723	F 25		24510,67	24518,6	2
724	F 26		24510,68	24514,8	1
725	F 27		24510,68	24519,2	1
726	F 28		24510,68	24518,5	2
727	F 29		24510,67	24518,3	3
728	F 30		24510,67	24517,9	2

		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGfArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrAfCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCfUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUfUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUfCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
729	F 31		24510,68	24517,4	1
730	F 32		24510,67	24518,1	1
731	F 33		24510,68	24517,7	3
732	F 34		24510,68	24518,8	1
733	F 35		24510,67	24519	1
734	F 36		24510,68	24518,7	1

		GrGrArCrUrUrCfArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrAfArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArAfArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArAfUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUfUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
735	F 37		24510,68	24517,6	1
736	F 38		24510,68	24518,4	1
737	F 39		24510,68	24519,8	1
738	F 40		24510,68	24508,1	3
739	F 41		24510,67	24519,7	3
740	F 42		24510,68	24519,8	2

		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCfAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAf ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA			
741	F 43	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAf ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24518,5	2
742	F 44	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr AfArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24519	3
743	F 45	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArAfGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24517,7	3
744	F 46	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGfGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,8	2
745	F 47	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGfUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24518,6	2

746	F 48	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUfUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,68	24518,5	3
747	F 49	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUfCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24519,4	3
748	F 50	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCfCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,6	3
749	F 51	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCfGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24518,2	1
750	F 52	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGfGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA	24510,67	24519,1	3
751	F 53	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGfGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr	24510,67	24518,7	3

		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
752	F 54	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,68	24518,9	3
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGfUrUrCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
753	F 55	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,68	24520,3	1
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUfUrCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
754	F 56	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,67	24518,6	3
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUfCr			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
755	F 57	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,67	24518,2	2
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCf			
		GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
756	F 58	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,68	24518	1
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			
		GfArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr			
		UrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr			
		ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
757	F 59	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr	24510,67	24518,5	3
		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr			

		ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGfGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGfCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGfGrArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGfArGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrAfGr UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr			
764	F 66		24510,67	24519,1	2
765	F 67		24510,67	24518,5	3
766	F 68		24510,67	24518,2	3
767	F 69		24510,68	24519,4	3
768	F 70		24510,67	24518,4	2
769	F 71		24510,68	24520,2	3

770	F 72	GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGf UrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UfCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCfGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGfCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCfA	24510,67	24518,4	3
771	F 73	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCfGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCfGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA	24510,67	24517,9	1
772	F 74	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGfCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGfCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA	24510,67	24518,2	2
773	F 75	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCfCrA	24510,67	24518,2	3
774	F 76	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCfA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrAr ArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUr GrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrAr ArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCr GrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCfA	24510,68	24518,3	3

Таблица 17. 2'-МОЕ-модифицированные TREM (TREM-Arg-TGA) и связанные с

ними данные

SEQ ID NO.	Модификация	Последовательность	Расчетная MW	Обнаруженная MW	Результаты
775	MOE 1	moeGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrAr	24566,69	24565,5	3
776	MOE 2	rGmoeGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrAr	24566,69	24565,4	2
777	MOE 3	rGrGmoe5MeCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrAr	24580,68	24580,5	2
778	MOE 4	rGrGrCmoeTrCrCrGrUrGrGrCrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrAr	24580,69	24579,3	3
779	MOE 5	rGrGrCrUmoe5MeCrCrGrUrGrGrCrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrAr	24580,68	24579,6	1
780	MOE 6	rGrGrCrUrCmoe5MeCrGrUrGrGr	24580,68	24579,6	2

781	MOE 10	CrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCrG rCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGmoeGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGmoe5Me CrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCrG rCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCmoeGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGmoe 5MeCrArArUrGrGrArUrArGrCrGr CrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArA rUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCm oeArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA	24566,69	24568,3	2
782	MOE 11	rCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCmoeGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGmoe 5MeCrArArUrGrGrArUrArGrCrGr CrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArA rUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCm oeArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA	24580,68	24579	1
783	MOE 12	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGmoe 5MeCrArArUrGrGrArUrArGrCrGr CrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArA rUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCm oeArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA	24566,69	24566,6	2
784	MOE 13	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCm oeArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA	24580,68	24580	2
785	MOE 14	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA	24566,69	24567,7	3

792	MOE 21	<p>rGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p> <p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr</p> <p>ArArUrGrGrArUmoeArGrCrGrCr</p> <p>ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU</p> <p>rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr</p> <p>GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC</p> <p>rGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p> <p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr</p> <p>ArArUrGrGrArUrAmoeGrCrGrCr</p> <p>ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU</p> <p>rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr</p> <p>GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC</p> <p>rGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p> <p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr</p> <p>ArArUrGrGrArUrAmoeGrCrGrCr</p>	24566,69	24565,4	1
793	MOE 22	<p>ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU</p> <p>rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr</p> <p>GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC</p> <p>rGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p> <p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr</p> <p>ArArUrGrGrArUrAmoeGrCrGrCr</p>	24566,69	24566,2	1
794	MOE 23	<p>rCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr</p> <p>ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG</p> <p>rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr</p> <p>GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p> <p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr</p> <p>ArArUrGrGrArUrArGrCmoeGrCr</p>	24580,68	24579,5	1
795	MOE 24	<p>ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU</p> <p>rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr</p> <p>GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC</p> <p>rGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p> <p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr</p> <p>ArArUrGrGrArUrArGrCrGmoe5M</p>	24566,69	24567,3	1
796	MOE 25	<p>eCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr</p> <p>ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG</p> <p>rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr</p> <p>GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p> <p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr</p>	24580,68	24578,8	2
797	MOE 27	<p>ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAm</p> <p>oeTrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr</p> <p>UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG</p>	24580,69	24580,3	2

798	MOE 28	<p>rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU moeTrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24580,69	24582,9	1
799	MOE 29	<p>rUmoeGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24568,3	3
800	MOE 30	<p>rUrGmoeGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24567,7	2
801	MOE 32	<p>rUrGrGrAmoe5MeCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24580,68	24580,4	1
802	MOE 33	<p>rUrGrGrArCmoeTrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24580,69	24574,5	1
803	MOE 34	<p>ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUmoeTrCrArArArUr</p>	24580,69	24581,3	1

804	MOE 35	UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUmoe5MeCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24580,68	24581	1
805	MOE 36	rUrGrGrArCrUrUrCmoeArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24566,69	24566,6	1
806	MOE 37	rUrGrGrArCrUrUrCrAmoeArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24566,69	24572,4	1
807	MOE 38	rUrGrGrArCrUrUrCrArAmoeArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrG rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCr GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24566,69	24561,6	1
808	MOE 41	rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUm oe5MeCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA	24580,68	24583,5	1
809	MOE 42	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24566,69	24566,9	1

810	MOE 43	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CmoeArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrAmoeArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24566,9	2
811	MOE 44	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArAmoeArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArAmoeArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24566,9	3
812	MOE 45	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArAmoeGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArAmoeGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24561	3
813	MOE 46	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGmoeGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGmoeTrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24560,1	1
814	MOE 47	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGmoeTrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGmoeTrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24580,69	24575,8	3
815	MOE 48	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGmoeTrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24580,69	24580,5	1

816	MOE 49	ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUmoeTrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUmoe5MeCrCrG rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24580,68	24578,4	3
817	MOE 50	rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCmoe5MeCrG rGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24580,68	24578,8	3
818	MOE 51	rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCmoeGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24566,69	24567,5	1
819	MOE 52	rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGmoeGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24566,69	24567,2	3
820	MOE 53	rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGmoe GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrC rGrGrArGrUrCrGrCrCrA	24566,69	24566,8	2

833	MOE 67	<p>rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGmoe5 MeCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCmoe GrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24566,7	1
834	MOE 68	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGm oeGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24567,3	2
835	MOE 69	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGr GmoeArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24566,69	24565,9	1
836	MOE 71	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGr GrArGmoeTrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24580,69	24579,5	1
837	MOE 72	<p>rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGr GrArGrUmoe5MeCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU</p>	24580,68	24583,5	3
838	MOE 73	<p>ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr</p>	24566,69	24569,6	3

839	МОЕ 74	CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGr GrArGrUrCmoeGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGr GrArGrUrCrGmoe5MeCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24580,68	24580,9	1
840	МОЕ 75	rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGr GrArGrUrCrGrCmoe5MeCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrArU	24580,68	24579,7	2
841	МОЕ 76	rUrGrGrArCrUrUrCrArArArUrUr CrArArArGrGrUrUrCrCrGrGrGrU rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGrCrGr GrArGrUrCrGrCrCmoeA	24566,69	24568,2	2

Таблица 18. 2'-дезокси-модифицированные TREM (TREM-Arg-TGA) и связанные с ними данные

SEQ ID NO.	Модификация	Последовательность	Расчетная MW	Обнаруженная MW	Результаты
842	ДНК 1	dGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrC rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGdGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrC	24492,69	24493,1	2
843	ДНК 2	rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU	24492,69	24493	2

844	ДНК 3	rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGdCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrC rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCdUrCrCrGrUrGrGrCrGrC rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA	24492,71	24491,8	3
845	ДНК 4	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUdCrCrGrUrGrGrCrGrC rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA	24492,69	24490,9	3
846	ДНК 5	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCdCrGrUrGrGrCrGrC rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA	24492,71	24492,5	3
847	ДНК 6	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCdGrUrGrGrCrGrC rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA	24492,71	24491,4	3
848	ДНК 7	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA	24492,69	24492,4	1
849	ДНК 8	rGrGrCrUrCrCrGdUrGrGrCrGrC rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA	24492,69	24493,5	1

861	ДНК 20	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrAdUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24497,8	3
862	ДНК 21	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUdArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24494,8	1
863	ДНК 22	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrAdGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24491,2	3
864	ДНК 23	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGdCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,71	24491,7	3
865	ДНК 24	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCdGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24490,7	1
866	ДНК 25	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGdCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr</p>	24492,71	24491,8	2

		UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrAdArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArAdArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArAdGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGdGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGdUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGdUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
885	ДНК 44		24492,69	24491,4	2
886	ДНК 45		24492,69	24493,1	1
887	ДНК 46		24492,69	24494	1
888	ДНК 47		24492,69	24491,1	2
889	ДНК 48		24492,69	24490	2
890	ДНК 49		24492,71	24494,4	2

896	ДНК 55	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUdUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24490,8	1
897	ДНК 56	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUdCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,71	24493	2
898	ДНК 57	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCdGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24494,9	1
899	ДНК 58	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGdArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24493,4	2
900	ДНК 59	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrAdGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA</p>	24492,69	24491,3	3
901	ДНК 60	<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGdUrCrCrCrGrGr</p>	24492,69	24490,3	2

914	ДНК 73	UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUdCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCdGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGdCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCdCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCdA	24492,69	24501,4	1
915	ДНК 74	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGdCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGdCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCdCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCdA	24492,71	24499,8	2
916	ДНК 75	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCdCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCdCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCdA	24492,71	24501,9	2
917	ДНК 76	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCdA	24492,69	24501,9	3

Таблица 19. Фосфотиоат-модифицированные TREM (TREM-Arg-TGA) и связанные с ними данные

SEQ ID NO.	Модификация	Последовательность	Расчетная MW	Обнаруженная MW	Результаты
918	PS 1	rG*rGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr	24525,3	24528,7	3

925	PS 8	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrU*rGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrG*rGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr	24524,68	24529,8	1
926	PS 9	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrG*rCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr	24524,68	24531,1	3
927	PS 10	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrC*rGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr	24524,68	24529,8	2
928	PS 11	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrG*r CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr	24524,68	24532,4	1
929	PS 12	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA	24524,68	24531,2	1
930	PS 13	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrC	24524,68	24529,9	1

		*rArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr A*rArUrGrGrArUrArGrCrGrCrA rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArA*rUrGrGrArUrArGrCrGrCrA			
931	PS 14	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArA*rUrGrGrArUrArGrCrGrCrA	24524,68	24530	3
932	PS 15	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArU*rGrGrArUrArGrCrGrCrA	24524,68	24531,5	3
933	PS 16	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrG*rGrArUrArGrCrGrCrA	24524,68	24530	3
934	PS 17	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrG*rArUrArGrCrGrCrA	24524,68	24530	3
935	PS 18	rUrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA	24524,68	24530	3

954	PS 37	<p>rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArA*rArU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArA*rU</p>	24524,68	24524,7	3
955	PS 38	<p>rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArA*rU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU*</p>	24524,68	24519,4	3
956	PS 39	<p>rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArU* rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr</p>	24524,68	24529,7	1
957		<p>U*rCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr U*rCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr</p>	24524,68	24529,8	
958	PS 41	<p>UrC*rArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrC*rArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr</p>	24524,68	24529,9	2
959		<p>rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrC*rArArArGrGrUrUrCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr</p>	24524,68	24530,8	

		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrU*rCrCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrC*rCrGrG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrG*rG rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrG* rGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr G*rUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrG rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA			
966	PS 49		24524,68	24529,6	2
967			24524,68	24530,4	
968			24524,68	24528,8	
969	PS 52		24524,68	24526	3
970			24524,68	24530,7	

		GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrG*			
		rCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
983	PS 66	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr	24524,68	24524,4	1
		UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr			
		GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr			
		C*rGrGrArGrUrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
984		UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr	24524,68	24524,7	
		UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr			
		GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr			
		CrG*rGrArGrUrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
985		UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr	24524,68	24524,3	
		UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr			
		GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr			
		CrGrG*rArGrUrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
986	PS 69	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr	24524,68	24522,6	2
		UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr			
		GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr			
		CrGrGrA*rGrUrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
987	PS 70	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr	24524,68	24524,9	2
		UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr			
		GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr			
		CrGrGrArG*rUrCrGrCrCrA			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
988	PS 71	ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr	24524,68	24525,1	2
		UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr			

989	PS 72	UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrU*rCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrC*rGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rA	24524,68	24525,3	2
990	PS 73	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrG*rCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rA	24525,3	24520,4	3
991	PS 74	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rA	24525,3	24533,1	3
992	PS 75	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrGrC*rA	24525,3	24533,2	2

Таблица 20. 2'-ОМе-модифицированные TREM (TREM-Ser-TAG) и связанные с ними данные

SEQ ID NO.	Модификация	Последовательность	Расчетная MW	Обнаруженная MW	Результаты
993		rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27323,32	27329,5	2

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA			
		mGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
994	OME 1	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA	27337,32	27343,3	3
		rGmArCrGrArGrGrUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
995	OME 2	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA	27337,32	27342,9	2
		rGrAmCrGrArGrGrUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
996	OME 3	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA	27337,32	27342,3	1
		rGrArCmGrArGrGrUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
997	OME 4	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA	27337,32	27339,3	3
		rGrArCrGmArGrGrUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
998	OME 5	GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338,7	3

		UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrAmGrGrUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
999	OME 6	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGmGrUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338,8	1
1000	OME 7	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGmUrGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27341,2	1
1001	OME 8	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUmGrGrCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27341,4	1
1002	OME 9	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGmGrCrCr	27337,32	27338,5	1
1003	OME 10	GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338,4	2

		UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGmCrCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
1004	OME 11	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCmCr GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27339,3	1
1005	OME 12	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCm GrArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27336,2	1
1006	OME 13	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG mArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27344,3	1
1007	OME 14	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG	27337,32	27332,8	1
1008	OME 15	rAmGrUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27337,7	1

		UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGmUrGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
1009	OME 16	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUmGrGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338,7	1
1010	OME 17	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGmGrUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338	2
1011	OME 18	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGmUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27339	2
1012	OME 19	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGmUrUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338,1	1
1013	OME 20	rArGrUrGrGrUmUrArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338,2	1

		UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUmArArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
1014	OME 21	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrAmArGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27337,3	1
1015	OME 22	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArAmGrGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27337	1
1016	OME 23	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGmGrCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27338,3	1
1017	OME 24	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG	27337,32	27340,9	2
1018	OME 25	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGmCr GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27337,8	1

		UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCm GrArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr			
1019	OME 26	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG mArUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27336,8	1
1020	OME 27	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rAmUrGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27339,7	2
1021	OME 28	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUmGrGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27337,9	1
1022	OME 29	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG	27337,32	27337,8	2
1023	OME 30	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGmGrArCrUrCrUrArArAr	27337,32	27337,5	2

		UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGmArCrUrCrUrArArAr			
1024	OME 31	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrAmCrUrCrUrArArAr	27337,32	27337,7	1
1025	OME 32	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCmUrCrUrArArAr	27337,32	27340,4	2
1026	OME 33	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUmCrUrArArAr	27337,32	27336,2	1
1027	OME 34	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG	27337,32	27338,4	3
1028	OME 35	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCmUrArArAr	27337,32	27338,8	1

		UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUmArArAr			
1029	OME 36	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrAmArAr	27337,32	27338,1	1
1030	OME 37	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArAmAr	27337,32	27338	1
1031	OME 38	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArAm	27337,32	27340,8	3
1032	OME 39	UrCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG	27337,32	27337,7	3
1033	OME 40	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,6	2

		mCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1034	OME 41	rCmCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337	2
1035		rCrCmArUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,7	
1036	OME 43	rCrCrAmUrUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,3	2
1037	OME 44	rCrCrArUmUrGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,3	1
1038	OME 45	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,1	1

		rCrCrArUrUmGrUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1039	OME 46	rCrCrArUrUrGmUrGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,3	2
1040	OME 47	rCrCrArUrUrGrUmGrCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,2	2
1041	OME 48	rCrCrArUrUrGrUrGmCrUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338	1
1042	OME 49	rCrCrArUrUrGrUrGrCmUrCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,6	1
1043	OME 50	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,8	1

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUmCrUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1044	OME 51	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCmUr GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,4	1
1045	OME 52	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUm GrCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,7	1
1046	OME 53	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrG mCrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUr CrGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUr CrGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27341,4	1
1047	OME 54	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CmArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27341,3	1
1048	OME 55	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,6	1

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrAmCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1049	OME 56	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCmGrCrGrUrGrGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,7	1
1050	OME 57	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGmCrGrUrGrGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,1	1
1051	OME 58	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCmGrUrGrGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,6	1
1052	OME 59	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGmUrGrGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,6	2
1053	OME 60	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,7	1

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUmGrGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1054	OME 61	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGmGrGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,4	3
1055	OME 62	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGmGrUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,2	1
1056	OME 63	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGmUrUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,3	1
1057	OME 64	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUmUrC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,9	1
1058	OME 65	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,2	1

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUmC rGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1059	OME 66	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrC mGrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrC rGrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336	1
1060	OME 67	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GmArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,5	1
1061	OME 68	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrAmArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,9	1
1062	OME 69	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArAmUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27341,1	1
1063	OME 70	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,9	1

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUmCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA			
		rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1064	OME 71	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCmCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA	27337,32	27338,1	1
		rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1065	OME 72	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCmCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA	27337,32	27338,7	1
		rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1066	OME 73	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCmArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA	27337,32	27336,4	2
		rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1067	OME 74	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrAmUrCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA	27337,32	27337,8	1
		rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1068	OME 75	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338	1

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUmCrCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1069	OME 76	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCmCrUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,6	1
1070	OME 77	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCmUrCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27335,9	1
1071	OME 78	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUmCr GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,9	1
1072	OME 79	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCm GrUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,1	3
1073	OME 80	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,1	3

		rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GmUrCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU			
1074	OME 81	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUmCrGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336,5	2
1075	OME 82	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCmGrCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27336	3
1076	OME 83	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGmCrCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,4	1
1077	OME 84	rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr GrUrCrGrCmCrA rGrArCrGrArGrGrUrGrGrCrCrG rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27338,7	1
1078	OME 85	rArGrUrGrGrUrUrArArGrGrCrG rArUrGrGrArCrUrCrUrArArArU	27337,32	27337,9	1

rCrCrArUrUrGrUrGrCrUrCrUrGr
 CrArCrGrCrGrUrGrGrGrUrUrCr
 GrArArUrCrCrCrArUrCrCrUrCr
 GrUrCrGrCrCmA

Таблица 21. 2'-ОМе-модифицированные TREM (TREM-Gln-TAA) и связанные с ними данные

SEQ ID NO.	Модификация	Последовательность	Расчетная MW	Обнаруженная MW	Результаты
1079		rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGrArArCrCrUrCrCrA	24055,37	24059,2	2
1080	OME 1	mGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA	24069,37	24071,7	3
1081	OME 2	rGmGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA	24069,37	24073,8	2
1082	OME 3	rGrGmUrUrCrCrArUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA	24069,37	24069,7	1
1083	OME 4	rGrGrUmUrCrCrArUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr	24069,37	24073	3

1084	OME 5	UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUmCrCrArUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCmCrArUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr	24069,37	24071,3	2
1085	OME 6	UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCmArUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr	24069,37	24074,2	1
1086	OME 7	UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrAmUrGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr	24069,37	24074	1
1087	OME 8	UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUmGrGrUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr	24069,37	24069	1
1088	OME 9	UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA	24069,37	24070,3	1
1089	OME 10	rGrGrUrUrCrCrArUrGmGrUrGr	24069,37	24069,2	2

		UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGmUrGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUmGr UrArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU mArArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rAmArUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA			
1090	OME 11		24069,37	24069,4	1
1091	OME 12		24069,37	24068,5	3
1092	OME 13		24069,37	24068,4	3
1093	OME 14		24069,37	24070,9	2
1094	OME 15		24069,37	24068,3	2

1095	OME 16	<p>rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArAmUrGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA</p>	24069,37	24067,5	2
1096	OME 17	<p>rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUmGrGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA</p>	24069,37	24067,6	3
1097	OME 18	<p>rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGmGrUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA</p>	24069,37	24067,4	3
1098	OME 19	<p>rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGmUrArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA</p>	24069,37	24067,3	1
1099	OME 20	<p>rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUmArArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA</p>	24069,37	24074	1
1100	OME 21	<p>rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrAmArGrCrArCr UrCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr</p>	24069,37	24074,8	1

1107	OME 28	GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCmUrGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24073,8	3
1108	OME 29	rCrUmGrGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24073,7	3
1109	OME 30	rCrUrGmGrArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24073,5	3
1110	OME 31	rCrUrGrGmArCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24073,2	1
1111	OME 32	rCrUrGrGrAmCrUrUrUrArArAr UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU	24069,37	24074,1	1
1112	OME 33	rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCmUrUrUrArArAr	24069,37	24073,7	1

1119	OME 40	<p>rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArAm UrCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU mCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU</p>	24069,37	24073,3	2
1120	OME 41	<p>rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCmCrArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU</p>	24069,37	24074	3
1121	OME 42	<p>rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCmArGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU</p>	24069,37	24073,6	2
1122	OME 43	<p>rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrAmGrCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU</p>	24069,37	24074,3	1
1123	OME 44	<p>rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGmCrGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA</p>	24069,37	24074,6	3
1124	OME 45	<p>rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU</p>	24069,37	24074,5	1

		rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCmGrArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGmArUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrAmUrCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUmCrCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCmCrGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCmGrAr GrUrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGr UrGrGrArArCrCrUrCrCrA			
1125	OME 46		24069,37	24073,5	1
1126	OME 47		24069,37	24073,8	1
1127	OME 48		24069,37	24074,2	3
1128	OME 49		24069,37	24074,5	3
1129	OME 50		24069,37	24073,5	2

1142	OME 63	UrUrCrGrArGrUrCrUmCrGrGrU rGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCmGrGrU rGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24067,6	3
1143	OME 64	rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGmGrU rGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24069,3	3
1144	OME 65	rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGmU rGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24067,3	3
1145	OME 66	rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrU mGrGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU	24069,37	24068,7	3
1146	OME 67	rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GmGrArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU	24069,37	24067	2
1147	OME 68	rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU	24069,37	24068,3	3

		rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGmArArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGrAmArCrCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGrArArCmCrUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGrArArCrCmUrCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGrArArCrCrUmCrCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU			
1148	OME 69		24069,37	24067,6	3
1149	OME 70		24069,37	24067	1
1150	OME 71		24069,37	24067,2	3
1151	OME 72		24069,37	24066,9	3
1152	OME 73		24069,37	24067	3
1153	OME 74		24069,37	24067,6	3

1154	OME 75	rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGrArArCrCrUrCmCrA rGrGrUrUrCrCrArUrGrGrUrGrU rArArUrGrGrUrArArGrCrArCrU rCrUrGrGrArCrUrUrUrArArArU rCrCrArGrCrGrArUrCrCrGrArGr UrUrCrGrArGrUrCrUrCrGrGrUr GrGrArArCrCrUrCrCmA	24069,37	24067,3	3
------	--------	--	----------	---------	---

Таблица 22. Дополнительные модифицированные TREM (TREM-Arg-TGA) и связанные с ними данные

SEQ ID NO.	Модификация	Последовательность	Расчетная MW	Обнаруженная MW	Результаты
1155	ССА	rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCrG	23569,11	23574,5	3
1156	m1,m73	mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCmGrCrCrA	24536,69	24536,1	3
1157	m1,m52, m73	mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG mGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCr GrGrCrGrGrArGrUrCmGrCrCrA	24550,69	24548,1	3
1158	m1,m50, m52,m73	mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr	24564,69	24564,3	3

		ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCmCrG mGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCr GrGrCrGrGrArGrUrCmGrCrCrA mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGmGrArUrArGrCrGrC			
1159	m1,m18, m50,m52 ,m73	rArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArA rUrUrCrArArArGrGrUrUrCmCr GmGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrC rGrGrCrGrGrArGrUrCmGrCrCr A rGrGrCrUrCrCrGmUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG mGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCr GrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUmGmGrArUrArGrCrGr CrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCmC rGmGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCr CrGrGrCrGrGrArGrUrCmGrCrC rA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArAmU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGm GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr	24578,69	24585,7	3
1160	m8,m52	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrG mGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCr GrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUmGmGrArUrArGrCrGr CrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCmC rGmGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCr CrGrGrCrGrGrArGrUrCmGrCrC rA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArAmU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGm GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr	24536,69	24536,7	3
1161	m1,m17, m18,m50 ,m52,m7 3	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCmC rGmGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCr CrGrGrCrGrGrArGrUrCmGrCrC rA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr UrUrGrGrArCrUrUrCrArArAmU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGm GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr	24592,7	24591,3	3
1162	m39,m52	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArAmU rUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGm GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr	24536,69	24539,1	2
1163	m52,m62	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGmG rGrUrUrCrGrArGrUrCmCrCrGr	24536,68	24535,5	3

		GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA moeG*rGrCrUrCrCrGrUrGrGrCr GrCrArArUrGrGrArUrArGrCrGr CrArUrUrGrGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCrCr GrGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCr GrGrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA mr*rGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrCrCrA mr*rG*rCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGrC*rC*rA mr*mr*rCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGmC*mC*r A				
1164	moe (1); PS (1)		24582,69	24581,7	3	
1165	m (1); PS (1)		24538,69	24545,5	3	
1166	m (1); PS (1, 2, 74, 75)		24586,69	24594,9	3	
1167	m (1, 2); PS (1, 2, 74, 75)		24600,69	24603,5	3	
1168	m (1, 2, 74, 75); PS (1, 2, 74, 75)		24628,68	24632,7	3	
1169	m (1, 2, 74, 75, 76); PS		24642,69	24646,2	3	

	(1, 2, 74, 75)	UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrGmC*mC*m A mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUmGmGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCmC rGmGrGrUrUmCrGrArGrUrCrCr CrGmGrCrGrGrArGmUrCmGrCr CrA mGrGrCmUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrAmUrArGrCrGrC rArUrUmGmGrArCrUrUrCrArAr ArUrUrCrArArArGrGrUrUrCmC rGmGrGrUrUmCrGrArGrUrCrCr CrGmGrCrGrGrArGmUrCmGrCr CrA mGrGrCmUrCrCrGrUrGrGrCrG mCrArArUmGmGrAmUrArGrCr GmCrArUrUmGmGrArCrUrUrCr ArArArUrUrCrArArArGrGrUrU mCmCrGmGrGrUrUmCrGrAmG rUrCrCrCrGmGrCrGrGmArGmU mCmGrCrCrA mGrGrCmUrCrCrGrUrGmGmC mGmCrArArUmGmGrAmUrArG rCrGmCrArUrUmGmGrArCrUrU rCrArArArUrUrCrArArAmGrGr UrUmCmCrGmGrGrUrUmCrGr AmGrUmCrCrCrGmGmCrGmG mArGmUmCmGrCrCrA mGrGrCmUrCmCrGrUrGmGmC mGmCrArArUmGmGrAmUrAm GrCrGmCrArUrUmGmGrArCrUr	24634,7	24632,6	3
1170					
1171			24662,7	24667,1	2
1172			24774,7	24779,4	3
1173			24872,7	24881,5	1
1174			24984,71	24992,1	1

		UrCrArArArUrUmCmAmArAm GrGrUrUmCmCrGmGrGrUrUm CrGrAmGrUmCmCrCrGmGmC mGmGmArGmUmCmGrCrCmA rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
1175	N-1; m73	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCmGrCrC rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr	24193,48	24197,4	
1176	N-2; m73	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCmGrC rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr	23888,3	23889,2	3
1177	N-3; m73	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr GrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGrGr CrGrGrArGrUrCmG mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr	23583,11	23583,8	1
1178	N-3, m 1, 73	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCmG mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr	23597,12	23598,2	1
1179	N-2; m 1, 73	ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCmGrC	23902,3	23904,4	3
1180	N-1; m	mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr	24207,48	24208,3	3

	1, 73	CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCmGrCrC mGmGmCmUmCmCrGrUrGmG mCmGmCrArArUrGrGrArUrAm			
1181	m1-6, DS1, DS2, TS1	GmCmGmCrArUrUrGrGrArCrUr UrCrArArArUrUrCrArArArGrGr UrUmCmCmGmGmGrUrUrCrGr ArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCrGrCrCrA mGmGmCmUmCmCrGrUrGmG mCmGmCrArArUrGrGrArUrAm	24774,69	24779,6	3
1182	m1-6,DS1, DS2, TS1, m73	GmCmGmCrArUrUrGrGrArCrUr UrCrArArArUrUrCrArArArGrGr UrUmCmCmGmGmGrUrUrCrGr ArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCmGrCrCrA mGmGmCmUmCmCrGrUrGmG mCmGmCrArArUrGrGrArUrAm	24788,69	24782,3	3
1183	N-3, m1-6,DS1, DS2, TS1, m73	GmCmGmCrArUrUrGrGrArCrUr UrCrArArArUrUrCrArArArGrGr UrUmCmCmGmGmGrUrUrCrGr ArGrUrCrCrCrGrGrCrGrGrArGr UrCmG mGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGr CrArArUrGrGrArUrArGrCrGrCr ArUrUrGrGrArCrUrUrCrArArAr	23849,11	23854,6	1
1184	N-3, m 1	UrUrCrArArArGrGrUrUrCrCrGr GrGrUrUrCrGrArGrUrCrCrCrGr GrCrGrGrArGrUrCrG mGmGmCmUmCmCrGrUrGrGr CrGrCrArArUrGrGrArUrArGrCr	23583,11	23587,8	3
1185	N-3, m 1-6	GrCrArUrUrGrGrArCrUrUrCrAr	23653,11	23646,8	3

		ArArUrUrCrArArArGrGrUrUrCr			
		CrGrGrGrUrUrCrGrArGrUrCrCr			
		CrGrGrCrGrGrArGrUrCrG			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
1186	N-3, PS	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr	23585,11	23589,6	3
	54	UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr			
		GrU*rUrCrGrArGrUrCrCrCrGrG			
		rCrGrGrArGrUrCrG			
		rGrGrCrUrCrCrGrUrGrGrCrGrCr			
		ArArUrGrGrArUrArGrCrGrCrAr			
1187	N-3, PS	UrUrGrGrArCrUrUrCrArArArUr	23585,11	23589,9	
	55	UrCrArArArGrGrUrUrCrCrGrGr			
		GrUrU*rCrGrArGrUrCrCrCrGrG			
		rCrGrGrArGrUrCrG			

Пример 12. Коррекция миссенс-мутации в ORF с помощью введения TREM

В данном примере описано введение TREM для коррекции миссенс-мутации. В данном примере TREM транслирует репортер с миссенс-мутацией в белок дикого типа (WT) за счет включения аминокислоты WT (в миссенс-положении) в белок.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток, стабильно экспрессирующую репортерную конструкцию GFP, содержащую миссенс-мутацию, например, T203I или E222G, которая предотвращает возбуждение GFP при длинах волн 470 нм и 390 нм, создают с использованием системы FlpIn в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, клетки HEK293T (293T ATCC ® CRL-3216) подвергают совместной трансфекции вектором экспрессии, содержащим репортер GFP с миссенс-мутацией, таким как рсDNA5/FRT-NanoLuc-TAA, и вектором экспрессии Flp-рекомбиназы рOG44 с использованием Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 24 часа среду заменяют свежей средой. На следующий день клетки разделяют при отношении 1:2 и проводят отбор с помощью 100 мкг/мл гигромицина в течение 5 дней. Остальные клетки размножают и тестируют в отношении экспрессии репортерной конструкции.

Синтез и получение TREM

TREM синтезируют, как описано в примере 1, и выполняют способы контроля качества, описанные в примерах 7-9. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Трансфекция некогатной TREM в клетки-хозяева

Для доставки TREM в клетки млекопитающих 100 нм TREM трансфицируют в клетки, экспрессирующие ORF с миссенс-мутацией, с использованием реагентов

Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 6-18 часов среду для трансфекции удаляют и заменяют свежей полной средой.

Анализ коррекции миссенс-мутации

Для мониторинга эффективности TREM в отношении коррекции миссенс-мутации в репортерной конструкции, через 24-48 часов после трансфекции TREM клеточную среду заменяют и измеряют флуоресценцию клеток. В качестве отрицательного контроля для этого анализа используют клетки без трансфекции TREM, а в качестве положительного контроля используют клетки, экспрессирующие GFP WT. Если TREM является функциональной, ожидается, что продуцируемый белок GFP флуоресцирует при освещении с длиной волны возбуждения 390 нм при использовании флуориметра, как это наблюдается в положительном контроле. Если TREM не является функциональной, продуцируемый белок GFP флуоресцирует только при возбуждении с длиной волны 470 нм, как это наблюдается в отрицательном контроле.

Пример 13. Оценка уровней экспрессии белка SMC-содержащей ORF с помощью введения TREM

В данном примере описано введение TREM для изменения уровней экспрессии SMC-содержащей ORF.

В данном примере для создания системы, в которой изучают эффекты введения TREM на уровни экспрессии SMC-содержащего белка с гена PNPL3A, кодирующего адипонутрин, плазмиду, содержащую последовательность ORF PNPL3A rs738408, трансфицируют в линию клеток нормальных гепатоцитов человека THLE-3, отредактированную с помощью CRISPR/Cas, чтобы она содержала мутацию сдвига рамки считывания в кодирующем экзоне PNPLA3 для нокаута эндогенного PNPLA3 (клетки THLE-3_PNPLA3KO). В качестве контроля аликвоту клеток THLE-3_PNPLA3KO трансфицируют плазмидой, содержащей последовательность ORF PNPL3A дикого типа.

Синтез и получение TREM

Аргининовую TREM синтезируют, как описано в примере 1, и выполняют способы контроля качества, описанные в примерах 7-9. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Оценка уровня белка, полученного за счет SMC-содержащей ORF

TREM доставляют в клетки THLE-3_PNPLA3KO, содержащие последовательность ORF rs738408, а также в клетки THLE-3_PNPLA3KO, содержащие последовательность ORF PNPL3A дикого типа. В этом примере TREM содержит изоакцептор пролина, содержащий антикодон AGG, который спаривается с кодоном CCT, т. е. с последовательностью GGCUCGUUGGUCUAGGGGUAUGAUUCUCGCUUAGGGUGCGAGAGGUCCCCGGGUU CAAAUCCCCGGACGAGCCC. Анализ зависимости от времени выполняют в диапазоне от 30 минут до 6 часов с моментами времени в интервале один час. В каждый момент времени клетки трипсинолизуют, промывают и лизируют. Клеточные лизаты анализируют посредством вестерн-блоттинга, и блоты исследуют с помощью антител против белка

адипонутрина. В качестве контроля загрузки также исследуют контроль общей белковой загрузки, такой как GAPDH, актин или тубулин.

Способы, описанные в данном примере, можно применять для оценки уровней экспрессии белка адипонутрина в клетках, содержащих ORF rs738408.

Пример 14. Модулирование скорости трансляции белка с SMC-содержащей ORF с помощью введения TREM

В данном примере описано введение TREM для изменения скорости трансляции белка с SMC-содержащей ORF.

Для мониторинга эффектов добавления TREM в отношении скорости элонгации при трансляции используют систему трансляции *in vitro*, в данном примере систему RRL от Promega, в которой изменение флуоресценции репортерного гена, в данном примере GFP, с течением времени является заменителем для скорости трансляции.

Синтез и получение TREM

Аргининовую TREM синтезируют, как описано в примере 1, и выполняют способы контроля качества, описанные в примерах 7-9. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Оценка скорости трансляции белка с SMC-содержащей ORF

Сначала получают лизат ретикулоцитов кролика, который обеднен эндогенной тРНК с использованием антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на последовательность между антикодоном и варибельной петлей (см., например, Cui et al. 2018. *Nucleic Acids Res.* 46(12):6387-6400). В данном примере TREM, содержащую изоакцептор аланина с антикодоном UGC, который спаривается с кодоном GCA, т. е. с последовательностью

GGGGAUGUAGCUCAGUGGUAGAGCGCAUGCUUUGCAUGUAUGAGGUCCCCGGGUU
CGAUCCCCGGCAUCUCCA, добавляют к лизату для анализа трансляции *in vitro* в дополнение к 0,1-0,5 мкг/мкл мРНК, кодирующей ORF TERT дикого типа, слитую с ORF GFP с помощью линкера, или мРНК, кодирующей ORF TERT rs2736098, слитую с ORF GFP с помощью линкера. Ход трансляции мРНК GFP отслеживают по увеличению флуоресценции на микропланшет-ридере при 37°C с использованием $\lambda_{ex}485/\lambda_{em}528$, при этом точки данных собирают каждые 30 секунд в течение 1 часа. Величину изменения флуоресценции с течением времени наносят на график для определения скорости элонгации при трансляции с ORF дикого типа по сравнению с ORF rs2736098 при добавлении TREM и без нее. Способы, описанные в данном примере, можно применять для оценки скорости трансляции ORF rs2736098 и ORF дикого типа в присутствии или в отсутствие TREM.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. TREM, содержащая последовательность формулы A:
[L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где:
независимо [L1] и [домен VL] являются необязательными;
один из [L1], [домен ASt 1], [L2]-[домен DH], [L3], [домен ACH], [домен VL], [домен TH], [L4] и [домен ASt 2] содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию, и
не встречающаяся в природе модификация присутствует на нуклеотиде (например, модифицированном нуклеотиде) в положении, соответствующем модифицированному положению в строке любой из таблиц 15-22, например, описанных в данном документе.
2. TREM по п. 1, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на 2'-положении нуклеотидного сахара или в пределах межнуклеотидной области (например, модификация остова).
3. TREM по п. 2, где не встречающаяся в природе модификация выбрана из 2-О-метил- (2-ОМе), 2'-галоген- (например, 2'-F или 2'-Cl), 2'-О-метоксиэтил- (2'МОЕ) или 2'-дезоксид-модификации.
4. TREM по п. 3, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой 2'-ОМе-модификацию.
5. TREM по п. 3, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой 2'-галоген-модификацию (например, 2'-F или 2'-Cl).
6. TREM по п. 3, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой 2'-МОЕ-модификацию.
7. TREM по п. 3, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой 2'-дезоксид-модификацию.
8. TREM по п. 2, где не встречающаяся в природе модификация присутствует в межнуклеотидной области (например, модификация остова).
9. TREM по п. 8, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой фосфотиоатную модификацию.
10. TREM по п. 2, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622, нуклеотидов 1-85 из SEQ ID NO: 993 или нуклеотидов 1-75 из SEQ ID NO: 1079 или в пределах них.
11. TREM по п. 2, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 1-76 из SEQ ID NO: 622 или в пределах них.
12. TREM по п. 10, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на нуклеотиде в [домен ASt 1] или [домен ASt 2] или в пределах них.
13. TREM по п. 10, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на нуклеотиде в [домен DH], [домен ACH], [домен VL] или [домен TH] или в пределах них.
14. TREM по п. 10, где не встречающаяся в природе модификация присутствует в пределах линкерного домена (например, [L1], [L2], [L3] или [L4]).

15. TREM по п. 1, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 1, 2, 4, 6, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 22, 29, 30, 42, 43, 45, 50, 52, 56, 59, 61, 65, 66, 68, 69, 71, 72 и 73 из SEQ ID NO: 622 или в пределах них.

16. TREM по п. 1, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 20, 29, 33, 40, 41, 44, 45, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 61, 62, 63, 65, 67, 68, 69, 71, 72, 75 и 76 из SEQ ID NO: 622 или в пределах них.

17. TREM по п. 1, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 1, 4, 14, 15, 16, 17, 20, 29, 44, 45, 47, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 59, 65, 72 и 73 из SEQ ID NO: 622 или в пределах них.

18. TREM по п. 1, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 3, 4, 5, 6, 14, 15, 16, 20, 22, 23, 33, 54, 59, 62, 63, 72 и 76 из SEQ ID NO: 622 или в пределах них.

19. TREM по п. 1, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 1, 2, 3, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 35, 37, 38, 44, 45, 46, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 73 и 74 из SEQ ID NO: 622 или в пределах них.

20. TREM по п. 1, где не встречающаяся в природе модификация присутствует на любом из нуклеотидов 1, 17, 18, 20, 29, 30, 50, 52 и 73 из SEQ ID NO: 622 или в пределах них.

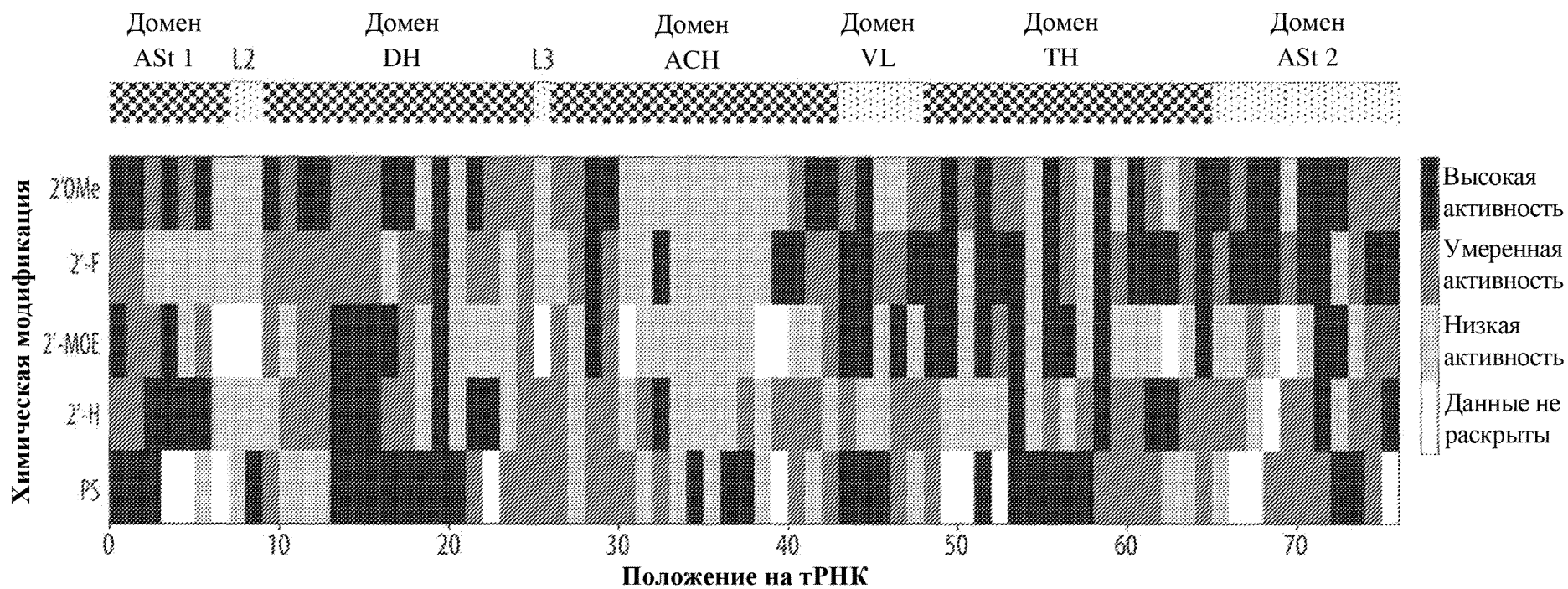
21. Фармацевтическая композиция, содержащая TREM по п. 1.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый компонент, например, вспомогательное вещество.

23. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий TREM по п. 1.

24. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий фармацевтическую композицию по п. 21.

По доверенности



1/1

ФИГ. 1