

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043901**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.04

(21) Номер заявки
201992494

(22) Дата подачи заявки
2018.05.16

(51) Int. Cl. *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА ПУТЕМ ДОСТАВКИ КОДОН-ОПТИМИЗИРОВАННОЙ мРНК, КОДИРУЮЩЕЙ CFTR

(31) 62/507,061; 62/532,301; 62/580,782;
62/592,238; 62/659,053

(32) 2017.05.16; 2017.07.13; 2017.11.02;
2017.11.29; 2018.04.17

(33) US

(43) 2020.08.24

(86) PCT/US2018/033011

(87) WO 2018/213476 2018.11.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТРАНСЛЕЙТ БИО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Хартлейн Майкл, Дероза Франк,
Кимура Алан, Абисал Джонатан, Диаз
Ануша, Карв Шриран, Пейтел Зарна
(US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-2015038556
WO-A2-2008045548

G MCLACHLAN ET AL.: "Pre-clinical evaluation of three non-viral gene transfer agents for cystic fibrosis after aerosol delivery to the ovine lung", GENE THERAPY, vol. 18, no. 10, 21 April 2011 (2011-04-21), pages 996-1005, XP055496037, GB ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2011.55 abstract page 1002 - page 1003

RUIZ F E ET AL.: "A clinical inflammatory syndrome attributable to aerosolized lipid-DNA administration in cystic fibrosis", HUMAN GENE THERAPY, LIEBERT, US, vol. 12, no. 7, 1 May 2001 (2001-05-01), pages 751-761, XP002778245, ISSN: 1043-0342 the whole document
WO-A1-2018089790

(57) Настоящее изобретение относится к, среди прочего, способам лечения кистозного фиброза, предусматривающим стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл и где стадия введения предусматривает ингаляцию.

B1**043901****043901****B1**

Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет предварительных заявок на выдачу патентов США с серийным № 62/507061, поданной 16 мая 2017 года; с серийным № 62/532301, поданной 13 июля 2017 года; с серийным № 62/580782, поданной 2 ноября 2017 года; с серийным № 62/592238, поданной 29 ноября 2017 года; и с серийным № 62/659053, поданной 17 апреля 2018 года, раскрытия которых тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Перечень последовательностей

Настоящее описание ссылается на Перечень последовательностей (поданный в электронном виде как файл.txt под названием "SL_MRT-2005PCT-US" 16 мая 2018 года. Файл.txt был создан 15 мая 2018 года, и его размер составляет 152577 байтов. Полное содержание Перечня последовательностей включено в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники

Кистозный фиброз является наследственным аутосомным заболеванием, возникающим в результате мутации гена CFTR, кодирующий хлорид-ионный канал, который, как полагают, участвует в регуляции множества других ионных каналов и транспортных систем в эпителиальных клетках. Потеря функции CFTR приводит к хроническому заболеванию легких, аберрантному продуцированию слизи и значительному снижению продолжительности жизни. См., в целом, Rowe et al., New Engl. J. Med. 352, 1992-2001 (2005).

В настоящее время не существует лечения кистозного фиброза (CF). В литературе задокументированы многочисленные трудности, возникающие при попытке индуцировать экспрессию CFTR в легких. Например, вирусные векторы, содержащие ДНК CFTR, запускали иммунные ответы, но симптомы CF после введения оставались. Conese et al., J. Cyst. Fibres. 10 Suppl 2, S114-28 (2011); Rosenecker et al., Curr. Opin. Mol. Ther. 8, 439-45 (2006). Также сообщалось о том, что отличная от вирусной доставка ДНК, в том числе ДНК CFTR, запускает иммунные ответы. Alton et al., Lancet 353, 947-54 (1999); Rosenecker et al., J. Gene Med. 5, 49-60 (2003). Кроме того, отличные от вирусных ДНК-векторы сталкиваются с дополнительной проблемой, заключающейся в том, что механизм комплекса ядерных пор обычно не импортирует ДНК в ядро, где может происходить транскрипция. Pearson, Nature 460, 164-69 (2009).

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится, среди прочего, к способам лечения кистозного фиброза с помощью мРНК, кодирующей белок регулятора трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR). В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения кистозного фиброза, предусматривающим стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл, и стадия введения предусматривает ингаляцию. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, составляет по меньшей мере 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, составляет по меньшей мере 0,6 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей CFTR, находится в диапазоне от 0,4 мг/мл до 0,8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления доза мРНК, кодирующей CFTR, составляет 24 мг или меньше в неделю. В некоторых вариантах осуществления доза мРНК, кодирующей CFTR, составляет 16 мг или меньше в неделю. В некоторых вариантах осуществления доза мРНК, кодирующей CFTR, составляет 8 мг или меньше в неделю.

В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления композицию распыляют перед ингаляцией. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят в виде замороженной стерильной суспензии до введения. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят в одноразовом флаконе до введения. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит менее 5,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления дозировка мРНК, кодирующей белок CFTR, находится в диапазоне от 8 мг до 24 мг.

В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 5'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 3'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.

В некоторых вариантах осуществления мРНК, кодирующая белок CFTR, инкапсулирована в наночастицу. В некоторых вариантах осуществления наночастица представляет собой липосому. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит один или более катионных липидов, один или более некаатионных липидов и один или более PEG-модифицированных липидов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит не более трех отличающихся липидных компонентов. В некоторых вариантах осуществления один отличающийся липидный компонент представляет собой катионный липид на основе стерина. В некоторых вариантах осуществления липосома имеет размер менее приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления липосома имеет размер, находящийся в диапазоне от 40 нм до 60 нм. В некоторых вариантах осуществления не более трех отличающихся липидных компонентов представляют собой катионный липид, некаатионный липид и PEG-модифицированный липид. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит холестеринсодержащий сложный эфир имидазола (ICE), 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфотаноламин (DOPE) и 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (DMG-PEG-2K). В некоторых вариантах осуществления ICE и DOPE присутствуют в молярном соотношении $> 1:1$. В некоторых вариантах осуществления ICE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>10:1$. В некоторых вариантах осуществления DOPE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>5:1$.

В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит от 3,0 до 4,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит от 3,2 мл композиции.

Следует учитывать, что все варианты осуществления, описанные выше, применимы ко всем аспектам настоящего изобретения. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания, графических материалов и формулы изобретения. Однако, следует понимать, что подробное описание, графические материалы и формула изобретения, хотя в них и указываются варианты осуществления настоящего изобретения, приведены исключительно в иллюстративных целях, а не для ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области.

Краткое описание графических материалов

Графические материалы приведены исключительно в иллюстративных целях, а не для ограничения.

На фиг. 1 изображена общая структура композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR, и упрощенный процесс составления.

На фиг. 2 изображен иллюстративный график числа копий мРНК/г в ткань легкого крысы после обработки крыс загруженными мРНК hCFTR липосомами.

На фиг. 3 изображен иллюстративный график числа копий мРНК в ткани легкого примата (NHP) после обработки NHP загруженными мРНК hCFTR липосомами.

На фиг. 4 изображен иллюстративный график, показывающий повышенную активность хлоридного канала, демонстрируемую после трансфекции загруженными мРНК hCFTR липосомами.

На фиг. 5 изображена иллюстративная ИНС белка hCFTR в ткани легкого от примата после однократной дозы композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR.

На фиг. 6 изображен иллюстративный график кратного увеличения копий мРНК CO-hCFTR по сравнению с эндогенными уровнями мРНК CFTR в ткани легкого примата после однократной дозы композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR.

На фиг. 7 изображен иллюстративный график процента мРНК CO-hCFTR, доставленной в ткань легкого примата, по сравнению с тканью дыхательных путей после однократной дозы композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR.

На фиг. 8А-С показана экспрессия происходящего от мРНК белка CFTR в эпителиальных клетках верхней части бронхов примата, совместно локализованного с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 (который присутствует в клеточной мембране), после обработки распыленной мРНК CFTR, инкапсулированной в липидной наночастице, доставленной ингаляцией. На фиг. 8А представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток верхней части бронхов от примата, обработанного буфером (10% трегалозы) в качестве контроля; демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа) без видимого происходящего от мРНК белка CFTR, присутствующего в клеточных мембранах эпителиальных клеток верхней части бронхов. На фиг. 8В представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток верхней части бронхов от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (500 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток верхней части бронхов. На фиг. 8С представлены типичные микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток верхней части бронхов от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (1000 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окра-

шивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток верхней части бронхов.

На фиг. 9А-С показана экспрессия полученного из мРНК CFTR белка в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей примата, совместно локализованного с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 (который присутствует в клеточной мембране), после обработки распыленной мРНК CFTR, инкапсулированной в липидной наночастице, доставленной ингаляцией. На фиг. 9А представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от примата, обработанного буфером (10% трегалозы) в качестве контроля; демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и эндогенного белка ZO1 (справа), при этом видимый происходящий от мРНК белок CFTR отсутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток нижней части бронхов. На фиг. 9В представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (500 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток нижней части бронхов. На фиг. 9С представлены типичные микроскопические изображения иммуноокрашивания эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (1000 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивание эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах эпителиальных клеток нижней части бронхов.

На фиг. 10А-С показана экспрессия происходящего от мРНК белка CFTR в клетках альвеолярной области легкого примата, совместно локализованного с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 (который присутствует в клеточной мембране), после обработки распыленной мРНК CFTR, инкапсулированной в липидной наночастице, доставленной ингаляцией. На фиг. 10А представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания примата, обработанного буфером (10% трегалозы) в качестве контроля; демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR отсутствует в клеточных мембранах альвеолярных клеток. На фиг. 10В представлены микроскопические изображения иммуноокрашивания от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (500 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах альвеолярных клеток. На фиг. 10С показаны типичные микроскопические изображения иммуноокрашивания от примата, обработанного распыленной мРНК CFTR (1000 мкг/кг), демонстрирующие окрашивание происходящего от мРНК белка CFTR (слева), окрашивание эндогенного белка ZO1 (в центре) и оптическое слияние окрашивания происходящего от мРНК белка CFTR и окрашивания эндогенного белка ZO1 (справа), при этом происходящий от мРНК белок CFTR присутствует в клеточных мембранах альвеолярных клеток.

Определения

Для того чтобы настоящее изобретение было более понятным, сначала ниже определяются некоторые термины. Дополнительные определения для следующих терминов и других терминов приводятся о всему описанию. Публикации и другие справочные материалы, упоминаемые в настоящем документе для описания предшествующего уровня техники настоящего изобретения и для предоставления дополнительных подробностей, касающихся его осуществления на практике, тем самым включены посредством ссылки.

Примерно или приблизительно. Используемый в настоящем документе термин "примерно" или "приблизительно" применительно к одному или более рассматриваемым значениям относится к значению, которое подобно указанному эталонному значению. В определенных вариантах осуществления термин "примерно" или "приблизительно" относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в обоих направлениях (более или менее) от указанного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (кроме случаев, когда такое число будет превышать 100% возможного значения).

Доставка. Используемый в настоящем документе термин "доставка" охватывает и локальную, и системную доставку. Например, доставка мРНК охватывает ситуации, в которых мРНК доставляют в целевую ткань, и кодируемый белок экспрессируется и сохраняется в целевой ткани (что также называют "локальным распределением" или "локальной доставкой"), и ситуации, в которых мРНК доставляют в целевую ткань, и кодируемый белок экспрессируется и секретируется в систему кровообращения паци-

ента (например, сыворотку) и систематически распределяется и захватывается другими тканями (что также называют "системным распределением" или "системной доставкой"). В некоторых вариантах осуществления доставка является легочной доставкой, например, включающей в себя распыление.

Инкапсуляция. Используемый в настоящем документе термин "инкапсуляция" или грамматический эквивалент, относится к процессу заключения молекулы мРНК в наночастицу.

Экспрессия. Как используется в настоящем документе, "экспрессия" последовательности нуклеиновой кислоты относится к трансляции мРНК в полипептид, сборке нескольких полипептидов (например, тяжелой цепи или легкой цепи антитела) в интактный белок (например, антитело) и/или к посттрансляционной модификации полипептида или полностью собранного белка (например, антитела). В настоящей заявке термины "экспрессия", "производство" и грамматические эквиваленты используют взаимозаменяемо.

Функциональная. Как используется в настоящем документе, "функциональная" биологическая молекула представляет собой биологическую молекулу в форме, в которой она проявляет свойство и/или активность, которыми она характеризуется.

Период полужизни. Используемый в настоящем документе термин "период полужизни" означает время, необходимое для того, чтобы количество, например, концентрация или активность нуклеиновой кислоты или белка, упало до половины его значения, измеренного в начале периода времени.

Улучшать, увеличивать или уменьшать. Используемые в настоящем документе термины "улучшать", "увеличивать" или "уменьшать", или грамматические эквиваленты указывают значения, которые относятся к исходному измерению, такому как измерение у того же индивидуума, до начала лечения, описанного в настоящем документе, или к измерению у контрольного субъекта (или множественного контрольного субъекта) при отсутствии лечения, описанного в настоящем документе. "Контрольный субъект" - это субъект, страдающий той же формой заболевания, что и субъект, подвергаемый лечению, примерно того же возраста, что и субъект, подвергаемый лечению.

In Vitro. Используемый в настоящем документе термин "in vitro" относится к событиям, которые происходят в искусственной среде, например, в тестовой пробирке или реакционном сосуде, в культуре клеток и т.д., а не в многоклеточном организме.

In Vivo. Используемый в настоящем документе термин "in vivo" относится к событиям, которые происходят в многоклеточном организме, таком как человек и не являющееся человеком животное. В контексте систем на основе клеток этот термин может использоваться в отношении событий, которые происходят в живой клетке (в отличие, например, от in vitro систем).

Выделенное. Используемый в настоящем документе термин "выделенное" относится к веществу и/или соединению, которое было (1) отделено по меньшей мере от некоторых из компонентов, с которыми оно связано при изначальном получении (будь то в природе и/или в экспериментальных условиях), и/или (2) произведено, получено и/или изготовлено руками человека. Выделенные вещества и/или соединения могут быть отделены от приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более чем приблизительно 99% других компонентов, с которыми они изначально связаны. В некоторых вариантах осуществления выделенное средство характеризуется приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более чем приблизительно 99% чистотой. Как используется в настоящем документе, вещество является "чистым", если оно практически не содержит других компонентов. Как используется в настоящем документе, вычисление процента чистоты выделенных веществ и/или соединений не должно включать вспомогательные средства (например, буфер, растворитель, воду и т.д.).

Матричная РНК (мРНК). Используемый в настоящем документе термин "матричная РНК (мРНК)" относится к полинуклеотиду, который кодирует по меньшей мере один полипептид. мРНК, как используется в настоящем документе, охватывает и модифицированные, и немодифицированные РНК. мРНК может содержать одну или более кодирующих и не кодирующих областей. мРНК может быть очищена из природных источников, получена с использованием рекомбинантных систем экспрессии и необязательно очищена, химически синтезирована и т.д. При необходимости, например, в случае химически синтезированных молекул, мРНК может включать в себя нуклеозидные аналоги, такие как аналоги, имеющие химически модифицированные основания или сахара, каркасные модификации и т.д. Последовательность мРНК представлена в 5'-3'-направлении, если не указано иное.

Нуклеиновая кислота. Используемый в настоящем документе термин "нуклеиновая кислота" в его самом широком смысле относится к любому соединению и/или веществу, которое включено или может быть включено в полинуклеотидную цепь. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой соединение и/или вещество, которое включено или может быть включено в полинуклеотидную цепь посредством сложной фосфодиэфирной связи. В некоторых вариантах осуществления

"нуклеиновая кислота" относится к индивидуальным остаткам нуклеиновой кислоты (например, нуклеотидам и/или нуклеозидам). В некоторых вариантах осуществления "нуклеиновая кислота" относится к полинуклеотидной цепи, содержащей индивидуальные остатки нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления "нуклеиновая кислота" охватывает РНК, а также одно- и/или двухнитевые ДНК и/или кДНК. Кроме того, термины "нуклеиновая кислота", "ДНК", "РНК" и/или подобные термины включают в себя аналоги нуклеиновой кислоты, т.е. аналоги с каркасом, отличным от сложного фосфодиэфирного. Например, так называемые "пептидные нуклеиновые кислоты", которые известны в уровне техники и имеют пептидные связи вместо сложных фосфодиэфирных связей в каркасе, рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Термин "нуклеотид последовательность, кодирующая аминокислота последовательность" включает в себя все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и/или кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Нуклеотидные последовательности, которые кодируют белки и/или РНК, могут включать в себя интроны. Нуклеиновые кислоты могут быть очищены от природных источников, получены с использованием рекомбинантных систем экспрессии и необязательно очищены, химически синтезированы и т.д. При необходимости, например, в случае химически синтезированных молекул, нуклеиновые кислоты могут включать в себя нуклеозидные аналоги, такие как аналоги, имеющие химически модифицированные основания или сахара, каркасные модификации и т.д. Последовательность нуклеиновой кислоты представлена в 5'-3'-направлении, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой или содержит натуральные нуклеозиды (например, аденозин, тимидин, гуанозин, цитидин, уридин, дезоксиаденозин, дезокситимидин, дезоксигуанозин и дезоксцитидин); нуклеозидные аналоги (например, 2-аминоаденозин, 2-тиотимидин, инозин, пирроло-пиримидин, 3-метиладенозин, 5-метилцитидин, C-5-пропинил-цитидин, C-5-пропинил-уридин, 2-аминоаденозин, C5-бромурин, C5-фторуридин, C5-йодуридин, C5-пропинил-уридин, C5-пропинил-цитидин, C5-метилцитидин, 2-аминоаденозин, 7-дезааденозин, 7-дезагуанозин, 8-оксааденозин, 8-оксогуанозин, O(6)-метилгуанин и 2-тиоцитидин); химически модифицированные основания; биологически модифицированные основания (например, метилированные основания); интеркалированные основания; модифицированные сахара (например, 2'-фторрибоза, рибоза, 2'-дезоксирибоза, арабиноза и гексоза) и/или модифицированные фосфатные группы (например, фосфоротиоаты и 5'-N-фосфоамидатные связи). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение, в частности, относится к "немодифицированным нуклеиновым кислотам", то есть нуклеиновым кислотам (например, полинуклеотидам и остаткам, в том числе нуклеотидам и/или нуклеозидам), которые не были химически модифицированы для облегчения или достижения доставки. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды Т и U используют взаимозаменяемо в описаниях последовательностей.

Пациент. Используемый в настоящем документе термин "пациент" или "субъект" относится к любому организму, в который может быть введена композиция, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических, косметических и/или терапевтических целей. Типичные пациенты включают в себя животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы и/или люди). В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. Человек включает в себя пренатальные и постнатальные формы.

Фармацевтически приемлемый. Термин "фармацевтически приемлемый", как используется в настоящем документе, относится к веществам, которые, в рамках медицинского заключения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с разумным отношением польза/риск.

Субъект. Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к человеку или любому отличному от человека животному (например, мышь, крыса, кролик, собака, кошка, крупный рогатый скот, свинья, овца, лошадь или примат). Человек включает в себя пренатальные и постнатальные формы. Во многих вариантах осуществления субъектом является человек. Субъектом может быть пациент, который относится к человеку, обращающемуся в медицинское учреждение для диагностирования или лечения заболевания. Термин "субъект" используют в настоящем документе взаимозаменяемо с "индивидуумом" или "пациентом". Субъект может быть поражен или подвержен заболеванию или нарушению, но может проявлять или не проявлять симптомы заболевания или нарушения.

По сути. Используемый в настоящем документе термин "по сути" относится к качественному состоянию, демонстрирующему полную или почти полную меру или степень рассматриваемых характеристики или свойства. Рядовому специалисту в биологических областях будет понятно, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, доходят до завершения и/или завершаются или достигают, или избегают абсолютного результата. Поэтому, термин "по сути" используют в настоящем документе для обозначения потенциального отсутствия завершенности, присущего многим биологическим и химическим явлениям.

Лечение. Используемый в настоящем документе термин "лечить", "лечение" или "процесс лечения" относится к любому способу, используемому для частичного или полного облегчения, улучшения, ослабления, подавления, предотвращения, задержки проявления, уменьшения степени тяжести и/или

уменьшения частоты возникновения один или более симптомов или признаков конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. Лечение может быть назначено субъекту, у которого не проявляются признаки заболевания и/или проявляются только ранние признаки заболевания, с целью уменьшения риска развития патологии, связанной с заболеванием.

Подробное описание

[Настоящее изобретение относится к, среди прочего, способам лечения кистозного фиброза, предусматривающим стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR), где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл и где стадия введения предусматривает ингаляцию.

В следующих разделах подробно описываются различные аспекты настоящего изобретения. Использование разделов не предназначено для ограничения настоящего изобретения. Каждый раздел может применяться к любому аспекту настоящего изобретения. В данной заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное.

Кистозный фиброз

Кистозный фиброз, также известный как муковисцидоз, представляет собой аутосомное рецессивное генетическое нарушение, которое наиболее критически влияет на легкие, а также на поджелудочную железу, печень и кишечник (Gibson et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2003) 168(8):918-951; Ratjen et al., *Lancet* *Engl.* (2003) 361(9358):681-689; O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). Кистозный фиброз вызывается мутациями в гене, кодирующем белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR). Этот белок функционирует как канал, который транспортирует хлоридные ионы через мембрану клеток и необходим для регулирования компонентов слизи, пота, слюны, слез и пищеварительных ферментов. Вызывающие заболевание мутации в белке CFTR вызывают дисфункцию его активности в качестве канала, что приводит к аномальному транспорту ионов хлорида и натрия через эпителий, приводящему к плотным, вязким выделениям в легком, поджелудочной железе и других органах, что характерно для заболевания CF (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678): 1891-1904; Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352(19): 1992-2001). У большинства пациентов с CF развивается тяжелое хроническое заболевание легких, связанное с обструкцией дыхательных путей, отчасти из-за повышенных уровней сульфатированных муцинов, воспаления и рецидивных инфекций, которые в конечном итоге приводят к летальному исходу; средняя прогнозируемая продолжительность жизни в США составляет 40,7 года. Кистозный фиброз является наиболее частым летальным генетическим заболеванием среди белого населения.

Симптомы часто появляются в младенчестве и детском возрасте, причем наиболее частыми являются респираторные симптомы, сопровождающиеся задержкой развития, стеатореей и мекониевой непроходимостью кишечника (Gibson et al., *Am J Respir Crit Care Med.* (2003) 168(8):918-951). Наиболее распространенные осложнения CF связаны с легкими и включают в себя закупорку узких проходов пораженных органов с густыми выделениями. Такие блокировки приводят к ремоделированию и инфекции в легком, вызывают повреждение поджелудочной железы из-за накопленных пищеварительных ферментов и закупорки кишечника. Диабет является наиболее распространенным нелегочным осложнением и представляет собой отдельное заболевание, известное как диабет, связанный с CF.

Легкие индивидуумов с CF колонизированы и заражены бактериями с раннего возраста. Это приводит к хронической инфекции дыхательных путей и воспалению, прогрессированию бронхоэктаза, задержке газов, гипоксемии и гиперкапнии. Легочная недостаточность является причиной 68,1% смертей, связанных с CF, в США. На начальной стадии обычные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, колонизируют и заражают легкие. Со временем доминирует *Pseudomonas aeruginosa* (а иногда *Burkholderia cepacia*). К 18 годам у 80% пациентов с классическим CF накапливается *P. aeruginosa*, а у 3,5% накапливается *B. cepacia*. Попадая в легкие, эти бактерии адаптируются к окружающей среде и развивают устойчивость к обычно используемым антибиотикам.

Основной дефект, вызывающий CF, представляет собой аномальный эпителиальный транспорт анионов из-за недостаточной экспрессии или дисфункции белка CFTR. Белок CFTR в основном функционирует как хлоридный канал в мембранах эпителиальных клеток; однако он также участвует в ряде других функций клеточной мембраны, таких как ингибирование транспорта натрия через эпителиальный натриевый канал, регуляция хлоридного канала внешнего выпрямления и регуляция аденозинтрифосфатных (АТФ) каналов (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678):1891-1904). CF вызывается мутациями в гене, кодирующем белок CFTR, из которых было идентифицировано более 1500 вызывающих заболевание мутаций (O'Sullivan et al., *Lancet Lond Engl.* (2009) 373(9678): 1891-1904). Более распространенные генные мутации приводят к отсутствию синтеза белка CFTR (класс I), дефектному процессингу и созреванию белка CFTR (класс II) или экспрессии белка CFTR с дефектом регуляции, например, с пониженным связыванием АТФ и гидролизом (класс III) (Rowe et al., *N Engl J Med.* (2005) 352(19): 1992-2001). Делеция фенилаланина в положении 508 (F508del) является наиболее распространенной мутацией CFTR во всем мире и является дефектом класса II, при котором неправильно свернутый белок

быстро разлагается клеткой вскоре после синтеза (Rowe et al., N Engl J Med. (2005) 352(19): 1992-2001). Недостаток функционального белка CFTR вызывает обструкцию слизистой оболочки экзокринных желез у пациентов с CF, вторичную по отношению к аномальному транспорту хлорида и натрия через эпителий. В легких это приводит к развитию густых, вязких выделений, которые блокируют дыхательные пути и подслизистые железы, что, в свою очередь, приводит к хронической бактериальной инфекции и воспалению, как описано выше.

Респираторные симптомы кистозного фиброза включают в себя постоянный кашель с выделением густой слизи (мокроты), хрипы, одышку, непереносимость физических упражнений, повторные инфекции легких и воспаленные носовые ходы или заложенный нос. Пищеварительные симптомы кистозного фиброза включают в себя неприятный запах, слизистый стул, плохое увеличение веса и роста, кишечную блокаду, особенно у новорожденных (мекониевую непроходимость кишечника) и тяжелые запоры.

Существует несколько различных способов оценки симптомов кистозного фиброза. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по объему форсированного выдоха (FEV), который измеряет, сколько воздуха человек может выдохнуть при форсированном дыхании. В одном варианте осуществления измеряется количество воздуха, выдыхаемого за первую секунду форсированного дыхания (FEV₁). В одном варианте осуществления измеряется количество воздуха, выдыхаемого за вторую секунду форсированного дыхания (FEV₂). В одном варианте осуществления измеряется количество воздуха, выдыхаемого за третью секунду форсированного дыхания (FEV₃). В одном варианте осуществления измеряется форсированная жизненная емкость (FVC), которая представляет собой общее количество воздуха, выдыхаемого во время теста FEV. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по баллу респираторного домена пересмотренного опросника кистозного фиброза (CFQ-R). Балл респираторного домена CFQ-R является мерой респираторных симптомов, относящихся к пациентам с CF, таких как кашель, продуцирование мокроты и затрудненное дыхание. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по относительному риску легочного обострения. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по изменению массы тела. В одном варианте осуществления один или более симптомов кистозного фиброза оценивают по изменению ионов хлорида в потовой жидкости (ммоль/л).

Отбор пациентов

Настоящее изобретение подходит для лечения пациентов с различными дефектами CFTR, в том числе без ограничения пациентов с разными симптомами CFTR, мутациями или классами, описанными в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса I (синтез дефектного белка), показанных в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса II (аномальные процессинг и миграция), показанных в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса III (дефектное регулирование/гейтирование канала), показанных в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса IV (пониженная проводимость канала), показанных в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более мутаций из класса V (пониженные синтез и/или миграция), показанных в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано для лечения пациентов, несущих любую комбинацию специфических мутаций, выбранных из табл. 1 (например, одну или более, две или более, три или более, четыре или более или пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, или десять или более мутаций из разных классов, показанных в табл. 1).

Таблица 1

Классификация мутации гена CFTR

Категория	Мутация	Специфические мутации
Класс I	Дефектный синтез белка (бессмысленный, сдвиг рамки считывания, абберантный сплайсинг)	1078delT, 1154 insTC, 1525-2A > G, 1717-1G > A, 1898+1G > A, 2184delA, 2184 insA, 3007delG, 3120+1G > A, 3659delC, 3876delA, 3905insT, 394delTT, 4010del4, 4016insT, 4326delTC, 4374+1G > T, 441delA, 556delA, 621+1G > T, 621-1G > T, 711+1G > T, 875+1G > C, E1104X, E585X, E60X, E822X, G542X, G551D/R553X, Q493X, Q552X, Q814X, R1066C, R1162X, R553X, V520F, W1282X, Y1092X
Класс II	Аномальные процессинг и миграция	A559T, D979A, ΔF508, ΔI507, G480C, G85E, N1303K, S549I, S549N, S549R
Класс III	Дефектное регулирование/гейтирование канала	G1244E, G1349D, G551D, G551S, G85E, H199R, I1072T, I48T, L1077P, R560T, S1255P, S549N (R75Q)
Класс IV	Пониженная проводимость канала	A800G, D1152H, D1154G, D614G, delM1140, E822K, G314E, G576A, G622D, G85E, H620Q, I1139V, I1234V, L1335P, M1137V, P67L, R117C, R117P, R117H, R334W, R347H, R347P, R347P/R347H, R792G, S1251N, V232D
Класс V	Пониженные синтез и/или миграция	2789+5G > A, 3120G > A, 3272-26A > G, 3849+10kbC > T, 5T вариант, 621+3A > G, 711+3A > G, A445E, A455E, IVS8 poly T, P574H, 875+1G > C

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент представляет собой мужчину или женщину возрастом 2 лет или старше, или 3 лет или старше, или 6 лет или старше, или 7 лет или старше, или 12 лет или старше, или 13 лет или старше, или 18 лет или старше, или 19 лет или старше, или 25 лет или старше, или 25 лет или старше, или 30 лет или старше, или 35 лет или старше, или 40 лет или старше, или 45 лет или старше, или 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении возраст пациента составляет менее 50 лет, или менее 45 лет, или менее 40 лет, или менее 35 лет, или менее 30 лет, или менее 25 лет, или менее 20 лет, или менее 19 лет, или менее 18 лет, или менее 13 лет, или менее 12 лет, или менее 7 лет, или менее 6 лет, или менее 3 лет, или менее 2 лет. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент представляет собой мужчину или женщину возрастом от 2 до 18 лет, или от 2 до 12 лет, или от 2 до 6 лет, или от 6 до 12 лет, или от 6 до 18 лет, или от 12 до 16 лет, или от 2 до 50 лет, или от 6 до 50 лет, или от 12 до 50 лет, или от 18 до 50 лет. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент представляет собой женщину, которая беременна или может стать беременной.

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет значение ионов хлорида в потовой жидкости ≥ 60 ммоль/л, ≥ 65 ммоль/л, ≥ 70 ммоль/л, ≥ 75 ммоль/л, ≥ 80 ммоль/л, ≥ 85 ммоль/л, ≥ 90 ммоль/л, ≥ 95 ммоль/л, ≥ 100 ммоль/л, ≥ 110 ммоль/л, ≥ 120 ммоль/л, ≥ 130 ммоль/л, ≥ 140 ммоль/л или ≥ 150 ммоль/л при количественном поликарпиновом ионтофорезном тесте (задокументированное в медицинской карте субъекта). В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет хроническое синусно-пульмональное заболевание и/или желудочно-кишечные/пищевые аномалии, указывающие на заболевание CF. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет хроническое синусно-пульмональное заболевание и/или желудочно-кишечные/пищевые аномалии, указывающие на заболевание CF.

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет $FEV_1 \geq 50\%$ и $\leq 90\%$ (например, $\leq 85\%$, $\leq 80\%$, $\leq 75\%$, $\leq 70\%$, $\leq 65\%$, $\leq 60\%$ или $\leq 55\%$) прогнозируемой нормы (т.е. среднего FEV_1 пациентов без CF) на основе возраста, пола и роста пациента. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет насыщение кислородом в состоянии покоя $\geq 92\%$ в комнатном воздухе (пульсовая оксиметрия). В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент имеет индекс массы тела $\geq 17,5$ кг/м² и массу ≥ 40 кг.

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент получил или одновременно получает другие медицинские препараты от CF. Например, нуждающийся в лечении пациент может получать комбинированное лекарственное средство люмакафтор/ивакафтор (ORKAMBI) или мог проходить это лечение в течение по меньшей мере 28 дней до начала лечения в соответствии с настоящим изобретением. Другие медицинские препараты от CF могут включать в себя без ограничения рутинные ингаляционные терапевтические средства, направленные на очистку дыхательных путей и контроль респираторных инфекций, такие как бронходилататоры, рчДНКазы (PULMOZYME), гипертонический раствор, антибиотики, стероиды; и другие рутинные связанные с CF терапевтические средства, такие как системные антибиотики, ферменты поджелудочной железы, поливитамины, а также медицинские препараты против диабета и для печени.

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент не курил в течение минимум 2 лет. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент не получает лечение ингаляционной рчДНКазой (PULMOZYME) в течение 24 часов до и/или после введения композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок CFTR в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент получал лечение или в настоящее время получает лечение гормональными заместительными терапевтическими средствами, заместительной терапией гормона щитовидной железы, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и рецептурным дронабинолом (MARINOL) в ходе лечения.

В некоторых вариантах осуществления нуждающийся в лечении пациент прекратил использование одного или более других способов лечения кистозного фиброза, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пациент прекратил использование одного или более других способов лечения кистозного фиброза за по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часа, по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель или по меньшей мере 8 недель до введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления пациент прекратил использование одного или более других способов лечения кистозного фиброза за менее чем 12 часов, менее чем 24 часа, менее чем 36 часов, менее чем 48 часов, менее чем 72 часа, менее чем 1 неделю, менее чем 2 недели, менее чем 3 недели, менее чем 4 недели, менее чем 5 недель, менее чем 6 недель, менее чем 7 недель, менее чем 8 недель, менее чем 9 недель или менее чем 10 недель до введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением.

Состав и введение

В соответствии с настоящим изобретением соответствующий состав для лечения содержит мРНК, кодирующую любой полноразмерный белок CFTR, его фрагмент или часть, которые могут быть замещены для активности встречающегося в природе белка CFTR и/или снижения интенсивности, тяжести и/или частоты одного или более симптомов, связанных с кистозным фиброзом.

В некоторых вариантах осуществления соответствующей последовательности мРНК является последовательность мРНК, кодирующая человеческий белок CFTR (hCFTR). В некоторых вариантах осуществления соответствующая последовательность мРНК кодон-оптимизирована для эффективной экспрессии в человеческих клетках. Иллюстративные кодон-оптимизированная кодирующая CFTR последовательность мРНК и соответствующая аминокислотная последовательность показаны в табл. 2.

Таблица 2. Иллюстративные последовательности мРНК CFTR и белка

Кодон-оптимизированная кодирующая человек	AUGCAACGCUCUCCUCUUGAAAAGGCCUCGGUGGUGUCCAAGCU CUUCUUCUCGUGGACUAGACCCAUCCUGAGAAAGGGGUACAGAC AGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAUCCCUUCCGUGGAC UCCGCGGACAACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUUGGGACAG AGAACUCGCCUCAAGAAGAACCAGCAGCUGAUUAAUGCGCUUA GGCGGUGCUUUUUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUCCUC UACCUGGGAGAGGUCACCAAGGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGG ACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAAGAAAGAA
--	--

еский CFTR	GCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUUUUCAUC GUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGGCCUGCAUCA CAUUGGCAUGCAGAUGAGAAUUGCCAUGUUUCCCUGAUCUACA AGAAAACUCUGAAGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUUCC AUCGGCCAGCUCGUGUCCCUGCUCUCCAACAACUUGAACAAGUU CGACGAGGGCCUCGCCCUGGGCCACUUCGUGUGGAUCGCCCCUC UGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCUGCAA GCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAUUCUGAUCGUGCUGGCACU GUUCCAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACC AGAGAGCCGGAAGAUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAA AUGAUCGAAAACAUCCAGUCAGUGAAGGCCUACUGCUGGGAAGA GGCCAUGGAAAAAGAUUUGAAAACCUCCGGCAAACCGAGCUGA AGCUGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUCGUCC GCUUUCUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUGUUUCUCUCCGUGCU CCCCUACGCCCGAUAUUAAGGGAUAUCCUCAGGAAGAUUUCA CCACCAUUUCCUUCUGUAUCGUGCUCCGCAUGGCCGUGACCCGG CAGUUCCCAUGGGCCGUGCAGACUUGGUACGACUCCCUGGGAGC CAUUAACAAGAUCCAGGACUCCUUCAAAAGCAGGAGUACAAGA CCCUCGAGUACAACCUGACUACUACCGAGGUCGUGAUGGAAAAC GUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAUUUGGCGAACUGUUCGAGAA GGCCAAGCAGAAACAACAACCGCAAGACCUCGAACGGUGACG ACUCCCUUCUUCUUUCAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCGUG CUGAAGGACAUUAACUUCAGAUCAAGAUCAAGAGGACAGCUCCUGGC GGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAGACUUCUCCUGCUGAUGG UGAUC AUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAGAUAAGCAC UCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUUCUGGAUCAUGCC CGGAACCAUUAAGGAAAACAUAUCUUCGGCGUGUCCUACGAUG AAUACCGCUACCGGUCCGUGAUCAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAG GAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAGAUAAACUUGCUGUGGGCGA AGGGGGUAUUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCUAGAAUCUCGC UGGCCAGAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUUGAUUCUCCUGGAC UCCCCUUCGGAUACCUUGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUUU CGAAUCGUGCGUGUGCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCC UCGUGACCUCCAAAAUGGAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUU CUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUACUUUUACGGCACCUUCUC GGAGUUGCAGAAUUGCAGCCCGACUUCUCAUCGAAGCUGAUGG GUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCGCCGAAAGAAGGAACUCG AUCCUGACGGAACCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCGACGC CCCUGUGUCAUGGACCGAGACUAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGA CCGGGGAUUUCGGCGAAAAGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCC AUUAACUCCAUCCGCAAGUUCUCAAUCGUGCAAAAAGACGCCACU GCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACCCCUUGAGA GGCGCCUGUCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUC CUGCCUCGGAUUUCCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGC CCGGCGGCGGCAGUCCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGA ACCAGGGCCAAAACAUUACCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGG AAAGUGUCCCUUGGCACCUC AAGCGAAUCUUAACCGAGCUCGACAU CUACUCCCGGAGACUGUCGAGGAAACCGGGCUCGAAAUUUCCG AAGAAAUCAACGAGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAU AUGGAGUCGAUACCCGCCGUGACGACUUGGAACACUUAUCUGCG
---------------	--

	GUACAUCACUGUGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUGAUUUUGGU GCCUGGUGAUUUUCCUGGCCGAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUG CUCUGGCUGUUGGGAAACACGCCUCUGCAAGACAAGGGAAACUC CACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUGAUUAUCACUCCA CCUCCUUAUUAACGUGUUCUACAUCUACGUCGGAGUGGCGGAU ACCCUGCUCGCGAUGGGUUUCUUCAGAGGACUGCCGCGUGGUCA CACCUUGAUCACCGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGC AUAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGUCCACCCUCAACACUCUGAAG GCCGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCGCUAUCCU GGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUGACUUAUCCAGCUGC UGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCGGUGCUGCAG CCUUAUAUUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGCGUUCAU CAUGCUGCGGGCCUACUUCCUCCAACCAGCCAGCAGCUGAAGC AACUGGAUCCGAGGGACGAUCCCCCAUCUUCACUACCUUUGUG ACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGGCUUUCGGACGGCA GCCUACUUCGAAACCCUCUCCACAAGGCCCGUAACCUCACAC CGCCAAUUGGUUCCUGUACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGA UGCGCAUCGAGAUGAUUUUCGUCAUCUUCUUAUCGCGGUCACA UUCAUCAGCAUCCUGACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUCGG AAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGAACAUUAUGAGCACCCUGCAGU GGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGCCUGAUGCGAAGC GUCAGCCGCGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCUACUGAGGGAAA ACCCACUAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAAUGGCCAGCUGAGCA AGGUCAUGAUCAUCAAGAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAUU UGGCCUCCGGAGGUCAAAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCAAA GUACACCGAGGGAGGAAACGCCAUUCUCGAAAAACAUCAGCUUCU CCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCGGGCGGACCGGU UCCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUCCUCCGGCUGCUGAA UACCGAGGGGGAAAUCCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAAUCCA UUACUCUGCAGCAGUGGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAG AAGGUGUUAUCUUCUCGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCC UUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAAAUCUGGAAGGUCGCCGACG AGGUCGGCCUGCGCUCCUGAUUGAACAAUUCUGGAAAGCUG GACUUCGUGCUCGUCGACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGACA UAAGCAGCUCAUGUGCCUCGCACGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCA AGAUUCUGCUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUGGAUCCGGUC ACCUACCAGAUCAUCAGGAGGACCCUGAAGCAGGCCUUGGCCGA UUGCACCGUGAUUCUCUGCGAGCACCGCAUCGAGGCCAUGCUGG AGUGCCAGCAGUUCUGGUCAUCGAGGAGAACAAGGUCCGCCAA UACGACUCCAUAUCAAAGCUCCUCAACGAGCGGUCGCUUUCAG ACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCGCCAUC GGAACAGCUCAAAGUGCAAAUCGAAGCCGCAGAUUCGACGCCUUG AAGGAAGAGACUGAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCUUAA (SEQ ID NO: 1)
Последовательность человеческого	MQRSPLEKASVVS KLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNL SEKLEREWDRELASKKNPKLINALRRCFWRFMFYGFILYLGEVTKA VQPLLLGRIIASYDPDNKEERSIAIYLGIGLCLLFIVRTLTLHPAIFGLHH IGMQMRIAMFSLIYKKT LKLSRVLDKISIGQLVSLSSNNLNKFDEGLA LAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFCLGFLIVLALFQAGLGRM

белка CFTR	MMKYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENLRQ TELKLRKAAYVRYFNSSAFFFSGGFVVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTIS FCIVLRMAVTRQFPWAVQTWYDSLGAINKIQDFLQKQEYKTLEYNLT TTEVVMENVTAFWEEGFGELFEKAKQNNNNRKTNSGDDSLFFSNFSL LGTPVLKDINFKIERGQLLAVAGSTGAGKTSLLMVIMGELEPSEGKIK HSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYSVIKACQLEEDISKF AEKDNIVLGEGGITLGGQRRARISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLDVL TEKEIFESCVCCLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGTF SELQNLQPDFSSKLMGCDSFDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVS WTETKKQSFQKTGEFGEKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEED SDEPLERRLSLVPDSEQGEAILPRISVISTGPTLQARRRQSVLNLMTHSV NQGQNIHRKTTASTRKVSLAPQANLTELDIYSRRLSQETGLEISEEINE EDLKECFDDMESIPAVTTWNTYLYRYITVHKSLIFVLIWCLVIFLAEVA ASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNNSYAVIITSTSSYYVFYIYVGVA DTLLAMGFFRGLPLVHTLITVSKILHHKMLHSVLQAPMSTLNTLKAG GILNRFKIDAILDDLPLTIFDFIQLLLIVIGAIAVVAVLQPYIFVATVP VIVAFIMLRAYFLQTSQQLKQLESEGRSPIFTHLVTSLKGLWTLRAFRGR QPYFETLFHKALNLHTANWFLYLSTLRWFQMRIEMIFVIFVIAVTFISIL TTGEGEGRVGIILTLAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLMRSVSRVFKFID MPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIIENSHVKKDDIWPSSGGQMTVKDL TAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRGSGKSTLLSAFLRLNTE GEIQIDGVSWDSITLQQWRKAFGVIPQKVIFSGTFRKNLDPYEQWSD QEIWKVADEVGLRSVIEQFPGKLDVFLVDGGCVLSHGHKQLMCLARS VLSKAKILLLDEPSAHLDPVTYQIIRRTLKQAFADCTVILCEHRIEAML ECQQFLVIEENKVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPSDRVKLFPHRNSK CKSKPQIAALKEETEEEVQDTRL (SEQ ID NO: 2)
-------------------	---

В одном варианте осуществления кодон-оптимизированная последовательность мПНК CFTR включает в себя SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления кодон-оптимизированная последовательность мПНК CFTR, соответствующая настоящему изобретению, характеризуется по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью по отношению к SEQ ID NO: 1 и кодирует белок CFTR с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления мПНК CFTR, соответствующая настоящему изобретению, также содержит 5' и 3' UTR последовательности. Ниже показаны иллюстративные 5' и 3' UTR последовательности.

Иллюстративная 5' UTR последовательность

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACA
CCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC
CCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACG (**SEQ ID NO: 3**)

Иллюстративная 3' UTR последовательность

CGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCAGUGCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGC
CACUCCAGUGCCCACCGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU
(**SEQ ID NO: 4**)

или

GGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCAGUGCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGCC
ACUCCAGUGCCCACCGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU
(**SEQ ID NO: 5**)

Таким образом, в одном варианте осуществления иллюстративная полноразмерная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR, соответствующая настоящему изобретению, представляет собой

GGACAGAUCCGCGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACA
CCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC
CCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUG
AAAAGGCCUCGGUGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUGUGGACUAGACCCAUCCUG
AGAAAGGGGUACAGACAGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAUCCUUC
CGUGGACUCCGCGGACAACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAG
AACUCGCCUCAAAAGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUU
UUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUCCUCUACCUGGGAGAGGUCACCAA
GGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGGACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACA
ACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUU
UUCAUCGUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGGCCUGCAUCACAU
UGGCAUGCAGAUGAGAAUUGCCAUGUUUUCCUGAUCUACAAGAAAACUCUGA
AGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUUUCCAUCGGCCAGCUCGUGUCCUG
CUCUCCAACAAUCUGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCGCCUUGGCCACUUCGU
GUGGAUCGCCCCUCUGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGC
UGCAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAUUCUGAUCGUGCUGGCACUGUUC

CAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCAGAGAGCCGAAAA
GAUUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAAAUGAUCGAAAACAUCCAGUCAG
UGAAGGCCUACUGCUGGGAAGAGGCCAUGGAAAAGAUGAUUGAAAACCUCCGG
CAAACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUC
GUCCGCUUUCUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUGUUUCUCUCCGUGCUCCCU
ACGCCCUGAUUAAGGGAAUCAUCCUCAGGAAGAUCUUCACCACCAUUUCCUUC
UGUAUCGUGCUCCGCAUGGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCAUGGGCCGUGCAGAC
UUGGUACGACUCCUGGGAGCCAUUAACAAGAUCCAGGACUCCUUCAAAAGC
AGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUAGACUACUACCGAGGUCGUGAUGGAA
AACGUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAAUUGGCGAACUGUUCGAGAAGGCCAA
GCAGAACAAACAACCGCAAGACCUCGAACGGUGACGACUCCCUUCUUCUUU
CAAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCUGUGCUGAAGGACAUUAACUUCAGAUC
GAAAGAGGACAGCUCCUGGCGGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAGACUUC
CCUGCUGAUGGUGAUCUAGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAGAUCAAGC
ACUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUCCUGGAUCAUGCCCGGAACC
AUUAAGGAAAACAUCAUCUUCGGCGUGUCCUACGAUGAAUACCGCUACCGGUC
CGUGAUCAAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAAG
AUAACAUCGUGCUGGGCGAAGGGGGUAAUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCU
AGAAUCUCGCUGGCCAGAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGA
CUCCCCUUCGGAUACCUGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUUCUUCGAAUCGU
GCGUGUGCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCCUCGUGACCUCAAAAUG
GAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUCUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUA
CUUUUACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACUUGCAGCCCGACUUCUCAUCGA
AGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACAGUUCUCCGCCGAAAGAAGGAACUCG
AUCCUGACGGAACCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCGACGCCCCUGUGUC
AUGGACCGAGACUAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGGGAAUUCGGCGAAA
AGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCCGCAAGUUCUCAAUC
GUGCAAAAAGACGCCACUGCAGAUGAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACC
CCUUGAGAGGCGCCUGUCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUCC
UGCCUCGGAUUUCCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCGGCGGCGG
CAGUCCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUUCA
CCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGGAAGUGUCCUGGCACCUCUAGCGAAUC
UUACCGAGCUCGACAUCUACUCCCGGAGACUGUCGCAGGAAACCGGGCUCGAA
AUUUCGGAAGAAAUCAACGAGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAUUA

GGAGUCGAUACCCGCCGUGACGACUUGGAACACUUAUCUGCGGUACAUCACUG
 UGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUGAUUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCC
 GAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGGCUGUUGGGAAACACGCCUCUGCA
 AGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUGAUUAUCA
 CUUCCACCUCUCUUAUUACGUGUUCUACAUCUACGUCGGAGUGGCGGAUACC
 CUGCUCGCGAUGGGUUUCUUCAGAGGACUGCCGCGUGGUCCACACCUUGAUCAC
 CGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGCUGCAGGCCCCCA
 UGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCCAAG
 GACAUCGCUAUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGACUUAUCCA
 GCUGCUGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGGCGGUGCUGCAGCCUU
 ACAUUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGCGUUAUCAUGCUGCGGGCC
 UACUUCUCCAACACAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACGAUC
 CCCCACUUCACUCACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGG
 CUUUCGGACGGCAGCCCUACUUCGAAACCCUCUCCACAAGGCCCGUAACCUC
 ACACCGCCAAUUGGUUCCUGUACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCGC
 AUCGAGAUGAUUUUCGUAUCUUCUUAUCGCGGUCACAUUAUCAGCAUCCU
 GACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUCGGAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGA
 ACAUUAUGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGC
 CUGAUGCGAAGCGUCAGCCGCGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCUACUGAGGG
 AAAACCCACUAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAAUGGCCAGCUGAGCAAGGUCA
 UGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAAUUGGCCCUCCGGAGGU
 CAAAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCAAAGUACACCGAGGGAGGAAACGCCAU
 UCUCGAAAACAUCAGCUUCUCCAUAUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCG
 GGCGGACCCGUUCCGGGAAGUCAACUCUGCUGUCGGCUUCCUCCGGCUGCUG
 AAUACCGAGGGGGAAAUCCAAAUUGACGGCGUGUCUUGGGAUCCAUAUCUCU
 GCAGCAGUGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCCCCAGAAGGUGUUAUCUUCU
 CGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAA
 AUCUGGAAGGUCGCCGACGAGGUCGGCCUGCGCUCCGUGAUUGAACAAUUCU
 UGGAAAGCUGGACUUCGUGCUCGUCGACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGAC
 AUAAGCAGCUAUGUGCCUCGCACGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUUCUG
 CUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUGGAUCCGGUCACCUACCAGAUAUCAG
 GAGGACCCUGAAGCAGGCCUUUGCCGAUUGCACCGUGAUUCUCUGCGAGCACC
 GCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUCCUGGUCAUCGAGGAGAACAAG
 GUCCGCCAAUACGACUCCAUAUCAAAGCUCCUACACGAGCGGUCGUGUUCAG
 ACAAGCUAAUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUCCCGCAUCGGAACAGCU
 CAAAGUGCAAUUCGAAGCCGCAGAUUCGCAGCCUUGAAGGAAGAGACUGAGGAA
 GAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAACGGGUGGCAUCCUGUGACCCCUCCCCAG
 UGCCUCUCCUGGCCCUUGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAGCCUUGUCCUAA
 UAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (SEQ ID NO: 6)

В другом варианте осуществления иллюстративная полноразмерная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACA
CCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUC
CCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCUCCUCUUG
AAAAGGCCUCGGUGGUGUCCAAGCUCUUCUUCGUGGACUAGACCCAUCCUG
AGAAAGGGGUACAGACAGCGCUUGGAGCUGUCCGAUAUCUAUCAAUCCCUUC
CGUGGACUCCGCGGACAACCUGUCCGAGAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAG
AACUCGCCUCAAGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUU
UUCUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUCCUCUACCUGGGAGAGGUCACCAA
GGCCGUGCAGCCCCUGUUGCUGGGACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACA
ACAAGGAAGAAAGAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUU
UUCAUCGUCCGGACCCUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGGCCUGCAUCACAU
UGGCAUGCAGAUAGAGAAUUGCCAUGUUUUCCCUGAUCUACAAGAAAACUCUGA
AGCUCUCGAGCCGCGUGCUUGACAAGAUUUCCAUCGGCCAGCUCGUGUCCUG
CUCUCCAACAAUCUGAACAAGUUCGACGAGGGCCUCGCCCUGGCCACUUCGU
GUGGAUCGCCCCUCUGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGC
UGCAAGCCUCGGCAUUCUGUGGGCUUGGAUCCUGAUCGUGCUGGCACUGUUC
CAGGCCGGACUGGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCAGAGAGCCGAAA
GAUUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAAAUGAUCGAAAACAUCAGUCAG
UGAAGGCCUACUGCUGGGAAGAGGCCAUGGAAAAGAUGAUUGAAAACCUCGCG
CAAAACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUC
GUCCGCUUUCUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUGUUUCUCUCCGUGCUCCCU
ACGCCCUGAUUAAGGGAAUCAUCCUCAGGAAGAUCUUCACCACCAUUUCCUUC
UGUAUCGUGCUCCGCAUGGCCGUGACCCGGCAGUUCCCAUGGGCCGUGCAGAC
UUGGUACGACUCCUGGGAGCCAUAACAAGAUCCAGGACUCCUUCAAAAGC
AGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCUGACUACUACCGAGGUCGUGAUGGAA
AACGUCACCGCCUUUUGGGAGGAGGGAUUUGGCGAACUGUUCGAGAAGGCCAA

GCAGAACAAACAACCGCAAGACCUCGAACGGUGACGACUCCCUCUUCUUUU
CAAACUUCAGCCUGCUCGGGACGCCCUGUCUGAAGGACAUUAACUUCAAGAUC
GAAAGAGGACAGCUCCUGGCGGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAGACUUC
CCUGCUGAUGGUGAUC AUGGGAGAGCUUGAACCUAGCGAGGGAAAGAUCAAGC
ACUCCGGCCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUUCCUGGAUCAUGCCCGGAACC
AUUAAGGAAAACAUCAUUCUGGCGUGUCCUACGAUGAAUACCGCUACCGGUC
CGUGAUCAAAGCCUGCCAGCUGGAAGAGGAUAUUUCAAGUUCGCGGAGAAAAG
AUAACAUCGUGCUGGGCGAAGGGGGUAUUACCUUGUCGGGGGGCCAGCGGGCU
AGAAUCUCGCGUGGCCAGAGCCGUGUAUAAGGACGCCGACCUGUAUCUCCUGGA
CUCCCCCUUCGGAUACCUGGACGUCCUGACCGAAAAGGAGAUUCUGAAUCGU
GCGUGUGCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCCUCGUGACCUCAAAAUG
GAGCACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUCUGAUUCUGCAUGAGGGGUCCUCCUA
CUUUUACGGCACCUUCUCGGAGUUGCAGAACUUGCAGCCCAGCUUCUCAUCGA
AGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAGUUCUCCGCCGAAAGAAGGAACUCG
AUCCUGACGGAAACCUUGCACCGCUUCUCUUUGGAAGGCGACGCCCCUGUGUC
AUGGACCGAGACUAAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCGGGGAAUUCGGCGAAA
AGAGGAAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCCGCAAGUUCUCAAUC
GUGCAAAAAGACGCCACUGCAGAUAAACGGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACC
CCUUGAGAGGGCGCCUGUCCUGGUGCCGGACAGCGAGCAGGGAGAAGCCAUC
UGCCUCGGAUUUCCGUGAUCUCCACUGGUCCGACGCUCCAAGCCCGGCGGGCGG
CAGUCCGUGCUGAACCUGAUGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUUCA
CCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGGAAGUGUCCCUCCGACCUCAAGCGAAUC
UUACCGAGCUCGACAUCUACUCCCGGAGACUGUCGCAGGAAACCGGGCUCGAA
AUUUCGGAAGAAAUCAACGAGGAGGAUCUGAAAGAGUGCUUCUUCGACGAUAU
GGAGUCGAUACCCGCCGUGACGACUUGGAACACUUAUCUGCGGUACAUCACUG
UGCACAAGUCAUUGAUCUUCGUGCUGAUUUGGUGCCUGGUGAUUUUCCUGGCC
GAGGUCGCGGCCUCACUGGUGGUGCUCUGGCUGUUGGGAAACACGCCUCUGCA
AGACAAGGGAAACUCCACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUGAUUAUCA
CUUCCACCUCUUAUUAACGUGUUCUACAUCUACGUCGGAGUGGCGGAUACC
CUGCUCGCGAUGGGUUCUUCAGAGGACUGCCGCUUGGUCCACACCUUGAUCAC
CGUCAGCAAGAUUCUUCACCACAAGAUGUUGCAUAGCGUGCUGCAGGCCCCCA
UGUCCACCCUCAACACUCUGAAGGCCGGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCCAAG
GACAUCGCUAUCUCCUGGACGAUCUCCUGCCGCUUACCAUCUUUGACUUAUCCA
GCUGCUGCUGAUCGUGAUUGGAGCAAUCGCAGUGGUGGCGGUGCUGCAGCCUU

ACAUUUUCGUGGCCACUGUGCCGGUCAUUGUGGCGUUCAUCAUGCUGCGGGCC
 UACUUCCUCCAAACCAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGAGGGACGAUC
 CCCCACUUCACUCACCUUGUGACGUCGUUGAAGGGACUGUGGACCCUCCGGG
 CUUUCGGACGGCAGCCCUACUUCGAAACCCUCUUCCACAAGGCCCUGAACCUCC
 ACACCGCCAAUUGGUUCCUGUACCUGUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGAUGCGC
 AUCGAGAUGAUUUUCGUCAUCUUCUUAUCGCGGUCACAUUCAUCAGCAUCCU
 GACUACCGGAGAGGGAGAGGGACGGGUCGGAUAAUCCUGACCCUCGCCAUGA
 ACAUUAUGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUGAACAGCUCGAUCGACGUGGACAGC
 CUGAUGCGAAGCGUCAGCCGCGUGUUAAGUUAUCGACAUGCCUACUGAGGG
 AAAACCCACUAAGUCCACUAAGCCCUACAAAAAUGGCCAGCUGAGCAAGGUCA
 UGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAAGGACGAUAAUUGGCCCUCCGGAGGU
 CAAAUGACCGUGAAGGACCUGACCGCAAAGUACACCGAGGGAGGAAACGCCAU
 UCUCGAAAACAUACAGCUUCUCCAUUUCGCCGGGACAGCGGGUCGGCCUUCUCG
 GCGGACCGGUUCCGGGAAGUCAACUCUGCUGCGGCUUCCUCCGGCUGCUG
 AAUACCGAGGGGGAAAUCCAAAUUGACGCGUGUCUUGGGAUCCAUAUCUCU
 GCAGCAGUGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUUCCCCAGAAGGUGUUAUCUUCU
 CGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAA
 AUCUGGAAGGUCGCCGACGAGGUCGGCCUGCGCUCCGUGAUUGAACAUAUUC
 UGGAAAGCUGGACUUCGUGCUCGUCGACGGGGGAUGUGUCCUGUCGCACGGAC
 AUAAGCAGCUCAUGUGCCUCGCACGGUCCGUGCUCUCCAAGGCCAAGAUUCUG
 CUGCUGGACGAACCUUCGGCCCACCUGGAUCCGGUACCUACCAGAUAUCAG
 GAGGACCCUGAAGCAGGCCUUGCCGAUUGCACCGUGAUUCUCUGCGAGCACC
 GCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUCAUCGAGGAGAACAAG
 GUCCGCCAAUACGACUCCAUUCAAAAGCUCCUCAACGAGCGGUCGCUUUCAG
 ACAAGCUAAUUCACCGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUCCCCGCAUCGGAACAGCU
 CAAAGUGCAAUUCGAAGCCGCAGAUUCGAGCCUUGAAGGAAGAGACUGAGGAA
 GAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAAGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGU
 GCCUCUCCUGGCCCUUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAU
 AAAAUUAAGUUGCAUCAAAAGCU (SEQ ID NO: 7)

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCCTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA

TCTACCAGATTCCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCCTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAAACAAGATATAAACTTTAGAAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAAGTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTCTCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCAACAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA

TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
 ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
 AAAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
 AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
 GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
 TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
 AAATCTCATGACCCATTCACTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
 AGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
 ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
 AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
 TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
 TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
 TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
 CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
 ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
 GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
 CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
 TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
 ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGTTGC
 TGTCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
 TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
 GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
 CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACCTCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCTGTGA (SEQ ID NO: 8)

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

```
ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTAGTT
GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCTGATAT
CTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGG
GAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCTG
CGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGA
GGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGAC
CCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCT
TGCTCTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTGCACCCCTGCCATTTTTGGCCTTACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATTTTCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAAATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
```

CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCAACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGCGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA

ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
 TGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
 TGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
 GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
 CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAA
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TTGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACCTCTTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 9)

В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCT

GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATGCCAGCTATGA
CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAAATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTCTCTG
GATCATGCCCCGCCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG

AAAAATTC AATTCTCAATCCAATTAACAGTATTTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGT
AAATCTCATGACCCATTCACTGAACACAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGACACCCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGACAGTGGGCGGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTCGCACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATACCCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TTGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGTGCCCTC
AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 10).

В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

```
ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
TCTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCT
GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGG
AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAGACCCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
```

TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTTCGAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTCACTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAAACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCTGCAGCCCTACATTTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA

TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
 GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
 CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGACACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTAAATTCATTGATATGCCAACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
 AGCGGCAAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 11).

В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA

CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAAGTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTCTCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCCATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCTATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA

GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGT
AAATCTCATGACCCATTCACTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCGTGAAATTCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 12).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
 CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTCACCAC
 ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCTGA
 AACTTTCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
 GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
 ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
 CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
 CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATTCAGAG
 CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
 GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
 AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTC
 AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAAGGCAT
 TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
 TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCCCTTGGGGGCCAT
 CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
 CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
 TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
 ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG

AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTGT
AAAGCTGTGTGTGCAAACCTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAAGAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAGAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTTCGAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTCTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT

CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
 ACTTGACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
 CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCAACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAA
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (**SEQ ID NO: 13**).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCTGATAT
 CTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGG
 GAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCTG
 CGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGA
 GGTACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGCCGCATCATCGCCAGCTATGAC
 CCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCT
 TGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTGGCCTTACCAC

ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTGTATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTCTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAAACAAGATATAAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGAACTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTCG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCCGTCATCAAAGCCTGTCTAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTCGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGT

AAATCTCATGACCCATTTCAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGTCTTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGGCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAGCCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
AGCGGCAAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATACCCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACC GGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 14).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

```

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
TCTACCAGATTCCCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCT
GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATGCCAGCTATGA
CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTGGCCTTCACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTTCGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAAGTGGAGCCTT

```

CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCAACAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCTATTAACAGTATTTCGAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGT
AAATCTCATGACCCATTCACTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTTGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTCTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG

CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
 ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
 ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAAGTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGGCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACCTCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (**SEQ ID NO: 15**).

В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCTTCTGTGGAATCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
 CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTGCACCCCTGCCATTTTGGCCTTACCAC
 ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
 AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT

GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAAATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAAACAAGATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAAGTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCCTG
GATCATGCCCCGCCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCCGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC

ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTCTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAGTCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTAAATTCAATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACCTCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 16).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

```
ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCTGATAT
CTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCGG
GAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCCAAGCTTATCAATGCTCTG
CGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGGA
GGTCACCAAAGCTGTTCAAGCGCTCCTTCTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGAC
CCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGCT
TGCTCTTCATCGTCCGCACCCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTTGGCCTTACCAC
ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
AACTTTCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATAATGGGAGCTGCTTCAAG
CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG
CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATTTAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAAATTTAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTCTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGAAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAAGTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTG
GATCATGCCCCGCCACCATTAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTATGATGAG
```

TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAAACAAGACCAGGATTCTTGTCACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCTATTAACAGTATTGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGTTTT
AAATCTCATGACCCATTCACTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGGAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT
TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTCTCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACACACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCCTGCAAACTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTGCGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC

ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
 TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
 CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
 TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGCCAGATGAC
 TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGGAAAA
 CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
 AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
 AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
 AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAAG
 AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
 GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
 TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
 CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
 TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
 CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
 TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
 GTTTCACATAGGAACCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
 AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 17).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCTCTGTGGTGAGCAAGCTGTTCTCAGCT
 GGACCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGTCTGACA
 TCTACCAGATCCCCCTCTGTGGACTCTGCCGACAACCTGTCTGAGAAGCTGGAGAG
 AGAGTGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAATGCCCT
 GAGAAGATGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTATGGCATCTTCCTGTACCTGGGAG
 AGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCAGGATCATTGCCAGCTATGA
 CCCTGACAACAAGGAGGAGAGAAGCATTGCCATCTACCTGGGCATTGGCCTGTGC
 CTGCTGTTTCAATTGTGAGAACCCTGCTGCTGCACCCTGCCATCTTTGGCCTGCACCA
 CATTGGCATGCAGATGAGAATTGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCCTG
 AAGCTGAGCAGCAGAGTGTGGACAAGATCAGCATTGGCCAGCTGGTGAGCCTG
 CTGAGCAACAACCTGAACAAGTTTGATGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTTGTGT
 GGATTGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTGCA

GGCCTCTGCCTTCTGTGGCCTGGGCTTCCTGATTGTGCTGGCCCTGTTCCAGGCCG
GCCTGGGCAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATCTCTG
AGAGACTGGTGATCACCTCTGAGATGATTGAGAACATCCAGTCTGTGAAGGCCTA
CTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGACAGACAGAGCT
GAAGCTGACCAGGAAGGCCGCCTATGTGAGATACTTCAACAGCTCTGCCTTCTTC
TTCTCTGGCTTCTTTGTGGTGTTCCTGTCTGTGCTGCCCTATGCCCTGATCAAGGG
CATCATCTGAGGAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATTGTGCTGAGGATG
GCCGTGACCAGGCAGTTCCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTATGACAGCCTGGGGG
CCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGT
ACAACCTGACCACCACAGAGGTGGTGATGGAGAATGTGACAGCCTTCTGGGAGG
AGGGCTTTGGAGAGCTGTTTGAGAAGGCCAAGCAGAACAACAACAGAAAAGA
CCAGCAATGGAGATGACAGCCTGTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCACCCC
TGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATTGAGAGGGGCCAGCTGCTGGCCGTGGCC
GGCAGCACAGGAGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGGAGAGCTG
GAGCCCTCTGAGGGCAAGATCAAGCACTCTGGCAGAATCAGCTTCTGCAGCCAGT
TCAGCTGGATCATGCCTGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTTGGGGTGAGCTA
TGATGAGTACAGGTACAGATCTGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAGGAGGACAT
CTCCAAGTTTGCCGAGAAGGACAACATTGTGCTGGGGGAGGGAGGCATCACCCCT
GTCTGGGGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTACAAGGATGC
CGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTTGGCTACCTGGATGTGCTGACAGAGAAG
GAGATCTTTGAGAGCTGTGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCAGGATCCTGG
TGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCCTGCATG
AGGGCAGCAGCTACTTCTATGGCACCTTCTCTGAGCTGCAGAACCTGCAGCCTGA
CTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGTGACAGCTTTGACCAGTTCTCTGCTGAGAGA
AGAAACAGCATCCTGACAGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAGGGGGATGCC
CCTGTGAGCTGGACAGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACAGGAGAGTTT
GGGGAGAAGAGGAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCAGGAAGTTC
AGCATTGTGCAGAAGACCCCCCTGCAGATGAATGGCATTGAGGAGGACTCTGAT
GAGCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTGGTGCCAGACTCTGAGCAGGGAGAGGCC
ATCCTGCCCAGGATCTCTGTGATCAGCACAGGCCCCACCCCTGCAGGCCAGAAGAA
GACAGTCTGTGCTGAACCTGATGACCCACTCTGTGAACCAGGGGCCAGAATATCCA
CAGAAAGACCACAGCCAGCACCAAGAGGTGAGCCTGGCCCCCAGGCCAACCT
GACAGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGGCTGAGCCAGGAGACAGGCCTGGAGAT
CTCTGAGGAGATCAATGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTTGATGACATGGA

GAGCATCCCTGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATACATCACAGTGCAC
AAGAGCCTGATCTTTGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCTGGCCGAGGTGG
CCGCCAGCCTGGTGGTGTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGACAAGGG
CAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTATGCTGTGATCATCACCAGCACCAG
CAGCTACTATGTGTTCTACATCTATGTGGGAGTGGCTGACACCCTGCTGGCCATG
GGCTTCTTCAGAGGCCTGCCCCTGGTGCACACCCTGATCACAGTGAGCAAGATCC
TGCACCACAAGATGCTGCACTCTGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCCCTGAACAC
CCTGAAGGCTGGAGGCATCCTGAACAGATTGAGCAAGGACATTGCCATCCTGGAT
GACCTGCTGCCCCTGACCATCTTTGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATTGTGATTGG
AGCCATTGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTTGTGGCCACAGTGCTT
GTGATTGTGGCCTTCATCATGCTGAGGGCCTACTTCCTGCAGACCAGCCAGCAGC
TGAAGCAGCTGGAGTCTGAGGGCAGAAGCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACCAG
CCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGGGCCTTTGGCAGACAGCCCTACTTTGAGACC
CTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACAGCCAACTGGTTCCTGTACCTGAGCA
CCCTGAGATGGTTCCAGATGAGGATTGAGATGATCTTTGTGATCTTCTTCATTGCC
GTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACAGGGGAGGGCGAGGGCAGAGTGGGCATC
ATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCCCTGCAGTGGGCCGTGAACAGCA
GCATTGATGTGGACAGCCTGATGAGATCTGTGAGCAGAGTGTTCAAGTTCATTGA
CATGCCCACAGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAATGGCCA
GCTGAGCAAGGTGATGATCATTGAGAACAGCCATGTGAAGAAGGATGACATCTG
GCCCTCTGGAGGCCAGATGACAGTGAAGGACCTGACAGCCAAGTACACAGAGGG
GGGCAATGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCAGCCCTGGCCAGAGGGT
GGGCCTGCTGGGCAGAACAGGCTCTGGCAAGAGCACCCCTGCTGTCTGCCTTCCTG
AGGCTGCTGAACACAGAGGGAGAGATCCAGATTGATGGGGTGAGCTGGGACAGC
ATCACCCCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTTGGGGTGATCCCCCAGAAGGTGTTCA
TCTTCTCTGGCACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGTCTGACCA
GGAGATCTGGAAGGTGGCCGATGAGGTGGGCCTGAGATCTGTGATTGAGCAGTT
CCCTGGCAAGCTGGACTTTGTGCTGGTGGATGGAGGCTGTGTGCTGAGCCATGGC
CACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGATCTGTGCTGAGCAAGGCCAAGATCCTGC
TGCTGGATGAGCCCTCTGCCCACCTGGACCCTGTGACCTACCAGATCATCAGAAG
AACCCCTGAAGCAGGCCTTTGCCGACTGCACAGTGATCCTGTGTGAGCACAGAATT
GAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATTGAGGAGAACAAGGTGAGG
CAGTATGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAATGAGAGAAGCCTGTTTCAGACAGGCC
ATCAGCCCCTCTGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCACAGGAACAGCAGCAAGTGC
AAGAGCAAGCCCCAGATTGCCGCCCTGAAGGAGGAGACAGAGGAGGAGGTGCA
GGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 18).

В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGC
TGGACCAGGCCCATCCTGAGGAAGGGCTACAGGCAGAGGCTGGAGCTGAGCGAC
ATCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAG
AGGGAGTGGGACAGGGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCC
CTGAGGAGGTGCTTCTTCTGAGAGTTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGG
CGAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCAGGATCATCGCCAGCTAC
GACCCCGACAACAAGGAGGAGAGGAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTG
TGCCTGCTGTTTCATCGTGAGGACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCA
CCACATCGGCATGCAGATGAGGATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACC
CTGAAGCTGAGCAGCAGGGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGC
CTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCG
TGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCT
GCAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAG
GCCGGCCTGGGCAGGATGATGATGAAGTACAGGGACCAGAGGGCCGGCAAGATC
AGCGAGAGGCTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAG
GCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGGCAGACC
GAGCTGAAGCTGACCAGGAAGGCCGCTACGTGAGGTAATTC AACAGCAGCGCC
TTCCTCTTCAGCGGCCTCTCTCGTGGTGTCTTCTGAGCGTGTGCCCCACGCCCCGAT
CAAGGGCATCATCCTGAGGAAGATCTTACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTG
AGGATGGCCGTGACCAGGCAGTTCCTTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGC
CTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACC
CTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCT
GGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTCTGAGAAGGCCAAGCAGAACACAACAACA
GGAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGG
CACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTGCTGGC
CGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGG
CGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCAGGATCAGCTTCTG
CAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCCGCCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGC
GTGAGCTACGACGAGTACAGGTACAGGAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAG

GAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGC
ATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGGGCCAGGATCAGCCTGGCCAGGGCCGTGTAC
AAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGA
CCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCA
GGATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGA
TCCTGCACGAGGGCAGCAGTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCT
GCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGGAGGAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGGTTTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACC
GGCGAGTTCGGCGAGAAGAGGAAGAAGCAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATC
AGGAAGTTCAGCATCGTGCAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCCTGGAGAGGAGGCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAG
GGCGAGGCCATCCTGCCCAGGATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAG
GCCAGGAGGAGGCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGC
CAGAACATCCACAGGAAGACCACCGCCAGCACCCAGGAAGGTGAGCCTGGCCCCC
CAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGGAGGCTGAGCCAGGAGACC
GGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTC
GACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGGTAC
ATCACCGTGACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCCT
GGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGGAACAACAGCTACGCCGTGATCATC
ACCAGCACCGAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCC
TGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGGGGCCTGCCCCCTGGTGACACCCCTGATCACCGT
GAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAG
CACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACAGGTTTCAGCAAGGACAT
CGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGC
TGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGT
GGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGAGGGCCTACTTCCTGCAG
ACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCCATCTTCACC
CACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGGGCCTTCGGCAGGCAG
CCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGGT
TCCTGTACCTGAGCACCTGAGGTGGTTCCAGATGAGGATCGAGATGATCTTCGT
GATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCAGGGCGAG
GGCAGGGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCTGCAGT

GGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGGAGCGTGAGCAGGG
 TGTTC AAGTTCATCGACATGCCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGC
 CCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGA
 AGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCG
 CCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCA
 GCCCCGGCCAGAGGGTGGGCCTGCTGGGCAGGACCGGCAGCGGCAAGAGCACCC
 TGCTGAGCGCCTTCCTGAGGCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACG
 GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGGAAGGCCTTCGGCGTGA
 TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGGAAGAACCTGGACCCCTA
 CGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAG
 GAGCGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGC
 TGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGGAGCGTGCTG
 AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCCCGTG
 ACCTACCAGATCATCAGGAGGACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGA
 TCCTGTGCGAGCACAGGATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGAT
 CGAGGAGAAACAAGGTGAGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGA
 GGAGCCTGTTCAAGCAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGGGTGAAGCTGTTCCCCCA
 CAGGAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGA
 GACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGGCTGTGA (SEQ ID NO: 19).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGATCCCCCTCTGGAGAAGGCCTCAGTGGTGTCCAAGCTTTTCTTCTCCTG
 GACCAGGCCCCATTTTAAGAAAGGGCTACAGGCAGAGACTTGAGCTGTCTGACATC
 TATCAGATCCCTTCTGTGGATTCTGCTGACAATCTTAGTGAAAAATTGGAAAGGG
 AGTGGGACAGAGAGCTGGCAAGTAAAAAGAACCCCAAGCTGATTAATGCCCTGA
 GCGCTGCTTTTTTTGGAGATTCATGTTCTATGGCATATTCCTCTACCTTGGAGAA
 GTAACCAAAAGCTGTACAGCCTCTCCTCCTTGGCAGAATCATTGCCTCCTATGATCC
 TGATAACAAGGAGGAGAGAAGCATAGCCATCTACCTGGGCATTGGGCTGTGCCT
 CTTGTTTATTGTGAGGACCCTTCTCTTGCACCCTGCCATCTTTGGCCTTCATCACAT
 TGGCATGCAATGAGAATAGCAATGTTTAGTCTTATTTACAAAAAACATTAAAA
 CTCTCTCCAGGGTGTGGACAAGATCAGTATTGGACAACCTGGTCAGCCTGCTGA
 GCAACAACCTGAACAAGTTTGATGAAGGACTGGCCCTGGCCCACTTTGTCTGGAT
 TGCCCCCTTCAGGTGGCTCTTTTGATGGGCCTGATCTGGGAACCTCCTGCAGGCCT

CTGCCTTCTGTGGGTTAGGCTTCCTGATAGTGCTAGCTCTCTTTCAGGCAGGGTTG
GGTAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGGGCTGGGAAGATATCTGAGAGG
CTGGTCATTACTTCTGAAATGATAGAAAACATCCAGTCTGTAAAGCTTACTGCT
GGGAGGAGGCTATGGAAAAGATGATTGAGAACTTGAGGCAAACAGAGCTCAAGC
TGACTAGGAAGGCAGCCTATGTCAGGTATTTCAACAGCAGTGCTTCTTCTTCTCA
GGCTTTTTTCGTGGTCTTCTTGAGTGTTCTGCCCTATGCCCTCATCAAGGGGATAAT
TTTGAGAAAAGATTTTCACCACTATTTCCCTTTTGCATTGTCCTGAGGATGGCTGTCA
CCAGGCAATTCCTGCTGGGCTGTGCAGACATGGTATGACTCTCTGGGGGCCATCAA
CAAAATCCAAGATTTTCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAATACAACCT
CACCACCACAGAAGTTGTGATGGAGAATGTGACTGCATTCTGGGAGGAAGGATTT
GGGGAGCTGTTTGAGAAAGCAAAACAAAACAATAAACAGGAAAACCAGCAAT
GGAGATGACTCCCTGTTCTTTTCCAACCTTCTCTTTGTTGGGCACCCCTGTCCTGAA
AGATATAAACTTTAAAATTGAAAGAGGGCAGCTGTTGGCAGTTGCTGGCTCCACA
GGAGCTGGAAAACTTCACTACTGATGGTGATCATGGGGGAGTTAGAACCCTCTG
AAGGGAAAATAAAACATTCTGGGAGGATTAGTTTCTGCAGCCAGTTCAGCTGGAT
CATGCCTGGGACCATTAAGAAAAATATTATATTTGGAGTGAGCTATGATGAATAT
AGATATAGGAGTGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAAGACATCAGCAATTT
GCAGAGAAAGACAACATTGTTCTGGGTGAAGGTGGCATCACCTGTCAGGAGGG
CAAAGGGCCAGGATCAGCTTGGCCAGAGCAGTCTATAAAGATGCTGATCTGTACC
TCCTGGATAGCCCTTTTGGCTATCTGGATGTTTTGACAGAGAAGGAAATTTTGGAG
TCCTGTGTCTGCAAGTTAATGGCAAATAAAACAAGGATACTTGTGACCTCAAAAA
TGGAACACCTGAAGAAGGCTGACAAAATTCTGATCCTGCATGAGGGCAGCAGCT
ACTTTTATGGAACATTTTCTGAACTGCAGAATTTGCAACCAGACTTTTCATCAAAG
CTCATGGGATGTGACAGTTTTGATCAGTTTTCTGCAGAAAGGAGAAACTCCATTT
TGACTGAGACCCTGCACAGGTTCACTGCTGGAGGGGGATGCCCCAGTGAGTTGGAC
TGAGACAAAGAAACAGAGCTTCAAGCAGACTGGAGAGTTTGGAGAAAAGAGGA
AAAACCTCAATTCTCAATCCCATCAATAGCATCAGGAAGTTCAGCATAGTTCAGAA
GACTCCTTTGCAGATGAATGGGATTGAAGAGGACTCAGATGAGCCCCTGGAAAG
GAGACTCTCCTTGGTGCCAGATTCAAGCAGAGGGGGAAGCCATACTGCCAAGGAT
CTCTGTGATTTCTACAGGGCCCACCCTCCAAGCAAGAAGGAGACAGTCAGTTTAA
AACCTGATGACCCACTCTGTCAACCAGGGACAGAACATTCATAGAAAGACAACA
GCATCTACAAGAAAAGTTTCACTGGCCCCCTCAAGCCAATTTAACTGAACTAGATA
TCTACAGCAGGAGGCTCAGCCAAGAAACAGGCCTGGAGATCTCAGAAGAAATAA
ATGAGGAGGATTTGAAGGAATGCTTCTTTGATGATATGGAGAGCATCCCAGCTGT

CACAACCTGGAACACCTACCTGAGATACATCACAGTGCACAAATCCCTCATCTTT
GTACTIONATATGGTGCCTTGTCATCTTCTTAGCTGAGGTGGCTGCTTCCCTGGTGGT
GCTGTGGCTGCTGGGAAACACACCCCTCCAGGATAAAGGGAACCTCTACTCACAGC
AGGAACAACAGTTATGCTGTGATCATCACCAGTACCTCCTCTACTATGTGTTCTA
CATTTATGTTGGAGTTGCAGACACATTGCTTGCCATGGGTTTTTTTAGAGGACTCC
CCCTGGTGCATACTCTCATCACTGTTTCCAAAATCCTTCACCACAAGATGCTGCAC
AGTGTACTACAGGCTCCCATGAGCACCTCAACACTCTTAAAGCAGGAGGAATCT
TGAACAGATTTAGCAAGGACATTGCAATTCTTGATGACCTGCTTCCACTGACCAT
CTTTGACTTCATCCAGCTTCTGCTCATTGTAATTGGTGCCATTGCTGTGGTAGCAG
TGCTCCAGCCATATATTTTTGTGGCCACTGTGCCTGTTATTGTGGCCTTCATTATGT
TGAGAGCCTACTTCTGTCAGACCTCTCAGCAGCTCAAGCAACTTGAAAGTGAGGG
CAGGAGCCCCATATTTACACACTTGGTCACTTCCCTCAAAGGCCTCTGGACACTC
AGAGCTTTTGGGAAGACAACCTTATTTTGAAACTCTCTTCCACAAGGCTCTGAATCT
CCACACAGCCAACCTGGTTTCTGTATCTTTCAACACTGCGCTGGTTCCAGATGAGG
ATTGAGATGATCTTTGTTATCTTCTTCATAGCTGTTACCTTCATCTCTATTCTGACA
ACTGGTGAGGGGGAAGGGAGAGTAGGCATCATCCTCACACTAGCCATGAACATA
ATGTCTACCTTACAATGGGCCGTGAACAGCTCCATAGATGTGGACAGCCTCATGA
GAAGTGTGTCAAGAGTTTTCAAATTCATTGACATGCCCACAGAAGGCAAACCAAC
CAAGAGCACAAAACCTTACAAGAATGGCCAGCTGAGTAAGGTCATGATCATTGA
AAATTCTCATGTGAAGAAGGATGATATTTGGCCCAGTGGGGGCCAGATGACAGTC
AAGGACCTCACTGCCAAATACACAGAGGGTGGAAATGCTATCCTAGAGAACATC
TCCTTCTCCATCTCCCCAGGCCAAAGAGTTGGCTTGCTGGGCAGGACTGGCAGTG
GCAAGTCCACCTTGCTCTCAGCATTCTCAGGCTTTTAAATACAGAGGGAGAGAT
TCAAATTGATGGGGTGTCTTGGGATAGTATAACACTTCAACAGTGGAGGAAAGCC
TTTGGTGTGATTCCCTCAGAAAGTGTTATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAAAATCT
GGACCCCTATGAACAGTGGAGTGACCAGGAAATCTGGAAGGTGGCAGATGAAGT
GGGCCTAAGATCAGTCATAGAGCAGTTTCTTGGAAGTTGGATTTTGTGCTTGTA
GATGGAGGCTGTGTGCTGTCCCATGGCCATAAACAGCTAATGTGCCTGGCTAGGT
CAGTGCTGAGCAAGGCCAAGATCCTGCTGTAGATGAGCCTTCAGCCCATCTGGA
CCCTGTGACATAACCAGATTATCAGAAGAACTCTGAAGCAGGCCTTTGCTGACTGC
ACTGTCATCCTGTGTGAGCACAGAATTGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCC
TTGTTATAGAAGAGAATAAGGTTAGGCAGTATGACAGCATTTCAGAAACTGCTAA
ATGAAAGATCTCTCTTCAGGCAAGCTATTTACCATCTGATAGAGTGAAACTTTTT
CCCCACAGAAATTCCTCTAAATGTAAATCTAAGCCCCAGATAGCTGCCTTGAAAG
AGGAGACTGAAGAAGAAGTCCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 20).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGATCCCCGCTGGAGAAGGCATCTGTGGTGTCAAACTGTTCTTTAGCT
 GGACAAGGCCCATCCTTAGGAAAGGGTACAGACAGAGGTTGGAGCTGTCAGACA
 TATATCAGATCCCTTCAGTGGACTCTGCAGACAACCTCTCTGAAAAGCTGGAGAG
 GGAATGGGACAGGGAAGTGGCCAGCAAAAAAACCTAAACTGATTAATGCCCT
 GAGGAGGTGCTTCTTTTGGAGATTCATGTTCTATGGGATCTTCCTTTACCTGGGGG
 AGGTGACTAAAGCTGTTTCAGCCTCTTCTTCTGGGGAGGATTATTGCCTCCTATGAC
 CCAGACAACAAAGAAGAAAGAAGCATAGCCATTTACTTAGGCATAGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATAGTTAGAACCCTCCTACTCCACCCAGCCATCTTTGGTCTCCACCA
 CATAGGTATGCAGATGAGAATAGCAATGTTCTCCTTGATCTACAAGAAGACCCCTC
 AAGCTGTCCAGCAGGGTGTGGACAAGATCTCCATAGGCCAGTTAGTCAGTCTAC
 TGTCCAATAACTTAAATAAGTTTGATGAGGGACTGGCACTGGCACATTTTGTGTG
 GATTGCCCCCTCCAAGTGGCCCTTCTTATGGGCCTTATCTGGGAGCTGTTGCAGG
 CCTCTGCTTTCTGTGGCCTGGGTTTCCTCATAGTCCTAGCCTTATTCCAGGCTGGA
 CTGGGCAGAATGATGATGAAGTATAGGGACCAAGAGCAGGGAAGATTTCTGAA
 AGGCTGGTTATAACTTCTGAGATGATTGAGAACATTCAGTCAGTGAAAGCTTACT
 GCTGGGAAGAAGCTATGGAAAAATGATTGAAAATCTCAGACAGACTGAATTAA
 AGTTGACCAGGAAAGCTGCTTATGTCAGATACTTCAACTCCTCAGCCTTCTTTTTT
 TCTGGCTTCTTTGTTGTATTCTTTTCAGTCCTCCCCTATGCCCTGATTAAGGGCATT
 ATCTTGAGGAAAATTTTCACAACCATCTCCTTTTGTATTGTCCTCAGGATGGCTGT
 TACAAGGCAATTTCTTGGGCTGTGCAAACTTGGTATGATAGCCTTGGAGCAATC
 AACAAGATCCAGGATTTCTGCAAAAGCAGGAGTACAAGACATTGGAATACAAC
 CTTACCACCACTGAGGTGGTGTGATGGAAAATGTGACTGCCTTCTGGGAGGAGGGGT
 TTGGAGAGCTGTTTGAGAAAGCCAAACAGAACAACAACAATAGAAAGACCTCTA
 ATGGTGATGATTCCTGTTCTTTTCTAACTTTAGTCTTCTGGGGACCCAGTTCTG
 AAAGATATTAACCTTAAAAATTGAAAGGGGACAGTTGCTGGCTGTGGCTGGGTCCA
 CTGGGGCTGGGAAGACAAGCCTGCTCATGGTGATCATGGGAGAGCTGGAACCCA
 GTGAAGGAAAGATCAAACACTCAGGCAGGATCTCCTTCTGCAGCCAGTTCTCATG
 GATTATGCCAGGCACTATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGTAAGCTATGATGAG
 TACAGGTATAGATCTGTAATTAAGCCTGCCAGCTGGAGGAAGACATCTCTAAGT

TTGCTGAGAAGGATAACATTGTGTTGGGGGAAGGGGGCATCACCCCTTCTGGTGG
GCAGAGGGCTAGGATCTCCCTTGCTAGGGCAGTATACAAGGATGCTGACTTGTAC
CTCTTGATAGTCCTTTTGGCTACCTAGATGTGCTGACAGAGAAAGAAATATTTG
AAAGCTGTGTGTGTAAGCTCATGGCTAACAAGACCAGGATCCTGGTCACCAGTAA
AATGGAACACCTCAAAAAAGCAGACAAGATCCTTATTCTCCATGAGGGCTCCTCC
TACTTCTATGGGACCTTCAGTGAGCTGCAGAATCTGCAGCCAGACTTCTCCTCAA
AACTTATGGGCTGTGACTCCTTTGACCAATTCTCTGCAGAAAGAAGGAATAGCAT
ACTGACAGAAACACTGCATAGATTCTCCCTGGAAGGAGATGCCCCAGTGAGTTGG
ACAGAAACCAAAAAGCAGAGCTTCAAGCAGACTGGTGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAGAATTCTATCCTGAACCCCATCAATAGCATCAGGAAATTTAGCATAGTCCAAA
AGACCCCCCTCCAGATGAATGGAATAGAGGAGGATAGTGATGAGCCTCTTGAGA
GAAGGCTGTCCCTGGTTCCAGACAGTGAACAGGGTGAAGCCATTCTTCCGAGGAT
CAGTGTCATCTCCACTGGGCCCACATTGCAGGCCAGAAGAAGACAGTCTGTTCTG
AATTTGATGACACATTCTGTGAATCAAGGCCAGAATATCCATAGAAAAACCACTG
CCAGCACCAGAAAAAGTTTCTCTAGCCCCCAGGCTAACCTGACTGAGTTAGACAT
CTACAGCAGAAGGCTGAGCCAAGAGACTGGCTTGGAATATCTGAGGAGATCAA
TGAGGAGGACCTCAAGGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGTCAATCCCTGCAGTC
ACTACATGGAACACTTACCTAAGGTACATCACAGTTCATAAGAGCCTCATCTTTG
TCCTCATATGGTGTCTGGTCATCTTTTAGCAGAAGTGGCTGCCAGCCTAGTTGTG
CTGTGGTTACTGGGCAATACACCTCTTCAGGACAAAGGCAATAGCACACACAGCA
GAAACAACCTCTATGCAGTGATCATCACCTCTACAAGCTCTTACTATGTATTCTAT
ATATATGTGGGAGTGGCAGATACTCTCCTGGCCATGGGATTCTTCAGGGGATTAC
CTCTAGTTCACACATTGATCACAGTGTCAAAAATTCTCCACCACAAGATGTTACA
CAGTGTCCTGCAAGCCCCAATGTCTACTCTGAACACACTTAAGGCAGGTGGAATT
TTGAATAGGTTTAGCAAGGACATAGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCTCTGACCAT
CTTTGACTTCATCCAGTTACTGCTCATTGTAATTGGAGCCATTGCAGTGGTAGCAG
TCCTACAGCCTTACATTTTGTGGCTACTGTTCTGTTATTGTGGCCTTCATTATGC
TAAGAGCTTACTTCTGCAAACAAGCCAACAGTTGAAACAGCTAGAAAGTGAGG
GAAGGTCCCCCATCTTCACCCACCTGGTGACATCACTCAAGGGGCTATGGACTCT
TAGGGCTTTTGGGAGACAGCCGTACTTTGAGACCTTATTCCATAAGGCCCTTAAC
CTCCATACAGCAAACTGGTTCTTATACCTGAGTACTCTGAGGTGGTTTCAAATGA
GGATTGAAATGATTTTGTGATCTTCTTCATTGCTGTGACCTTCATCTCAATCTTG
ACCACAGGAGAGGGGGAGGGCAGGGTGGGCATCATACTGACCTTGGCCATGAAC
ATTATGTCAACCCTGCAGTGGGCTGTCAATAGCTCCATTGATGTGGACAGTCTGA

TGAGGAGTGTCTCCAGGGTCTTCAAGTTTATTGACATGCCAACTGAGGGCAAACC
 CACCAAAAGCACTAAGCCATATAAAAATGGCCAACTGTCCAAAGTGATGATCATT
 GAAAATTACATGTAAAGAAGGATGATATCTGGCCCTCTGGAGGACAGATGACA
 GTGAAAGACCTGACTGCCAAGTACACAGAGGGTGGTAATGCCATTCTTGAGAAC
 ATTAGTTTCAGTATTTCCCCGGGGCAAAGGGTGGGCCTCCTTGGCAGAACAGGCT
 CTGGCAAGAGTACCCTGCTGTCAGCCTTTTTAAGACTGTTGAACACTGAGGGAGA
 AATTCAGATTGATGGTGTCTCCTGGGATAGCATCACCTCCAGCAGTGAGAAAA
 GCTTTTGGAGTGATCCCGCAAAGGTTTTTCATCTTTTCAGGCACCTTCCGGAAGA
 ACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGTCTGACCAGGAAATATGGAAGGTAGCTGATG
 AAGTTGGGCTTAGGTCAGTCATAGAGCAGTTCCCAGGCAAACCTGGACTTTGTCTT
 GGTGGATGGTGGATGTGTACTGAGTCATGGGCACAAACAGCTGATGTGCCTAGCC
 AGGTCTGTGCTCAGCAAGGCAAAGATATTGCTGCTTGATGAACCCAGTGCCCATC
 TGGACCCAGTCACATATCAGATCATCAGAAGAACATTGAAGCAGGCCTTTGCTGA
 TTGCACAGTTATCCTCTGTGAGCACAGGATTGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAG
 TTTCTGGTGATTGAGGAGAATAAAGTAAGGCAGTATGACTCCATCCAGAAGCTGC
 TCAATGAAAGAAGCCTCTTTAGACAAGCTATCTCCCCCTCAGACAGGGTCAAATT
 GTTCCCTCACAGAAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAAATTGCAGCCTT
 GAAAGAGGAGACAGAGGAAGAGGTGCAGGACACCAGACTCTGA (SEQ ID NO:
 21).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGC
 TGGACCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGAGCGAC
 ATCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAG
 AGAGAGTGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCC
 CTGAGAAGATGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGG
 CGAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCAGAATCATCGCCAGCTAC
 GACCCCGACAACAAGGAGGAGAGAAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTG
 TGCCTGCTGTTTCATCGTGAGAACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCA
 CCACATCGGCATGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACC
 CTGAAGCTGAGCAGCAGAGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGC
 CTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCG
 TGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCT

GCAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAG
GCCGGCCTGGGCAGAATGATGATGAAGTACAGAGACCAGAGAGCCGGCAAGATC
AGCGAGAGACTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAG
GCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACC
GAGCTGAAGCTGACCAGAAAAGGCCGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCC
TTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGAT
CAAGGGCATCATCTGAGAAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTG
AGAATGGCCGTGACCAGACAGTTCCCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGC
CTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACC
CTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCT
GGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTCGAGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACA
GAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGG
CACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGAGAGGCCAGCTGCTGGC
CGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGG
CGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCAGAATCAGCTTCTG
CAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCCGCCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGC
GTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAG
GAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGC
ATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTAC
AAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGA
CCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCA
GAATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGA
TCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCT
GCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGATTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACC
GGCGAGTTCGGCGAGAAGAGAAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATC
AGAAAGTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAG
GGCGAGGCCATCCTGCCCAGAATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAG
GCCAGAAGAAGACAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGC
CAGAACATCCACAGAAAGACCACCGCCAGCACCAAGAAAGGTGAGCCTGGCCCCC
CAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGACTGAGCCAGGAGACC
GGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTC

GACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATAC
ATCACCGTGACACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCT
GGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTGGTGGTGTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATC
ACCAGCACCGAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCC
TGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGCCTGCCCCTGGTGCACACCCTGATCACCGT
GAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAG
CACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACAGATTAGCAAGGACAT
CGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGC
TGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGT
GGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAG
ACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGAAGCCCCATCTTCACC
CACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGAGCCTTCGGCAGACAG
CCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGGT
TCCTGTACCTGAGCACCTGAGATGGTTCCAGATGAGAATCGAGATGATCTTCGT
GATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCGAG
GGCAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCTGCAGT
GGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGAAGCGTGAGCAGAG
TGTTCAAGTTCATCGACATGCCCCACGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGC
CCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGA
AGAAGGACGACATCTGGCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCG
CCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCA
GCCCCGGCCAGAGAGTGGGCCTGCTGGGCAGAACCAGGCGAGCGGCAAGAGCACCC
TGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTA
CGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAG
AAGCGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGC
TGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTG
AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCCGTG
ACCTACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGA
TCCTGTGCGAGCACAGAATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGAT
CGAGGAGAACAAGGTGAGACAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGA
GAAGCCTGTTTCAGACAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCCA
CAGAAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGA
GACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 22).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

```
ATGCAGCGCAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGCT
GGACCCGCCCCATCCTGCGCAAGGGCTACCGCCAGCGCCTGGAGCTGAGCGACA
TCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAGC
GCGAGTGGGACCGCGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCCC
TGCGCCGCTGCTTCTTCTGGCGCTTCATGTTCTACGGCATCTTCTGTACCTGGGC
GAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCTGCTGCTGGGCCGCATCATCGCCAGCTACG
ACCCCGACAACAAGGAGGAGCGCAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTGT
GCCTGCTGTTTCATCGTGCGCACCCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCAC
CACATCGGCATGCAGATGCGCATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACCC
TGAAGCTGAGCAGCCGCGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGCC
TGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCGT
GTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCTG
CAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAGG
CCGGCCTGGGCCGCATGATGATGAAGTACCGCGACCAGCGCGCCGGCAAGATCA
GCGAGCGCCTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAGG
CCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGCGCCAGACCG
AGCTGAAGCTGACCCGCAAGGCCGCCTACGTGCGCTACTTCAACAGCAGCGCCTT
CTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCTTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGATCA
AGGGCATCATCCTGCGCAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTGCG
CATGGCCGTGACCCGCCAGTTCCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGCCTG
GGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACCCTG
GAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCTGG
GAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTCGAGAAGGCCAAGCAGAACACAACAACCGC
AAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGGCA
CCCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGCGCGGCCAGCTGCTGGCCGT
GGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGGCGA
GCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCCGCATCAGCTTCTGCAG
CCAGTTCAGCTGGATCATGCCGGCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGCGTG
AGCTACGACGAGTACCGCTACCGCAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAGGAG
```

GACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGCATC
ACCCTGAGCGGGCGGCCAGCGCGCCCGCATCAGCCTGGCCCGCGCCGTGTACAAG
GACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGACCG
AGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCCGCA
TCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGATCC
TGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCTGCA
GCCCCACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGCGCC
GAGCGCCGCAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACCGCTTCAGCCTGGAGGGC
GACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACCGGC
GAGTTCGGCGAGAAGCGCAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATCCGC
AAGTTCAGCATCGTGCAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAGGAC
AGCGACGAGCCCCCTGGAGCGCCGCTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAGGGC
GAGGCCATCCTGCCCCGCATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAGGCC
GCCGCCGCCAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGCCAGA
ACATCCACCGCAAGACCACCGCCAGCACCCGCAAGGTGAGCCTGGCCCCCAGG
CCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCCGCCGCTGAGCCAGGAGACCGGCC
TGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTCGACG
ACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGCGCTACATCAC
CGTGACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCTGGTGATCTTCTGGCCG
AGGTGGCCGCCAGCCTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTGCAGGA
CAAGGGCAACAGCACCCACAGCCGCAACAACAGCTACGCCGTGATCATCACCAG
CACCAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGCCGACACCCTGCTG
GCCATGGGCTTCTTCGCGGCCTGCCCCCTGGTGACACCCCTGATCACCCTGAGCA
AGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAGCACCT
GAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACCGCTTCAGCAAGGACATCGCCAT
CCTGGACGACCTGCTGCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGCTGATCG
TGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGTGGCCAC
CGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGCGCGCCTACTTCCTGCAGACCAGCC
AGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCCGACCCCCATCTTCACCCACCTGG
TGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGCGCGCCTTCGGCCGCCAGCCCTACTT
CGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGGTTCCTGTAC
CTGAGCACCTGCGCTGGTTCAGATGCGCATCGAGATGATCTTCGTGATCTTCTT
CATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCGAGGGCCGCGTG
GGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCTGCAGTGGGCCGTGA

ACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGCGCAGCGTGAGCCGCGTGTTCAAGTT
CATCGACATGCCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGCCCTACAAGAA
CGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGACGA
CATCTGGCCCAGCGGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCGCCAAGTACAC
CGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCAGCCCCGGCCA
GCGCGTGGGCCTGCTGGGCGCACCGGCAGCGGCAAGAGCACCTGCTGAGCGC
CTTCCTGCGCCTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACGGCGTGAGCTGG
GACAGCATCACCTGCAGCAGTGGCGCAAGGCCTTCGGCGTGATCCCCCAGAAG
GTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCCGCAAGAACCTGGACCCCTACGAGCAGTGGA
GCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGCGCAGCGTGATCG
AGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGCTGCGTGCTGAG
CCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCCTGGCCCCGAGCGTGCTGAGCAAGGCCAA
GATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCCGTGACCTACCAGATC
ATCCGCCGACCCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGATCCTGTGCGAGC
ACCGCATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGATCGAGGAGAACA
AGGTGCGCCAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGCGCAGCCTGTTCC
GCCAGGCCATCAGCCCCAGCGACCGCGTGAAGCTGTTCCCCCACC GCAACAGCA
GCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGAGACCGAGGAG
GAGGTGCAGGACACCCGCGCTGTAA (SEQ ID NO: 23).

В еще одном варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGAAGCCCCCTGGAGAAGGCCAGCGTGGTGAGCAAGCTGTTCTTCAGC
TGGACCAGACCCATCCTGAGAAAGGGCTACAGACAGAGACTGGAGCTGAGCGAC
ATCTACCAGATCCCCAGCGTGGACAGCGCCGACAACCTGAGCGAGAAGCTGGAG
AGAGAGTGGGACAGAGAGCTGGCCAGCAAGAAGAACCCCAAGCTGATCAACGCC
CTGAGAAGATGCTTCTTCTGGAGATTCATGTTCTACGGCATCTTCCTGTACCTGGG
CGAGGTGACCAAGGCCGTGCAGCCCCCTGCTGCTGGGCAGAATCATCGCCAGCTAC
GACCCCGACAACAAGGAGGAGAGAAGCATCGCCATCTACCTGGGCATCGGCCTG
TGCCTGCTGTTTCATCGTGAGAACCCTGCTGCTGCACCCCGCCATCTTCGGCCTGCA
CCACATCGGCATGCAGATGAGAATCGCCATGTTTCAGCCTGATCTACAAGAAGACC
CTGAAGCTGAGCAGCAGAGTGCTGGACAAGATCAGCATCGGCCAGCTGGTGAGC
CTGCTGAGCAACAACCTGAACAAGTTCGACGAGGGCCTGGCCCTGGCCCACTTCG
TGTGGATCGCCCCCTGCAGGTGGCCCTGCTGATGGGCCTGATCTGGGAGCTGCT

GCAGGCCAGCGCCTTCTGCGGCCTGGGCTTCCTGATCGTGCTGGCCCTGTTCCAG
GCCGGCCTGGGCAGAATGATGATGAAGTACAGGGACCAGAGAGCCGGCAAGATC
AGCGAGAGACTGGTGATCACCAGCGAGATGATCGAGAACATCCAGAGCGTGAAG
GCCTACTGCTGGGAGGAGGCCATGGAGAAGATGATCGAGAACCTGAGACAGACC
GAGCTGAAGCTGACCAGAAAGGCCGCCTACGTGAGATACTTCAACAGCAGCGCC
TTCTTCTTCAGCGGCTTCTTCGTGGTGTTCTGAGCGTGCTGCCCTACGCCCTGAT
CAAGGGCATCATCTGAGAAAGATCTTCACCACCATCAGCTTCTGCATCGTGCTG
AGAATGGCCGTGACCAGACAGTTCCCCCTGGGCCGTGCAGACCTGGTACGACAGC
CTGGGCGCCATCAACAAGATCCAGGACTTCCTGCAGAAGCAGGAGTACAAGACC
CTGGAGTACAACCTGACCACCACCGAGGTGGTGATGGAGAACGTGACCGCCTTCT
GGGAGGAGGGCTTCGGCGAGCTGTTCGAGAAGGCCAAGCAGAACAAACAACA
GAAAGACCAGCAACGGCGACGACAGCCTGTTCTTCAGCAACTTCAGCCTGCTGGG
CACCCCGTGCTGAAGGACATCAACTTCAAGATCGAGAGAGGCCAGCTGCTGGC
CGTGGCCGGCAGCACCGGCGCCGGCAAGACCAGCCTGCTGATGGTGATCATGGG
CGAGCTGGAGCCCAGCGAGGGCAAGATCAAGCACAGCGGCAGAATCAGCTTCTG
CAGCCAGTTCAGCTGGATCATGCCCCGCCACCATCAAGGAGAACATCATCTTCGGC
GTGAGCTACGACGAGTACAGATACAGAAGCGTGATCAAGGCCTGCCAGCTGGAG
GAGGACATCAGCAAGTTCGCCGAGAAGGACAACATCGTGCTGGGCGAGGGCGGC
ATCACCTGAGCGGCGGCCAGAGAGCCAGAATCAGCCTGGCCAGAGCCGTGTAC
AAGGACGCCGACCTGTACCTGCTGGACAGCCCCTTCGGCTACCTGGACGTGCTGA
CCGAGAAGGAGATCTTCGAGAGCTGCGTGTGCAAGCTGATGGCCAACAAGACCA
GAATCCTGGTGACCAGCAAGATGGAGCACCTGAAGAAGGCCGACAAGATCCTGA
TCCTGCACGAGGGCAGCAGCTACTTCTACGGCACCTTCAGCGAGCTGCAGAACCT
GCAGCCCGACTTCAGCAGCAAGCTGATGGGCTGCGACAGCTTCGACCAGTTCAGC
GCCGAGAGAAGAAACAGCATCCTGACCGAGACCCTGCACAGATTCAGCCTGGAG
GGCGACGCCCCCGTGAGCTGGACCGAGACCAAGAAGCAGAGCTTCAAGCAGACC
GGCGAGTTCGGCGAGAAGAGAAAGAACAGCATCCTGAACCCCATCAACAGCATC
AGAAAGTTCAGCATCGTGCAAGAAGACCCCCCTGCAGATGAACGGCATCGAGGAG
GACAGCGACGAGCCCCCTGGAGAGAAGACTGAGCCTGGTGCCCGACAGCGAGCAG
GGCGAGGCCATCCTGCCCAGAATCAGCGTGATCAGCACCGGCCCCACCCTGCAG
GCCAGAAGAAGACAGAGCGTGCTGAACCTGATGACCCACAGCGTGAACCAGGGC
CAGAACATCCACAGAAAGACCACCGCCAGCACAGAAAGGTGAGCCTGGCCCCC
CAGGCCAACCTGACCGAGCTGGACATCTACAGCAGAAGACTGAGCCAGGAGACC
GGCCTGGAGATCAGCGAGGAGATCAACGAGGAGGACCTGAAGGAGTGCTTCTTC

GACGACATGGAGAGCATCCCCGCCGTGACCACCTGGAACACCTACCTGAGATAC
ATCACCGTGACACAAGAGCCTGATCTTCGTGCTGATCTGGTGCCTGGTGATCTTCCT
GGCCGAGGTGGCCGCCAGCCTGGTGGTGCTGTGGCTGCTGGGCAACACCCCCCTG
CAGGACAAGGGCAACAGCACCCACAGCAGAAACAACAGCTACGCCGTGATCATC
ACCAGCACCAAGCAGCTACTACGTGTTCTACATCTACGTGGGCGTGGCCGACACCC
TGCTGGCCATGGGCTTCTTCAGAGGCCTGCCCCTGGTGCACACCCTGATCACCGT
GAGCAAGATCCTGCACCACAAGATGCTGCACAGCGTGCTGCAGGCCCCCATGAG
CACCTGAACACCCTGAAGGCCGGCGGCATCCTGAACAGATTAGCAAGGACAT
CGCCATCCTGGACGACCTGCTGCCCCTGACCATCTTCGACTTCATCCAGCTGCTGC
TGATCGTGATCGGCGCCATCGCCGTGGTGGCCGTGCTGCAGCCCTACATCTTCGT
GGCCACCGTGCCCGTGATCGTGGCCTTCATCATGCTGAGAGCCTACTTCCTGCAG
ACCAGCCAGCAGCTGAAGCAGCTGGAGAGCGAGGGCAGGAGCCCCATCTTCACC
CACCTGGTGACCAGCCTGAAGGGCCTGTGGACCCTGAGAGCCTTCGGCAGACAG
CCCTACTTCGAGACCCTGTTCCACAAGGCCCTGAACCTGCACACCGCCAACTGGT
TCCTGTACCTGAGCACCTGAGATGGTTCCAGATGAGAATCGAGATGATCTTCGT
GATCTTCTTCATCGCCGTGACCTTCATCAGCATCCTGACCACCGGCGAGGGCGAG
GGCAGAGTGGGCATCATCCTGACCCTGGCCATGAACATCATGAGCACCTGCAGT
GGGCCGTGAACAGCAGCATCGACGTGGACAGCCTGATGAGAAGCGTGAGCAGAG
TGTTCAAGTTCATCGACATGCCCCACCGAGGGCAAGCCCACCAAGAGCACCAAGC
CCTACAAGAACGGCCAGCTGAGCAAGGTGATGATCATCGAGAACAGCCACGTGA
AGAAGGACGACATCTGCCCCAGCGGCGGCCAGATGACCGTGAAGGACCTGACCG
CCAAGTACACCGAGGGCGGCAACGCCATCCTGGAGAACATCAGCTTCAGCATCA
GCCCCGCCCAGAGAGTGGGCTGCTGGGCAGAACCGGCAGCGGCAAGAGCACCC
TGCTGAGCGCCTTCCTGAGACTGCTGAACACCGAGGGCGAGATCCAGATCGACG
GCGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAAAGGCCTTCGGCGTGA
TCCCCCAGAAGGTGTTTCATCTTCAGCGGCACCTTCAGAAAGAACCTGGACCCCTA
CGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTGGCCGACGAGGTGGGCCTGAG
AAGCGTGATCGAGCAGTTCCCCGGCAAGCTGGACTTCGTGCTGGTGGACGGCGGC
TGCGTGCTGAGCCACGGCCACAAGCAGCTGATGTGCCTGGCCAGAAGCGTGCTG
AGCAAGGCCAAGATCCTGCTGCTGGACGAGCCCAGCGCCCACCTGGACCCCGTG
ACCTACCAGATCATCAGAAGAACCCTGAAGCAGGCCTTCGCCGACTGCACCGTGA
TCCTGTGCGAGCACAGAATCGAGGCCATGCTGGAGTGCCAGCAGTTCCTGGTGAT
CGAGGAGAACAAGGTGAGACAGTACGACAGCATCCAGAAGCTGCTGAACGAGA
GAAGCCTGTTTCAGACAGGCCATCAGCCCCAGCGACAGAGTGAAGCTGTTCCCCA
CAGAAACAGCAGCAAGTGCAAGAGCAAGCCCCAGATCGCCGCCCTGAAGGAGGA
GACCGAGGAGGAGGTGCAGGACACCAGACTGTGA (SEQ ID NO: 24).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

```

ATGCAGAGGTCACCTCTGGAAAAGGCTAGCGTGGTCAGCAAGCTATTTTTTCCT
GGACCCGCCCAGATACTCAGGAAGGGCTACCGACAGCGGCTGGAGCTGAGTGACA
TTTATCAGATTCCCTCCGTCGATTCCGCTGACAACCTGTCTGAGAACTGGAGCG
GGAATGGGATAGGGAAGTGGCGTCCAAAAAAACCCAACTCATCAATGCACT
CCGCAGATGCTTCTTCTGGCGGTTTATGTTTATGGCATATTCCTGTATCTGGGGG
AGGTGACGAAAGCCGTGCAGCCGCTGCTGCTTGGTCGCATTATCGCGTCATACGA
TCCAGATAACAAGGAGGAAAGAAGTATCGCTATCTATCTCGGGATAGGGCTGTG
CCTGCTCTTCATTGTGCGGACTCTTCTCTTGACCCCGCCATTTTCGGTCTGCATCA
TATAGGTATGCAGATGAGAATTGCGATGTTCTCATTGATTTACAAAAAACGCTT
AAGCTAAGTTCAAGGGTGCTAGATAAGATATCGATCGGCCAGCTGGTGTCTCTGC
TTAGCAACAACCTCAATAAATTCGACGAAGGCCTTGCACTGGCCCACTTCGTGTG
GATCGCCCCCTCTGCAGGTGGCTCTGCTGATGGGGTTAATATGGGAGCTGTTGCAG
GCCTCCGCTTTTTGTGGCCTGGGGTTTCTCATCGTGTGGCCTTGTTTCAGGCAGG
GCTGGGACGTATGATGATGAAATATAGGGATCAGAGGGCTGGCAAAATCTCTGA
GCGCCTGGTTATTACGAGTGAAATGATTGAGAACATCCAGTCAGTGAAGGCCTAT
TGCTGGGAGGAGGCCATGGAAAAATGATTGAGAACCTACGCCAGACTGAGCTG
AAGTTAACCAGAAAAGCCGCCTATGTGCGCTACTTTAACAGTAGCGCATTTTTCT
TCTCCGGTTTTTTCGTGGTGTCTTCTTAGTGTGTTGCCGTATGCCTTAATCAAGGGA
ATAATACTCCGGAAGATTTTCACTACCATCAGCTTCTGTATCGTGTGCGGATGGC
CGTCACCCGGCAGTTTCCCTGGGCAGTACAGACTTGGTACGATTCTCTCGGAGCA
ATTAACAAAATCCAAGACTTTCTACAAAAGCAGGAGTACAAGACCCTGGAGTAC
AATCTGACCACCACAGAAGTCGTAATGGAGAATGTAAGTGCCTTCTGGGAAGAG
GGCTTTGGCGAACTCTTTGAAAAGGCCAAGCAGAACAAATAACAACCGGAAGACC
TCCAACGGGGACGACAGCTTATTTTTAGCAATTTTTCTTTGCTCGGGACCCCTGT
ACTGAAAGATATTAAGTTAAGATCGAGCGCGGACAACCTCCTGGCTGTCGCCGGC
AGCACTGGAGCTGGAAAAACATCACTGCTTATGGTGATAATGGGAGAACTCGAA
CCAAGCGAGGGAAAAATAAAGCACTCTGGACGGATTAGTTTTTGCTCCCAGTTCT
CGTGGATAATGCCTGGCACCATTAAGGAGAATATCATCTTTGGAGTGAGTTACGA
CGAATACCGGTACCGGTCCGTTATCAAGGCTTGTCAACTCGAGGAGGACATTTCT

```

AAATTGCGCCGAAAAAGATAATATAGTGCTGGGCGAAGGAGGCATTACACTGAGC
GGGGGTCAGAGAGCTCGAATTAGCCTCGCCCGAGCAGTCTATAAAGACGCCGAT
CTTTACCTGCTGGATTCCCCTTTTGGGTATTTGGATGTTCTGACAGAGAAGGAAAT
CTTTGAATCATGTGTCTGTAAACTGATGGCCAATAAGACTAGGATTCTAGTGACT
TCGAAAATGGAGCACCTGAAAAAAGCGGACAAAATTCTGATACTCCATGAAGGG
TCTTCCTACTTCTACGGCACCTTCTCAGAGTTGCAGAACTTACAACCTGATTTTTTC
ATCTAAGCTTATGGGGTGCGACTCGTTTGACCAGTTCTCCGCTGAAAGACGAAAC
AGCATCTTAACGGAAACTCTTCACAGTTTCTCATTAGAGGGAGATGCGCCGGTGT
CCTGGACAGAGACAAAAAAACAGTCTTTCAAACAGACAGGAGAGTTTGCGCAGA
AGAGAAAAAACTCAATCCTCAATCCCATCAATTCTATTAGAAAGTTTAGCATCGT
CCAAAAAACACCATTGCAGATGAATGGGATTGAGGAGGACAGTGATGAGCCTTT
GGAACGAAGACTGTCCCTGGTACCCGATAGCGAACAGGGTGAGGCCATCCTTCCT
AGGATCTCGGTCATAAGTACAGGGCCCACACTGCAGGCCAGGCGACGTCAAAGT
GTCCTCAATCTTATGACGCACAGTGTGAATCAGGGGCAGAACATCCATCGTAAGA
CGACAGCTTCAACTCGAAAGGTCAGTCTAGCTCCACAAGCCAATCTTACAGAGCT
GGACATTTATTCCC GCCCCTCAGTCAGGAGACCGGATTGGAAATATCAGAGGAA
ATTAATGAAGAGGATCTGAAGGAATGCTTCTTTGATGACATGGAATCGATCCCCG
CTGTTACTACCTGGAACACATATCTGAGATATATTACCGTCCATAAGAGCTTAAT
CTTTGTACTGATATGGTGCTTGGTGATTTTCCTGGCAGAGGTTGCGGCGAGTTTGG
TCGTGCTATGGCTCCTTGGAACACTCCCCTGCAGGATAAGGGGAACTCCACTCA
TAGCAGGAATAACAGCTATGCCGTGATCATCACCTCTACCTCCTCTTATTACGTGT
TTTACATATACGTCGGTGTTGCGGATACCCTGTTGGCAATGGGGTTCTTTAGAGG
ACTACCCCTAGTTCACACCCTGATCACCGTTTCGAAGATCTTGCACCACAAGATG
CTTCATAGCGTTCTCCAAGCTCCTATGAGCACCTTAATACACTGAAAGCAGGAG
GTATCCTTAACCGCTTTTCCAAAGACATCGCTATACTCGACGATTTGCTCCCATTG
ACCATCTTCGACTTCATTACAGCTGCTCCTCATTGTGATCGGCGCCATTGCCGTGGT
CGCAGTGTTACAGCCATATATTTTCGTAGCCACCGTGCCCGTCATCGTGCCATTTA
TCATGCTGCGCGCATATTTCTTACAGACATCTCAGCAACTGAAGCAGCTGGAATC
TGAGGGCAGATCTCCTATTTTTACACACCTGGTTACCAGCCTGAAGGGCCTGTGG
ACCCTGCGTGCTTTCGGTCGCCAACCCTACTTTGAGACTCTCTCCATAAGGCTCT
GAATTTACATACTGCCAATTGGTTCCTATACCTTAGTACCCTTCGGTGTTCCAGA
TGCGGATAGAAATGATCTTCGTGATTTTCTTCATCGCAGTCACTTTCATCTCTATT
TTGACGACCGGTGAGGGCGAGGGCAGGGTGGGCATCATTCTGACTTTGGCCATGA
ACATTATGTCAACACTCCAGTGGGCCGTTAATTCAAGCATTGATGTGGATTTCCTTG

ATGCGTTCCGTCAGCAGGGTATTTAAATTCATAGACATGCCACCGAGGGCAAGC
 CAACAAAATCTACCAAGCCATACAAAAATGGCCAACTAAGCAAGGTCATGATTA
 TCGAGAATTCTCATGTGAAAAAGGACGACATTTGGCCTTCCGGGGGTCAAATGAC
 TGTAAGGACCTGACGGCTAAATACACTGAGGGCGGTAATGCTATCTTGGAGAA
 CATCTCTTTCAGCATCTCCCCTGGCCAGAGAGTGGGACTGCTCGGGCGGACAGGC
 TCCGGAAAGTCTACGCTCCTTTCAGCATTCCTTAGACTTCTGAACACCGAAGGTG
 AGATTTCAGATTGACGGGGTCTCTTGGGACTCCATCACACTTCAGCAATGGAGGAA
 GGCATTTCGGTGTAATCCCCCAAAAGGTTTTATCTTCTCCGGAACATTTCTGAAGA
 ATCTGGACCCGTACGAGCAGTGGTCAGATCAGGAGATCTGGAAAGTAGCAGACG
 AGGTTCGGGCTACGGAGCGTTATTGAACAGTTTCTTGCCAACTGGACTTCGTTTT
 GGTGGACGGAGGCTGTGTGCTGAGTCACGGCCATAAACAACTGATGTGCTTAGCT
 AGGTCTGTTCTCAGCAAGGCAAAGATTTTACTGCTGGATGAACCAAGCGCCACC
 TTGATCCAGTGACATATCAAATCATCAGAAGAACTCTTAAACAGGCGTTCGCCGA
 CTGCACAGTGATCCTGTGTGAGCACAGAATAGAAGCCATGCTGGAATGTCAACA
 GTTTCTCGTGATTGAGGAGAACAAGGTGCGCCAGTACGATAGCATCCAGAAGTTA
 CTCAATGAAAGGTCACTCTTCAGGCAGGCCATCTCACCCAGCGACCGCGTTAAGC
 TGTTTCCACACCGAAACAGTTCCAAGTGCAAAAGTAAGCCACAGATTGCTGCACT
 GAAGGAAGAGACAGAAGAAGAAGTTCAGGACACTCGGCTCTGA (SEQ ID NO: 25).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAGAGGAGCCCACTGGAGAAAGCCTCCGTGGTGAGTAAACTCTTTTTTAGTT
 GGACCAGACCCATCCTGCGAAAAGGATACAGGCAGCGCCTCGAGTTGTCAGATA
 TCTACCAGATTCTTCTGTGGACTCAGCTGACAATTTGAGTGAGAAGCTGGAGCG
 GGAGTGGGATAGAGAGCTGGCGAGCAAAAAAACCCTAAGCTTATCAATGCTCT
 GCGCCGCTGCTTTTTCTGGAGGTTTCATGTTTTATGGGATCTTCCTGTACCTGGGGG
 AGGTCACCAAAGCTGTTCAGCCGCTCCTTCTTGGCCGCATCATCGCCAGCTATGA
 CCCTGATAATAAAGAAGAAAGGTCTATTGCTATTTATCTGGGAATTGGCCTCTGC
 TTGCTCTTCATCGTCCGCACCCTTCTGCTGCACCCTGCCATTTTGGCCTTCACCAC
 ATCGGCATGCAAATGAGAATTGCCATGTTCTCCCTCATTTACAAAAAGACCCTGA
 AACTTTCCTCAAGAGTGTTAGATAAAATATCCATTGGTCAGCTGGTCAGCCTGCT
 GTCCAACAATCTTAACAAATTTGATGAAGGCTTGGCGCTGGCCCACTTCGTGTGG
 ATTGCACCTCTGCAGGTGGCCCTGTTGATGGGACTTATATGGGAGCTGCTTCAAG
 CCTCTGCTTTCTGTGGGCTGGGCTTTTTGATTGTACTGGCACTTTTTCAGGCTGGG

CTCGGAAGAATGATGATGAAATACAGAGATCAGCGGGCCGGGAAGATATCAGAG
CGACTTGTGATCACCAGTGAAATGATTGAAAATATTCAGAGCGTGAAAGCCTACT
GCTGGGAAGAAGCCATGGAGAAGATGATTGAGAACCTGAGGCAGACAGAGCTCA
AGCTCACTCGGAAGGCTGCTTATGTTGCTATTTCAACAGCAGCGCCTTCTTCTTC
AGTGGCTTCTTTGTTGTCTTCCTGTCTGTTCTGCCATATGCACTGATAAAAGGCAT
TATTTTACGAAAGATCTTCACCACCATCAGTTTTTGCATCGTTCTCAGGATGGCCG
TCACAAGACAGTTCCCCTGGGCTGTGCAGACCTGGTACGATTCTTGGGGGCCAT
CAACAAGATTCAAGATTTCTTGCAAAAACAAGAATATAAACTTTAGAATACAAC
CTCACCACCACTGAAGTGGTCATGGAAAATGTGACAGCCTTTTGGGAGGAGGGTT
TTGGAGAATTGTTTCGAGAAGGCAAAGCAGAATAACAACAACAGGAAGACGAGCA
ATGGGGACGACTCTCTCTTCTCAGCAACTTTTCACTGCTCGGGACCCCTGTGTG
AAAGATATAAACTTCAAGATCGAGAGGGGCCAGCTCTTGGCTGTGGCAGGCTCC
ACTGGAGCTGGTAAACATCTCTTCTCATGGTGATCATGGGGGAAGTGGAGCCTT
CCGAAGGAAAAATCAAGCACAGTGGGAGAATCTCATTCTGCAGCCAGTTTTCTTG
GATCATGCCCCGGCACCATTAAAGGAAAACATCATATTTGGAGTGTCTTATGATGAG
TACCGCTACCGGTCAGTCATCAAAGCCTGTCAGTTGGAGGAGGACATCTCCAAGT
TTGCAGAGAAAGACAACATTGTGCTTGGAGAGGGGGGTATCACTCTTCTGGAGG
ACAAAGAGCCAGGATCTCTTTGGCCCCGGCAGTCTACAAGGATGCAGACCTCTAC
TTGTTGGACAGTCCCTTCGGCTACCTCGACGTGCTGACTGAAAAAGAAATTTTG
AAAGCTGTGTGTGCAAACTGATGGCAACAAGACCAGGATTCTTGTACCAGCA
AGATGGAACATCTGAAGAAAGCGGACAAAATTCTGATTCTGCATGAAGGGAGCT
CCTACTTCTATGGAACATTTAGCGAGCTTCAGAACCTACAGCCAGACTTCTCCTCC
AAATTAATGGGCTGTGACTCCTTCGACCAGTTCTCTGCAGAAAGAAGAACTCTA
TACTCACAGAGACCTCCACCGCTTCTCCCTTGAGGGAGATGCCCCAGTTTCTTGG
ACAGAAACCAAGAAGCAGTCCTTTAAGCAGACTGGCGAGTTTGGTGAAAAGAGG
AAAAATTCAATTCTCAATCCAATTAACAGTATTGCAAGTTCAGCATTGTCCAGA
AGACACCCCTCCAGATGAATGGCATCGAAGAAGATAGTGACGAGCCGCTGGAGA
GACGGCTGAGTCTGGTGCCAGATTCAGAACAGGGGGAGGCCATCCTGCCCCGGA
TCAGCGTCATTTCCACAGGCCCCACATTACAAGCACGGCGCCGGCAGAGTGT
AAATCTCATGACCCATTCAAGTGAACCAGGGCCAAAATATCCACAGGAAGACTAC
AGCTTCTACCCGAAAGTGTCTCTGGCCCCCTCAGGCCAATCTGACCGAGCTGGAC
ATCTACAGCAGGAGGCTCTCCCAGGAAACAGGGCTGGAAATATCTGAAGAGATT
AATGAAGAGGATCTTAAAGAGTGCTTCTTTGATGACATGGAGAGCATCCCCGCGG
TGACCACATGGAACACCTACCTTAGATATATTACTGTCCACAAGAGCCTCATATT

TGTCCTCATCTGGTGCCTGGTTATTTTCCTCGCTGAGGTGGCGGCCAGTCTTGTTG
TGCTCTGGCTGCTGGGCAACACTCCTCTCCAGGACAAGGGCAATAGTACTCACAG
CAGAAATAATTCTTATGCCGTCATCATTACAAGCACCTCCAGCTACTACGTGTTCT
ACATCTATGTGGGCGTGGCTGACACCCTCCTGGCCATGGGTTTCTTCCGGGGCCT
GCCTTTGGTGCACACCCTCATCACAGTGTCAAAAATTCTGCACCATAAAATGCTT
CATTCTGTCTGCAGGCACCCATGAGCACTTTGAACACATTGAAGGCTGGCGGCA
TCCTCAACAGATTTTCTAAAGATATTGCTATCCTGGATGATCTCCTCCCCCTGACA
ATCTTTGACTTTATCCAGCTTCTGCTGATCGTGATTGGAGCCATAGCAGTGGTTGC
TGTCCTGCAGCCCTACATTTTGTGGCCACCGTGCCCGTGATTGTTGCCTTTATTA
TGCTCAGAGCTTACTTCTGCAAACCTTCTCAACAGCTCAAACAGCTAGAATCTGA
GGGCCGGAGCCCCATTTTACCCACCTGGTGACTTCCCTGAAGGGACTGTGGACT
CTGAGAGCATTTCGGGCGACAGCCTTACTTTGAGACACTGTTCCACAAGGCCCTGA
ACTTGCACACTGCCAACTGGTTTCTTTACCTGAGCACACTCCGCTGGTTCCAGATG
CGGATAGAGATGATCTTCGTCATCTTTTTTATAGCTGTAACCTTCATTTCTATCCTT
ACAACAGGAGAAGGAGAGGGCAGGGTGGGAATCATCCTCACGCTGGCTATGAAC
ATAATGTCCACCTTGCAGTGGGCCGTGAATTCCAGTATAGATGTGGATTCTCTAA
TGAGGAGTGTCTCCCGGGTGTTTAAATTCATTGATATGCCTACTGAGGGGAAACC
CACCAAGTCAACAAAACCTTATAAGAATGGACAGCTGAGCAAGGTGATGATAAT
TGAGAACAGCCACGTGAAGAAGGATGACATTTGGCCCAGCGGGGGCCAGATGAC
TGTGAAGGACCTGACGGCCAAGTACACCGAAGGTGGAAATGCCATTTTGAAAA
CATCAGCTTCTCAATCTCTCCTGGGCAGAGAGTTGGATTGCTGGGTGCGACGGGC
AGCGGCAAATCAACCCTGCTCAGTGCCTTCCTTCGGCTCCTGAATACAGAAGGCG
AAATCCAAATTGACGGGGTGAGCTGGGACAGCATCACCTGCAGCAGTGGAGAA
AAGCATTTGGGGTCATTCCACAGAAAGTTTTCATCTTCTCTGGCACTTTCAGAAAG
AACCTGGACCCCTATGAGCAGTGGAGCGACCAGGAGATCTGGAAGGTTGCAGAT
GAAGTTGGCCTGCGGAGTGTGATAGAACAATTCCTGGCAAGCTGGATTTTGTGC
TGGTAGATGGAGGCTGCGTGCTGTCCACGGCCACAAACAGCTGATGTGCCTCGC
CCGCTCCGTTCTTTCAAAGGCCAAAATCTTGCTTTTGGATGAGCCCAGTGCTCACC
TCGACCCAGTGACCTATCAGATAATCCGCAGGACCTTAAAGCAAGCTTTTGCCGA
CTGCACCGTCATACTGTGTGAGCACCGGATTGAAGCAATGCTGGAATGCCAGCAG
TTTCTGGTGATCGAGGAGAATAAGGTCCGGCAGTACGACAGCATCCAGAAGTTGT
TGAATGAGCGCAGCCTTTTCCGCCAGGCCATCTCCCCATCTGACAGAGTCAAGCT
GTTTCCACATAGGAACTCCTCTAAGTGCAAGTCCAAGCCCCAGATCGCTGCCCTC
AAGGAGGAACTGAGGAAGAGGTGCAGGATACCCGCCTGTGA (SEQ ID NO: 26).

В другом варианте осуществления иллюстративная кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR представляет собой

ATGCAACGGAGTCCTCTGGAAAAAGCCTCTGTCGTATCTAAGCTTTTCTTCAGTTG
 GACACGCCCCGATTTTGAGAAAGGGTTATCGGCAACGCTTGGAACTTAGTGACATC
 TACCAAATTCCAAGTGTAGACTCAGCCGATAACTTGAGCGAAAAGCTCGAACGA
 GAGTGGGATCGAGAACTGGCTAGCAAAAAAATCCCAAACCTCATAAATGCCCTG
 CGACGCTGTTTCTTTTGGCGATTATGTTTACGGTATTTTCCTTTATTTGGGTGAG
 GTCACGAAGGCTGTACAGCCACTGCTGCTGGGTCGCATCATTGCCTCTTACGACC
 CTGACAACAAAGAGGAGCGGTCAATAGCTATCTACCTTGGTATAGGACTTTGCTT
 GCTCTTCATAGTCCGCACGTTGCTTCTCCACCCTGCTATATTTGGTCTCCATCACA
 TTGGGATGCAATGCGGATCGCGATGTTTCAGTCTTATATATAAAAAGACTCTTAA
 ACTTTCCAGCCGGGTTCTGGATAAGATCTCTATTGGTCAACTGGTATCTCTTTTGT
 CTAACAACCTGAATAAGTTCGACGAGGGCCTTGCAATTGGCCCATTTTGTATGGAT
 TGCCCTTTTGCAAGTCGCCCTCCTGATGGGATTGATCTGGGAACTCCTGCAAGCT
 AGTGCTTTTTGCGGATTGGGATTCCCTCATAGTCCTTGCGCTCTTCAGGCGGGACT
 TGGACGCATGATGATGAAGTATCGCGACCAACGAGCTGGCAAGATCAGTGAACG
 GCTTGTAATAACCAAGTGAAATGATAGAGAACATCCAGAGCGTAAAAGCTTACTGT
 TGGAAGAAGCGATGGAAAAGATGATTGAGAACCTTCGCCAGACAGAACTTAAA
 CTTACACGAAAGGCCGCTTATGTCCGGTACTTCAACTCTTCAGCATTTTTTTTTAG
 TGGCTTCTTTGTAGTGTTCCTGTCCGTCTTCCGTATGCACTTATCAAGGGTATAA
 TACTTAGGAAAATCTTCACAACAATCAGTTTTTGCATAGTCCTTCGCATGGCAGTA
 ACTCGCCAATTTCCCTGGGCAGTTCAGACGTGGTACGACTCACTTGGCGCAATTA
 ACAAATTCAAGATTTCTCCAAAAGCAAGAGTATAAAACCTTGGAATACAACCT
 TACCACCACAGAAGTTGTAATGGAAAATGTCACAGCCTTCTGGGAGGAAGGTTTC
 GGCGAACTTTTTGAGAAGGCGAAGCAAAATAACAATAATCGGAAAACATCAAAC
 GGTGACGATTCACTGTTCTTTTCTAACTTTAGCCTTCTTGGGACGCCCGTCCTGAA
 GGACATAAACTTTAAGATTGAACGGGGTCAACTTCTCGCGGTTCGACGGGAGTACT
 GGAGCGGGGAAAACGAGCCTGCTGATGGTGATAATGGGGGAGTTGGAGCCCTCA
 GAAGGCAAGATCAAGCATAGTGGTAGAATTAGCTTCTGCAGTCAATTTAGTTGGA
 TTATGCCGGGCACGATCAAAGAAAATATAATCTTTGGGGTATCCTACGATGAATA
 CAGGTACCGATCAGTGATAAAAGCGTGCCAGCTTGAAGAAGACATTTCAAAGTTT
 GCTGAGAAGGATAATATCGTACTTGGAGAAGGAGGTATCACCTGTCTGGGGGTC
 AACGAGCGAGGATCTCCCTGGCACGCGCCGTCTACAAGGACGCGGACCTCTATCT

GTTGGATTACCGTTCCGGATATTTGGACGTGCTTACGGAGAAAGAAATATTTGAG
AGCTGTGTTTGCAAGCTCATGGCAAATAAAACCAGAATATTGGTTACAAGCAAGA
TGGAGCATCTTAAGAAAGCAGATAAAATCCTGATATTGCACGAGGGCTCTTCATA
CTTCTACGGGACGTTTTCTGAGTTGCAGAACCTCCAGCCGGATTTACAGCTCTAAGC
TGATGGGCTGTGATTCTTTGATCAGTTTAGTGCGGAAAGACGAAACAGTATACT
CACCGAAACACTGCACAGGTTCTCTCTGGAGGGCGACGCCCCGGTTTCCTGGACA
GAGACGAAGAAGCAGTCCTTCAAACAGACAGGCGAGTTTGGGGAGAAAAGGAA
AAATAGCATACTCAACCCGATTAACAGCATTTCGCAAGTTCAGTATAGTACAAAAG
ACCCCGTTGCAGATGAACGGTATAGAGGAAGATTCTGATGAGCCACTGGAAAGA
CGGCTTTCTCTCGTTCCGGACAGTGAACAGGGAGAGGCAATACTGCCTCGGATCA
GCGTTATCTCTACAGGACCTACTTTGCAAGCTCGGCGCCGACAGTCAGTCTTGAA
TCTTATGACTCATAGTGTTAATCAAGGCCAGAATATCCATCGCAAGACCACCGCA
AGTACAAGGAAAAGTGAGCTTGGCACCTCAAGCAAACCTTACTGAACTTGATATCT
ACTCACGGCGACTTTCACAGGAGACCGGACTTGAAATTAGTGAAGAAATTAACG
AGGAGGACCTCAAGGAGTGCTTCTTCGATGACATGGAATCAATCCCCGCAGTCAC
AACCTGGAACACTTATCTGAGGTATATAACAGTTCACAAGAGCCTCATTTTGTGTA
CTTATTTGGTGTTTGGTAATTTTCTGGCGGAGGTTGCTGCTTCTTTGGTCGTCTT
TGGCTCCTCGGGAATACACCGCTCCAAGACAAAGGCAACTCTACCCATAGTAGGA
ACAATTCATATGCAGTGATTATAACCAGTACATCATCTTATTACGTTTTCTATATT
TATGTCGGGGTAGCTGACACGCTGTTGGCGATGGGCTTCTTTAGGGGCCTCCCCCTT
GGTACACACCCTTATCACGGTGAGTAAAATCCTGCATCACAAAATGCTTCATTCT
GTACTCCAAGCGCCGATGAGTACGCTTAATACGCTGAAAGCAGGAGGGATACTG
AATCGGTTTCAGCAAGGACATCGCCATTCTGGATGACCTGCTTCCATTGACAATAT
TTGATTTTCATTACAGTCCTTCTCATAGTTATTGGAGCCATAGCGGTGGTGGCTGTG
CTTCAGCCTTATATATTCGTTGCCACAGTTCCCGTTATAGTGGCATTATATAATGCT
CAGGGCCTACTTTCTCCAGACTTCCCAGCAGTTGAAGCAACTCGAATCAGAAGGA
AGGTCACCTATTTTCACACATCTTGTGACTTCCTTGAAGGGCTTGTGGACGCTGCG
GGCCTTCGGAAGACAACCATATTTTGAAACTCTCTTCCACAAAGCTTTGAATCTTC
ATACTGCGAACTGGTTCCTGTATTTGAGTACTTTGCGCTGGTTCCAGATGAGGATA
GAAATGATATTCGTTATCTTCTTTATCGCGGTTACGTTTCATAAGTATCCTCACTAC
GGGGGAGGGTGAGGGTAGAGTGGGCATAATACTGACCCTCGCCATGAACATTAT
GTCCACCCTGCAGTGGGCGGTAAACAGCAGCATAGATGTGGATTCTTTGATGCGC
AGTGTGAGCAGGGTTTTTAAGTTTATCGATATGCCGACGGAAGGAAAGCCCACTA
AAAGCACGAAACCCTATAAAAATGGACAGCTTAGCAAAGTAATGATAATCGAGA

ATAGCCATGTGAAAAAGGATGACATATGGCCTTCCGGAGGCCAAATGACTGTTA
 AAGATCTGACCGCTAAATATACCGAGGGCGGCAACGCAATACTCGAAAACATAA
 GCTTTTCCATAAGCCCCGGCCAACGCGTGGGTCTTCTGGGGAGGACTGGCTCCGG
 AAAATCAACGTTGCTTAGCGCGTTTTTTCGGGCTCCTTAACACTGAAGGTGAGATC
 CAAATAGATGGCGTTAGTTGGGACTCTATAACACTGCAACAATGGCGGAAAGCTT
 TCGGCGTCATACCTCAGAAGGTGTTTCATCTTTAGCGGAACGTTTCAGGAAGAACTT
 GGATCCCTACGAACAATGGAGTGATCAAGAAATATGGAAAGTGGCAGATGAGGT
 AGGCTTGCGCAGTGTCATTGAACAATTTCCAGGGAACTCGACTTTGTACTGGTG
 GACGGCGGTTGCGTCTTGTACACGGGCACAAACAGTTGATGTGTTTGGCCCGCA
 GTGTTTTGTCTAAGGCGAAGATTCTGTTGCTCGACGAACCGAGTGCTCATCTTGAT
 CCCGTCACCTACCAAATCATCAGAAGGACGTTGAAGCAAGCTTTCGCCGACTGCA
 CTGTAATCCTTTGTGAGCATAGGATCGAAGCAATGCTCGAGTGCCAACAGTTCTT
 GGTATAGAGGAGAATAAGGTTTCGGCAATACGACTCAATACAGAACTGCTTAA
 TGAGCGGTCACTCTTTCGACAAGCTATCTCTCCTAGTGACAGGGTAAAGCTTTTTTC
 CTCATCGGAATTCCAGCAAGTGTAAGAGTAAACCACAGATCGCCGCCCTTAAAGA
 GGAGACCGAAGAAGAGGTGCAGGATACGAGACTTTAG (SEQ ID NO: 27).

В некоторых вариантах осуществления кодон-оптимизированная последовательность мРНК CFTR, соответствующая настоящему изобретению, характеризуется по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью по отношению к SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7 и кодирует белок CFTR с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления соответствующая последовательность мРНК может быть последовательностью мРНК, кодирующей гомолог или аналог человеческого белка CFTR (hCFTR). Например, гомологом или аналогом белка hCFTR может быть модифицированный белок hCFTR, содержащий одну или более аминокислотных замен, делеций и/или вставок по сравнению с белком hCFTR дикого типа или встречающимся в природе с сохранением при этом существенной активности белка hCFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует аминокислота последовательность, по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше гомологичную по отношению к SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует белок, по сути идентичный белку hCFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует аминокислота последовательность, по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует фрагмент или часть белка hCFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, кодирует фрагмент или часть белка hCFTR, где фрагмент или часть белка все еще сохраняет активность CFTR, подобную таковой белка дикого типа. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, имеет нуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления мРНК, соответствующая настоящему изобретению, имеет нуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше идентичную по отношению к любой из SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 27.

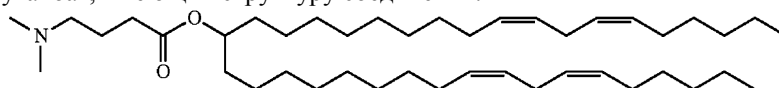
В некоторых вариантах осуществления соответствующий мРНК кодирует белок слияния, включающий в себя полноразмерный белок hCFTR, его фрагмент или часть, слитые с другим белком (например, N- или C-концевое слияние). В некоторых вариантах осуществления белок, слитый с мРНК, кодирующей полноразмерный белок hCFTR, его фрагмент или часть, кодирует сигнал или нацеливающуюся на клетку последовательность.

мРНК в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы согласно любому из ряда известных способов. Например, мРНК в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы путем *in vitro* транскрипции (IVT). Вкратце, IVT, как правило, выполняют с матрицей линейной или кольцевой ДНК, содержащей промотор, пул рибонуклеотидтрифосфатов, буферную систему, которая может включать в себя ДТТ и ионы магния, и приемлемый ингибитор РНК-полимеразы (например, T3, T7 или SP6 РНК-полимеразы), ДНКазы I, пирофосфатазы и/или РНКазы. Точные условия будут

липидов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит не более четырех отличающихся липидных компонентов. В некоторых вариантах осуществления липосома содержит не более трех отличающихся липидных компонентов. В некоторых вариантах осуществления один отличающийся липидный компонент представляет собой катионный липид на основе стерина.

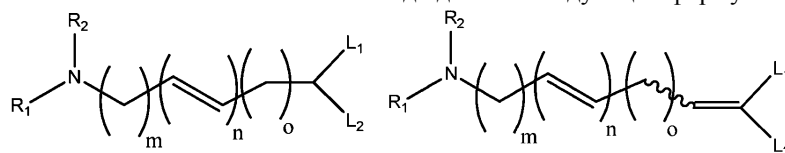
Используемый в настоящем документе термин "катионные липиды" относится к любому из ряда липидных и липидоидных соединений, которые обладают суммарным положительным зарядом при выбранном pH, таком как физиологический pH. Некоторые катионные липиды были описаны в литературе, многие из них являются коммерчески доступными.

Соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2010/144740, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)-бутаноат, имеющий структуру соединения:

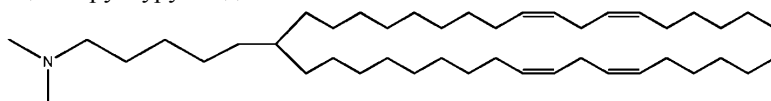


и его фармацевтически приемлемые соли.

Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя ионизируемые катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2013/149140, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид одной из следующих формул:

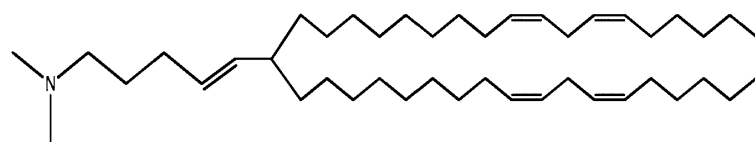


или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_1 - C_{20} -алкила и необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_6 - C_{20} -ацила; где каждый L_1 и L_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_{30} -алкила, необязательно замещенного переменного ненасыщенного C_1 - C_{30} -алкенила и необязательно замещенного C_1 - C_{30} -алкинил; где каждый m и o независимо выбран из группы, состоящей из нуля и любого положительного целого числа (например, где m равняется трем); и где n равняется нулю или любому положительному целому числу (например, где n равняется одному). В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид (15Z, 18Z)-N,N-диметил-6-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)тетракоза-15,18-диен-1-амин ("HGT5000"), имеющий структуру соединения:



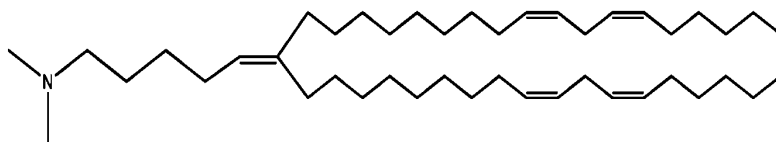
(HGT-5000)

и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид (15Z,18Z)-N,N-диметил-6-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил) тетракоза-4,15,18-триен-1-амин ("HGT5001"), имеющий структуру соединения:



(HGT-5001)

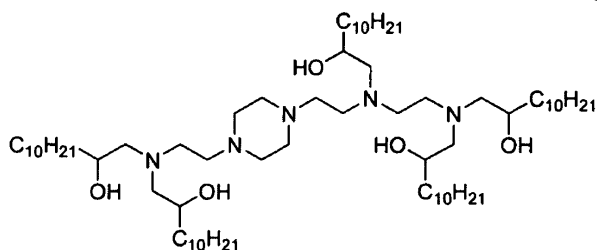
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид и (15Z,18Z)-N,N-диметил-6-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)тетракоза-5,15,18-триен-1-амин ("HGT5002"), имеющий структуру соединения:



(HGT-5002)

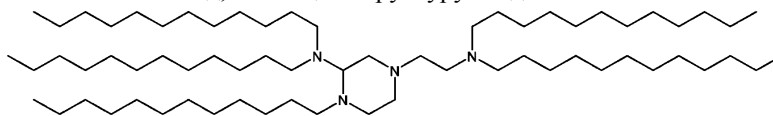
и его фармацевтически приемлемые соли.

Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные как аминокислотные липидоиды в публикации международной заявки WO 2010/053572, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



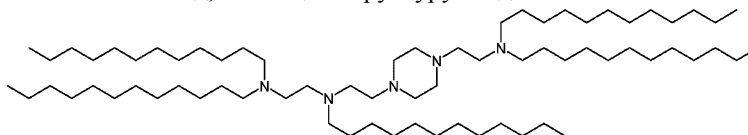
и его фармацевтически приемлемые соли.

Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2016/118725, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

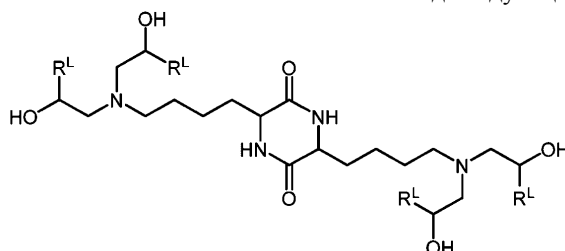
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2016/118724, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

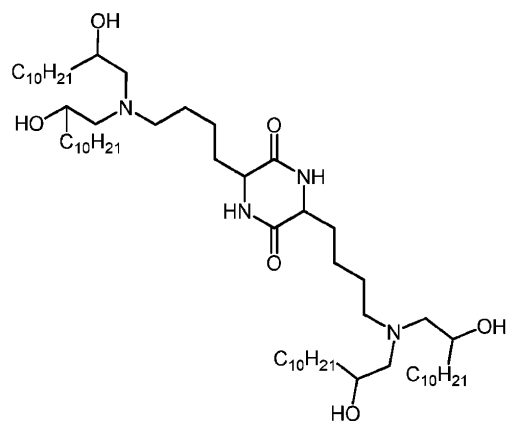
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, характеризующийся формулой 14,25-дитридецил-15,18,21,24-тетрааза-октаатриаконтан, и его фармацевтически приемлемые соли.

Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикациях международных заявок WO 2013/063468 и WO 2016/205691, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:

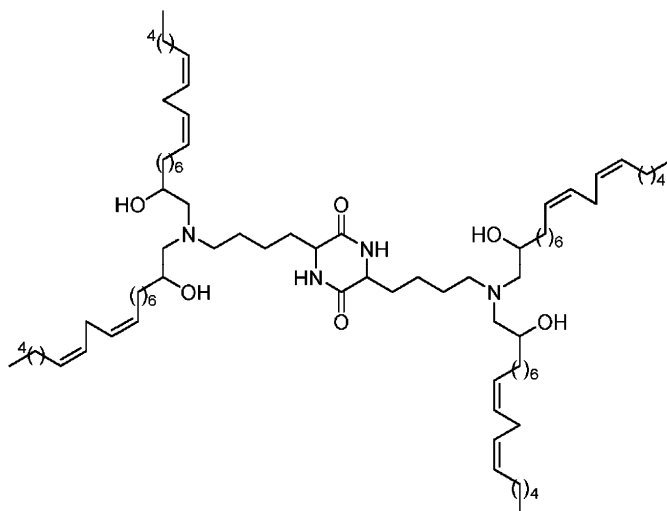


или его фармацевтически приемлемые соли, где в каждом случае R^L представляет собой независимо необязательно замещенный C_6 - C_{40} -алкенил. В определенных вариантах осуществления композиции и спо-

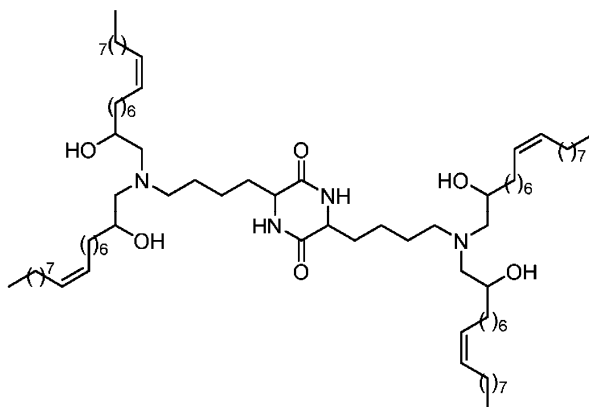
способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

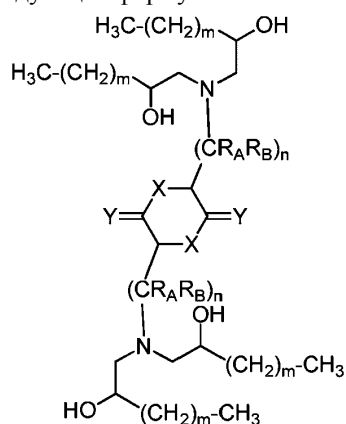


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



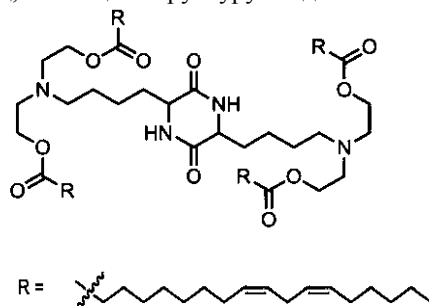
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2015/184256, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:

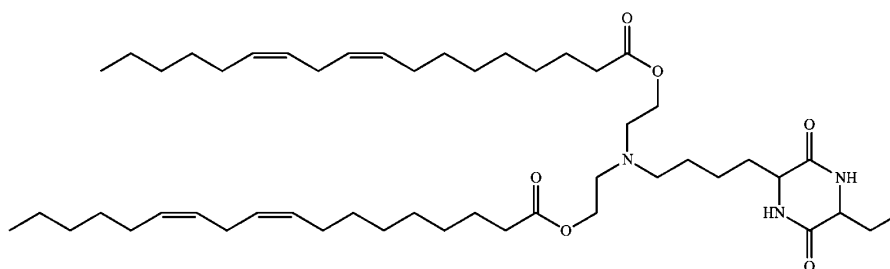
C1CCCCCCCCCCC[C@H](O)CN(CCC(O)CCCCC(=O)OC(=O)CCCCN(CC(O)CCCCC1)C2CCCCCCCCCCC2)C3CCCCCCCCCCC[C@@H](O)N3

и его фармацевтически приемлемые соли.

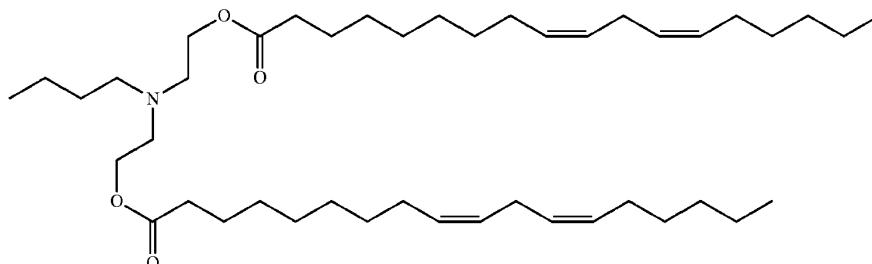
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2016/004202, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

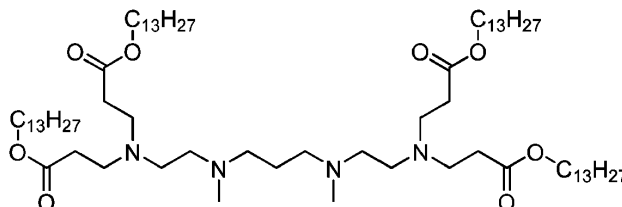


или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



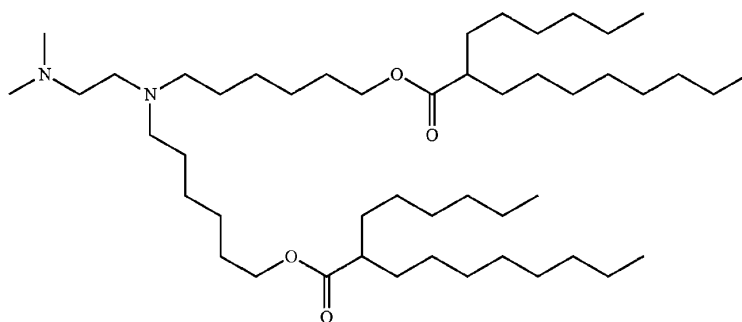
или его фармацевтически приемлемую соль.

Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в J. McClellan, M. C. King, Cell 2010, 141, 210-217, и в Whitehead et al., Nature Communications (2014) 5:4277, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления катионные липиды композиций и способов в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

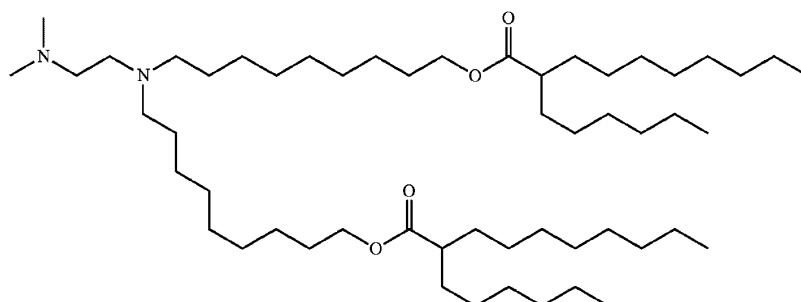


и его фармацевтически приемлемые соли.

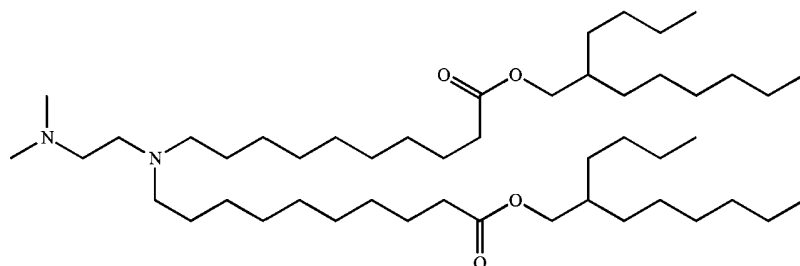
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2015/199952, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



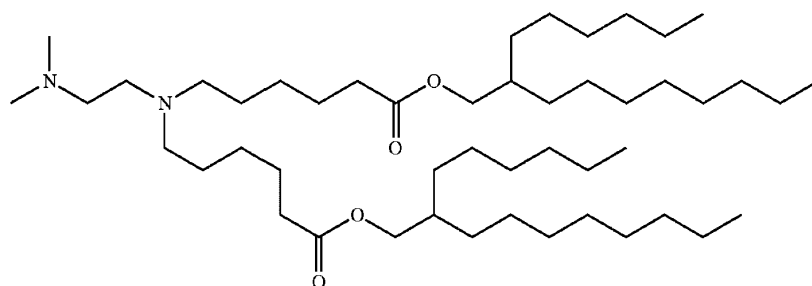
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



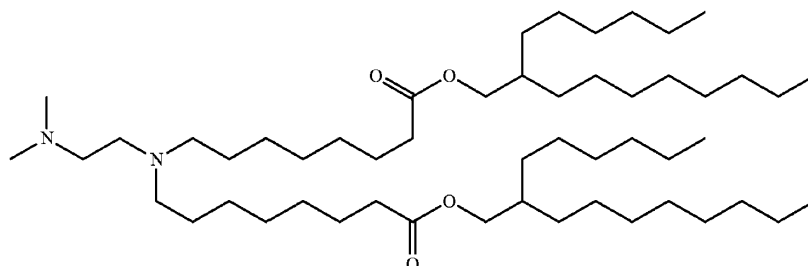
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

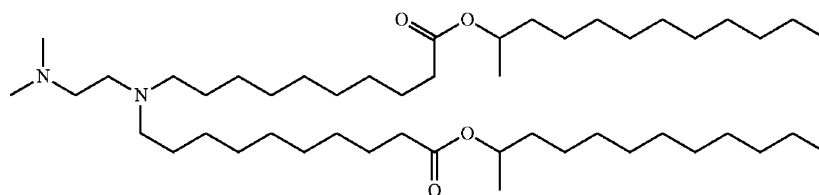


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

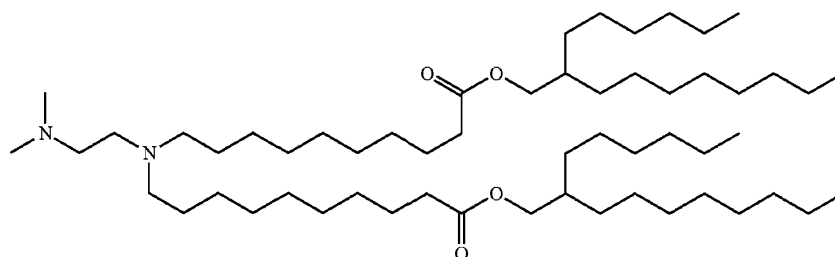


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы

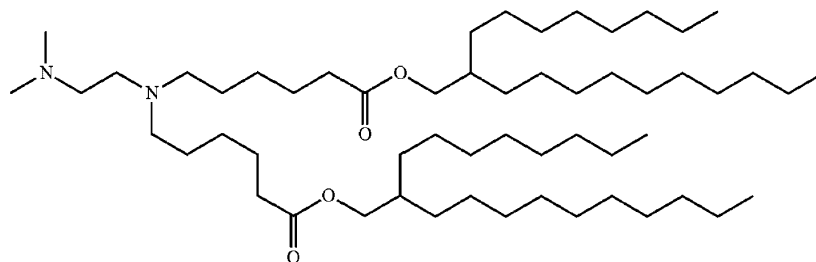
в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



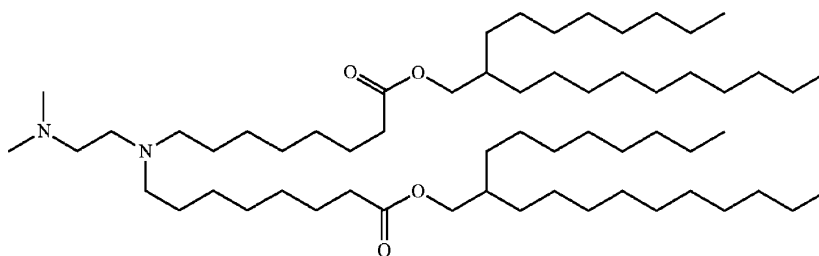
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



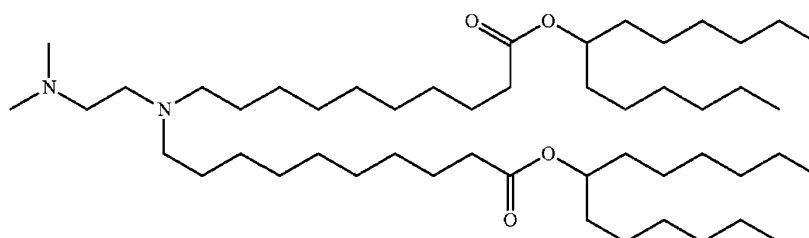
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



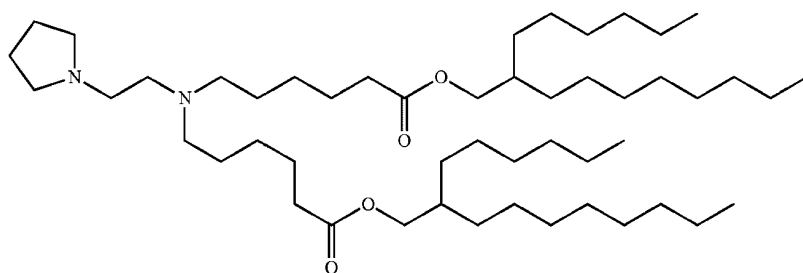
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



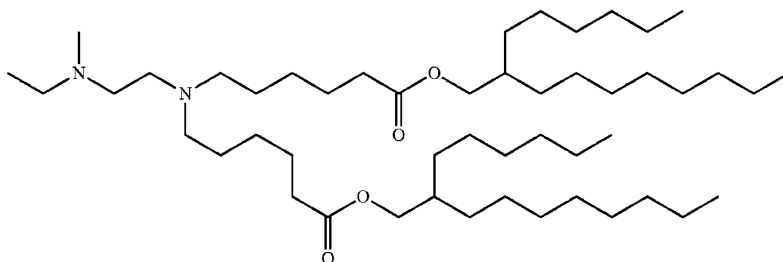
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



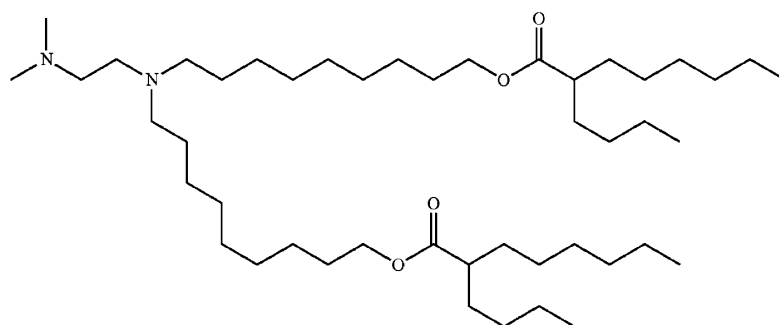
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

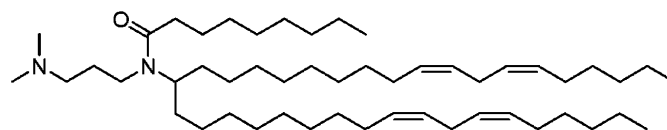


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

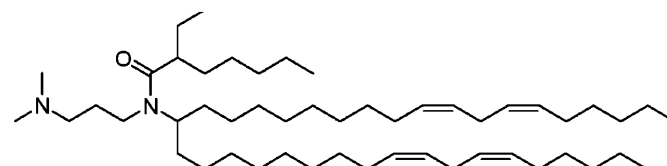


и его фармацевтически приемлемые соли.

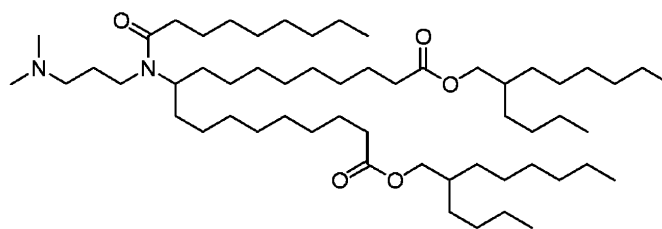
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/004143, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



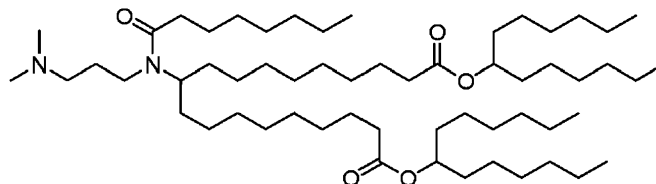
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



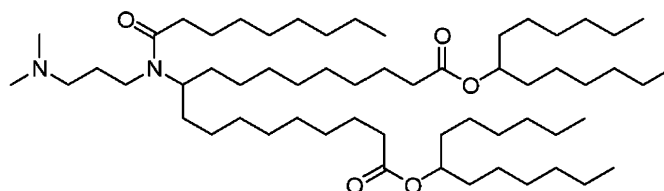
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



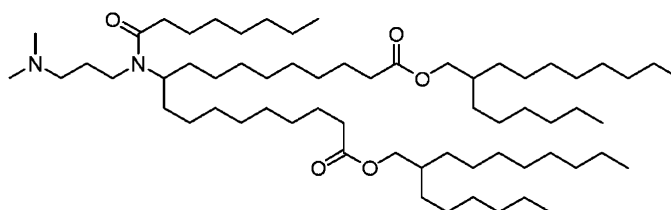
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



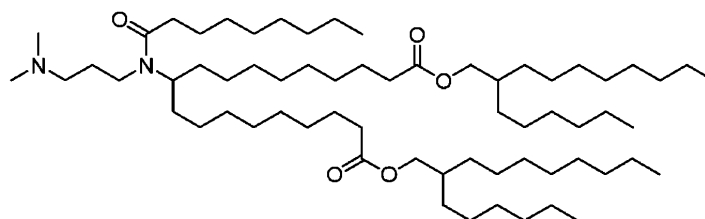
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



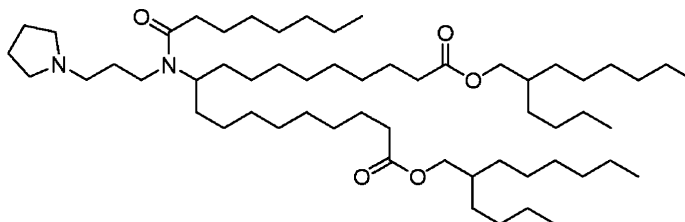
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



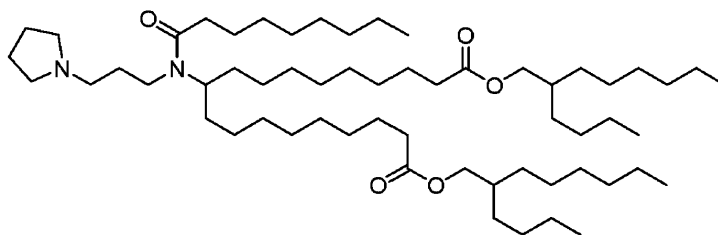
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



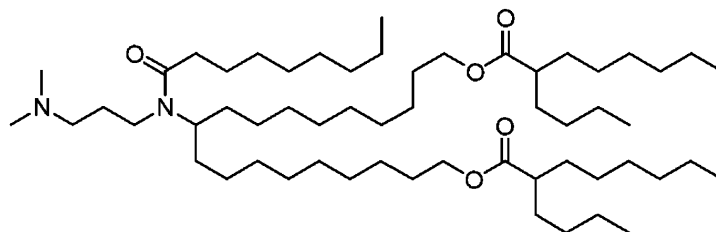
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



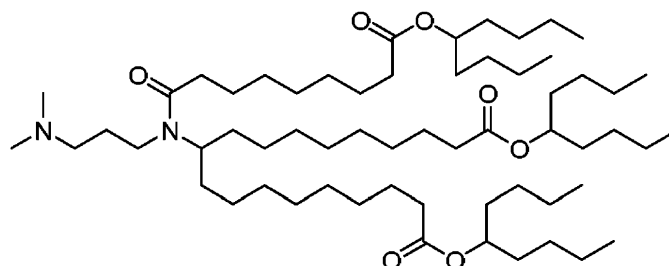
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



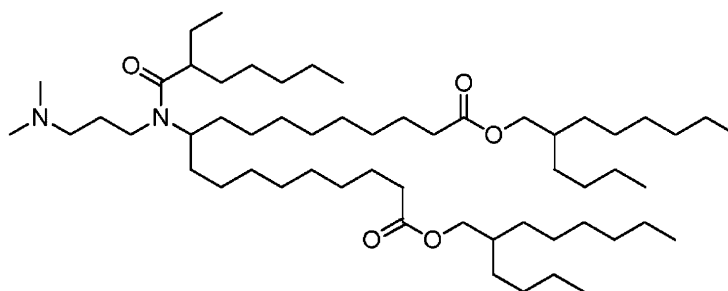
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



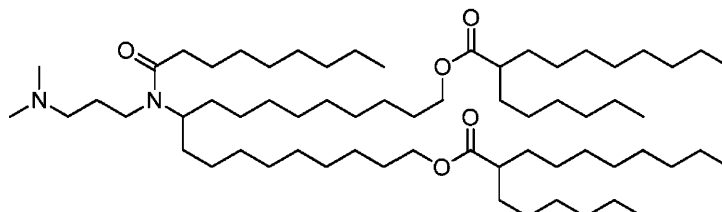
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



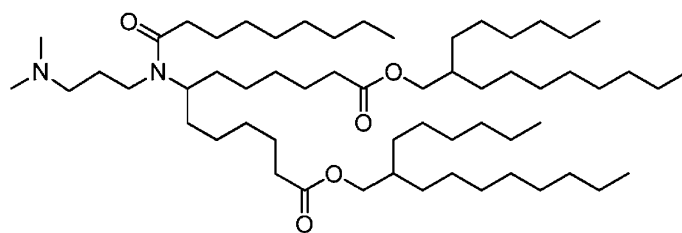
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



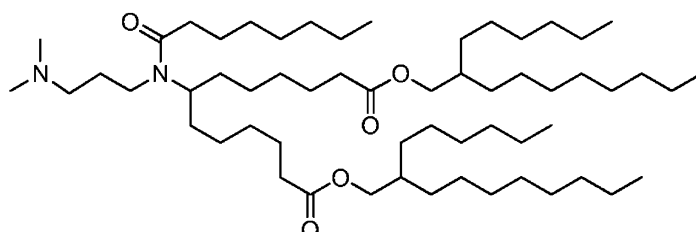
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



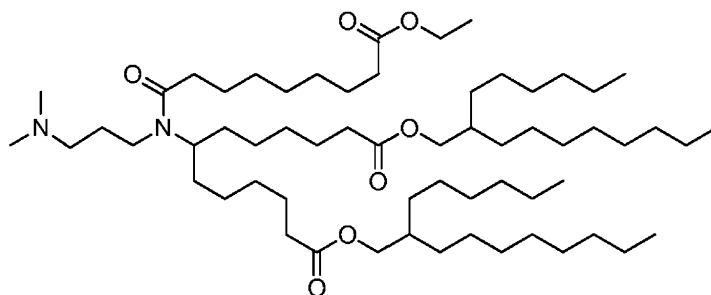
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



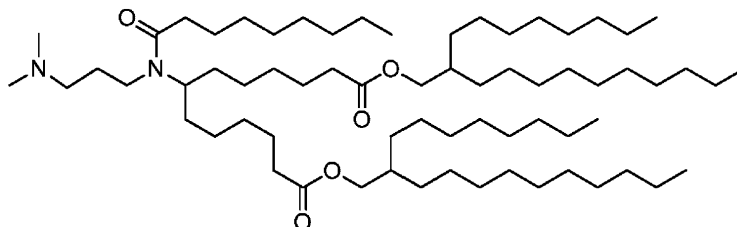
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

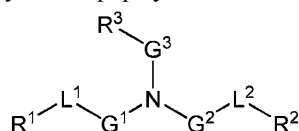


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

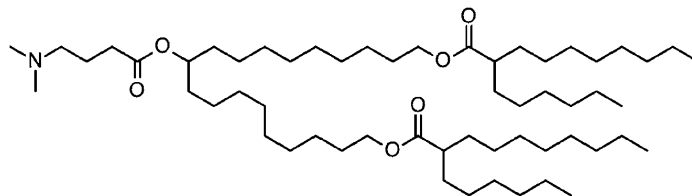
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/075531, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:



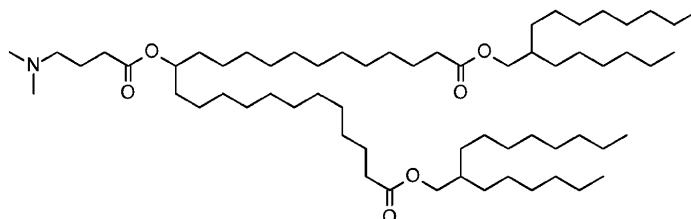
или его фармацевтически приемлемую соль, где один из L^1 или L^2 представляет собой $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_x$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a-$ или $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{O}-$; а другой из L^1 или L^2 представляет собой $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_x$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a-$, или $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{O}-$, или прямую связь; каждый G^1 и G^2 независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_{12} -алкилен или C_1 - C_{12} -алкенилен; G^3 представляет собой C_1 - C_{24} -алкилен, C_1 - C_{24} -алкенилен, C_3 - C_8 -циклоалкилен, C_3 - C_8 -циклоалкенилен; R^a представляет собой H или C_1 - C_{12} -алкил; каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой C_6 - C_{24} -алкил или C_6 - C_{24} -алкенил; R^3 представляет собой H, OR^5 , CN, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ или $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; R^4 представляет собой C_1 - C_{12} -алкил; R^5 представляет собой H

или C_1 - C_6 -алкил; и x равняется 0, 1 или 2.

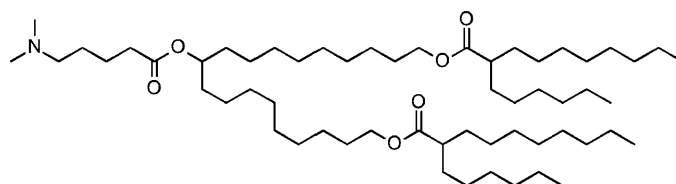
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/117528, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

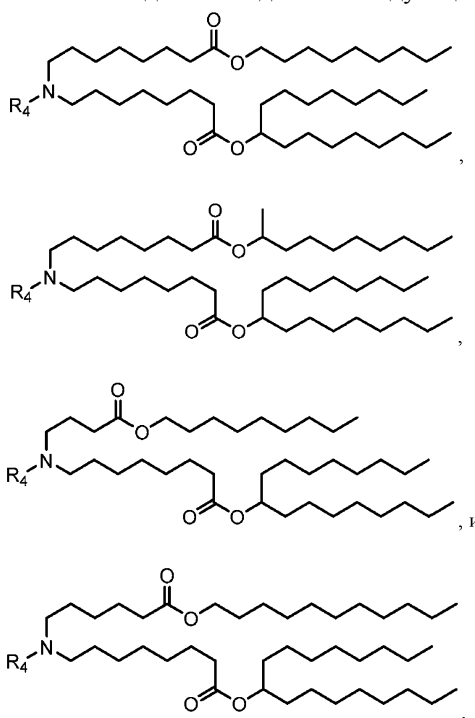


и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

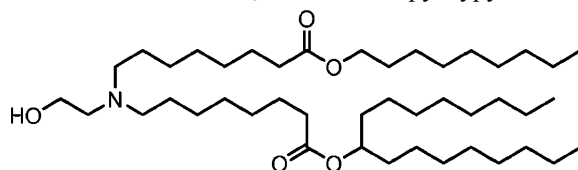


и его фармацевтически приемлемые соли.

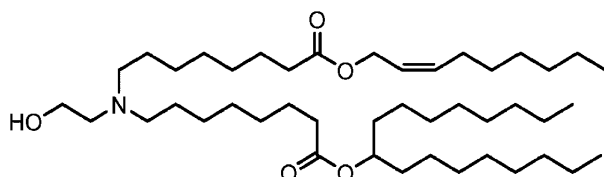
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/049245, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления катионные липиды композиций и способов в соответствии с настоящим изобретением включают в себя соединение одной из следующих формул:



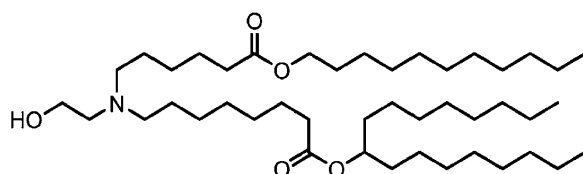
и его фармацевтически приемлемые соли. Для любой из этих четырех формул R^4 независимо выбран из $-(CH_2)_nQ$ и $-(CH_2)_nCHQR$; Q выбран из группы, состоящей из $-OR$, $-OH$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CN$, $-N(R)C(O)R$, $-N(H)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(H)(R)$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(H)(R)$ и гетероцикла; и n равняется 1, 2 или 3. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



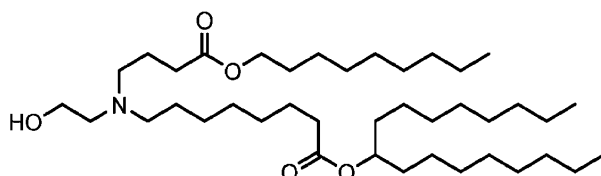
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

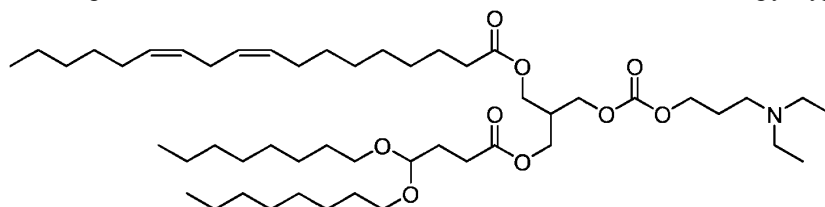


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

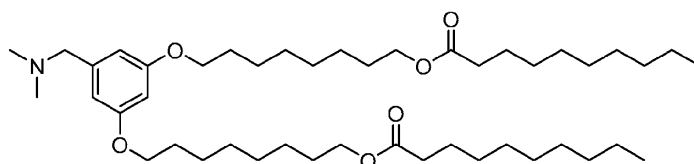


и его фармацевтически приемлемые соли.

Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2017/173054 и WO 2015/095340, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

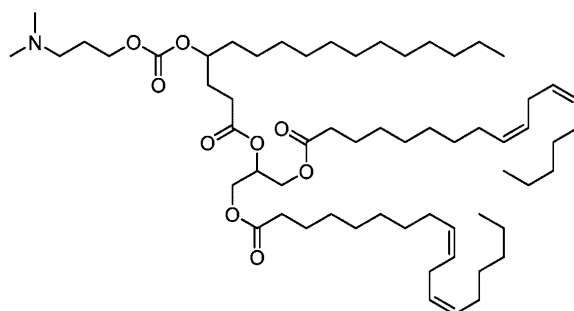


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

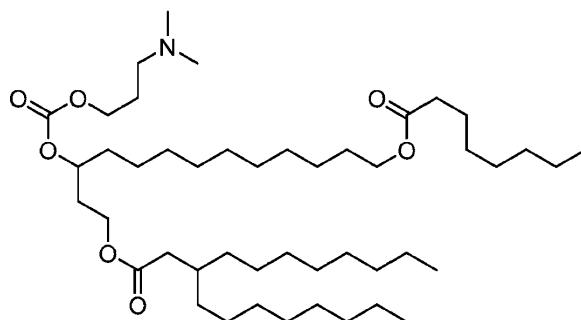


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и

способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

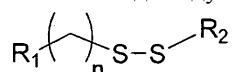


и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид, имеющий структуру соединения:

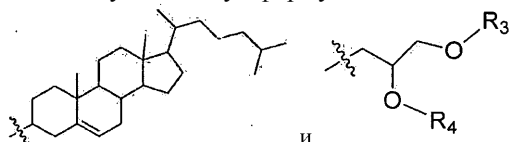


и его фармацевтически приемлемые соли.

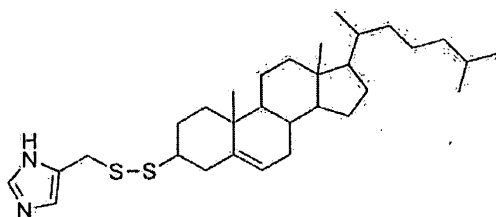
Другие соответствующие катионные липиды для использования в композициях и способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя расщепляемые катионные липиды, описанные в публикации международной заявки WO 2012/170889, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид следующей формулы:



где R_1 выбран из группы, состоящей из имидазола, гуанидиния, амина, имида, енамина, необязательно-замещенного алкиламино (например, алкиламино, такого как диметиламино) и пиридила; где R_2 выбран из группы, состоящей из одной из следующих двух формул:



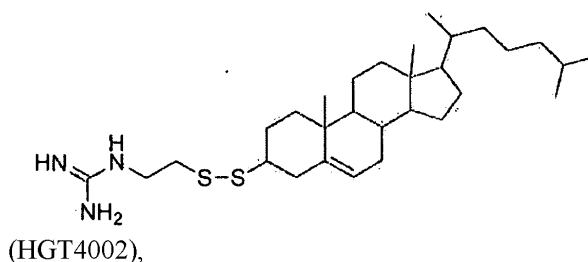
и где каждый R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_6 - C_{20} -алкила и необязательно замещенного, переменного насыщенного или ненасыщенного C_6 - C_{20} -ацила; и где n равняется нулю или любому положительному целому числу (например, одному, двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати, семнадцати, восемнадцати, девятнадцати, двадцати или больше). В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид "HGT4001", имеющий структуру соединения:



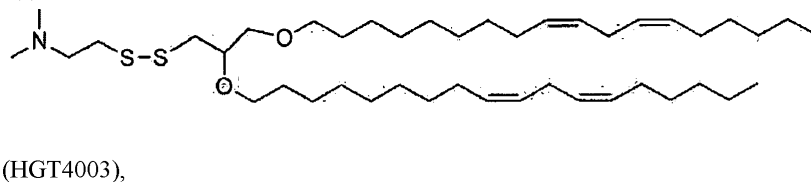
(HGT4001),

и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и спо-

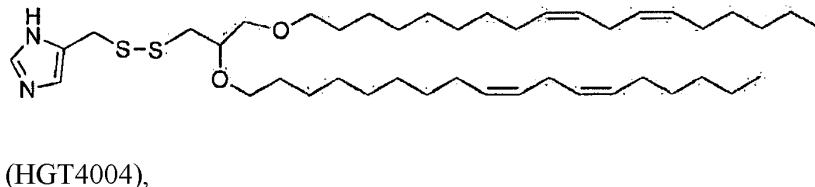
собы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид "HGT4002", имеющий структуру соединения:



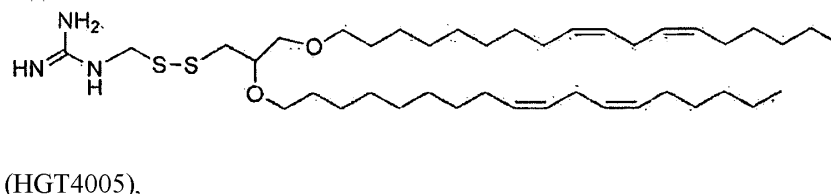
и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид "HGT4003", имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид "HGT4004", имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли. В определенных вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид "HGT4005", имеющий структуру соединения:



и его фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя катионный липид N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония хлорид ("DOTMA") (Feigner et al. (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987); патент США № 4897355, который включен в настоящий документ посредством ссылки). Другие катионные липиды, соответствующие композициям и способам в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, 5-карбоксиспермилглициндиокадециламид ("DOGS"); 2,3-диолеилокси-N-[2(спермин-карбоксамидо)этил]-N,N-диметил-1-пропанаминий ("DOSPA") (Behr et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. 86, 6982 (1989), патент США № 5171678; патент США № 5334761); 1,2-диолеоил-3-диметиламмония-пропан ("DODAP"); 1,2-диолеоил-3-триметиламмония-пропан ("DOTAP").

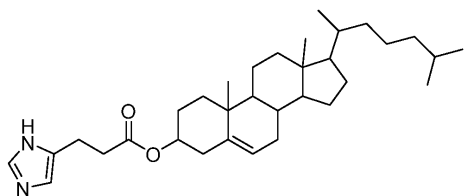
Дополнительные иллюстративные катионные липиды, соответствующие композициям и способам в соответствии с настоящим изобретением, также включают в себя 1,2-дистеарилокси-N,N-диметил-3-аминопропан ("DSDMA"); 1,2-диолеилокси-N,N-диметил-3-аминопропан ("DODMA"); 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметил-3-аминопропан ("DLinDMA"); 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметил-3-аминопропан ("DLenDMA"); N-диолеил-N,N-диметиламмония хлорид ("DODAC"); N,N-дистеарил-N,N-диметиламмония бромид ("DDAB"); N-(1,2-димиристилокси-проп-3-ил)-N,N-диметил-N-гидроксиэтил аммония бромид ("DMRIE"); 3-диметиламино-2-(холест-5-ен-3-бета-оксибутан-4-окси)-1-(цис,цис-9,12-октадекадиенокси)пропан ("CLinDMA"); 2-[5'-(холест-5-ен-3-бета-окси)-3'-оксапентокси]-3-диметил-1-(цис,цис-9',1'-2'-октадекадиенокси)пропан ("CpLinDMA"); N,N-диметил-3,4-диолеилоксибензиламин ("DMOBA"); 1,2-N,N'-диолеилкарбамил-3-диметиламинопропан ("DOcarbDAP"); 2,3-дилинолеоилокси-N,N-диметилпропиламин ("DLinDAP"); 1,2-N,N'-дилинолеилкарбамил-3-диметиламинопропан ("DLin-carbDAP"); 1,2-дилинолеоилкарбамил-3-диметиламинопропан ("DLinCDAP"); 2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил-[1,3]-диоксолан ("DLin-K-DMA"); 2-((8-[(3P)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-

N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин ("октил-CLinDMA"); (2R)-2-((8-[(3β)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин ("Octyl-CLinDMA (2R)"); (2S)-2-((8-[(3P)-холест-5-ен-3-илокси]октил)окси)-N,N-диметил-3-[(9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-илокси]пропан-1-амин ("Octyl-CLinDMA (2S)"); 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан ("DLin-K-XTC2-DMA") и 2-(2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)-N,N-диметилэтанамин ("DLin-KC2-DMA") (см. WO 2010/042877, которая включена в настоящий документ посредством ссылки; Semple et al., *Nature Biotech.* 28: 172-176 (2010)). (Heyes, 1, et al., *J Controlled Release* 107: 276-287 (2005); Morrissey, DV., et al., *Nat. Biotechnol.* 23(8): 1003-1007 (2005); International Patent Publication WO 2005/121348). В некоторых вариантах осуществления один или более катионных липидов включают в себя по меньшей мере один из имидазола, диалкиламино или гуанидиниевого фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления один или более катионных липидов, соответствующих композициям и способам в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан ("XTC"); (3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин ("ALNY-100") и/или 4,7,13-трис(3-оксо-3-(ундециламино)пропил)-N1,N16-диундецил-4,7,10,13-тетраазагексадекан-1,16-диамид ("NC98-5").

В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70% по массе суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70%, в пересчете на мол.%, суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-65%, приблизительно 30-60%, приблизительно 30-55%, приблизительно 30-50%, приблизительно 30-45%, приблизительно 30-40%, приблизительно 35-50%, приблизительно 35-45% или приблизительно 35-40%) по массе суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы. В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением включают в себя один или более катионных липидов, которые составляют приблизительно 30-70% (например, приблизительно 30-65%, приблизительно 30-60%, приблизительно 30-55%, приблизительно 30-50%, приблизительно 30-45%, приблизительно 30-40%, приблизительно 35-50%, приблизительно 35-45% или приблизительно 35-40%), в пересчете на мол.%, суммарного содержания липидов в композиции, например, липидной наночастицы.

В некоторых вариантах осуществления катионные липиды на основе стерина могут быть использованы вместо катионных липидов, описанных в настоящем документе, или в дополнение к таковым. Соответствующими катионными липидами на основе стерина являются диалкиламино-, имидазол- и гуанидиний-содержащие катионные липиды на основе стерина. Например, некоторые варианты осуществления относятся к композиции, содержащей один или более катионных липидов на основе стерина, содержащих имидазол, например, холестериновый сложный эфир имидазола или липид "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, представленный приведенной ниже структурой (I). В определенных вариантах осуществления липидная наночастица для доставки РНК (например, мРНК), кодирующей функциональный белок, может содержать один или более катионных липидов на основе имидазола, например, холестериновый сложный эфир имидазола или липид "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, представленный следующей структурой:



(ICE).

В некоторых вариантах осуществления процентное отношение катионного липида в липосоме может составлять более чем 10%, более чем 20%, более чем 30%, более чем 40%, более чем 50%, более чем 60% или более чем 70%. В некоторых вариантах осуществления катионный липид(ы) составляет(ют) приблизительно 30-50% (например, приблизительно 30-45%, приблизительно 30-40%, приблизительно 35-50%, приблизительно 35-45% или приблизительно 35-40%) массы липосомы. В некоторых вариантах осуществления катионный липид (например, липид ICE) составляет приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45% или приблизительно 50% липосомы в молярном со-

отношении.

Используемая в настоящем документе фраза "некатионный липид" относится к любому нейтральному, цвиттерионному или анионному липиду. Используемая в настоящем документе фраза "анионный липид" относится к любому из ряда липидных соединений, которое несет суммарный отрицательный заряд при выбранном pH, таком как физиологический pH. Некатионные липиды включают в себя без ограничения дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтанолламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоил-фосфатидилэтанолламин (POPE), диолеоил-фосфатидилэтанолламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоил-фосфатидил-этанолламин (DPPE), димиристоил-фосфозэтанолламин (DMPE), дистеароил-фосфатидил-этанолламин (DSPE), фосфатидилсерин, сфинголипиды, цереброзиды, ганглиозиды, 16-О-монометил-PE, 16-О-диметил-PE, 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоил-фосфатидилэтанолламин (SOPE) или их смесь.

В некоторых вариантах осуществления такие некатионные липиды могут быть использованы отдельно, но предпочтительно используются в комбинации с другими липидами, например, катионными липидами. В некоторых вариантах осуществления некатионный липид может характеризоваться молярным соотношением, составляющим от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 10% до приблизительно 70% от суммарного липида, присутствующего в липосоме. В некоторых вариантах осуществления некатионный липид представляет собой нейтральный липид, т.е. липид, который не несет суммарный заряд в условиях, при которых композицию составляют и/или вводят. В некоторых вариантах осуществления процентное отношение некатионного липида в липосоме может составлять более чем 5%, более чем 10%, более чем 20%, более чем 30% или более чем 40%.

Соответствующие катионные липиды на основе холестерина включают в себя, например, DC-Choi (N,N-диметил-N-этилкарбоксамидохолестерин), 1,4-бис(3-N-олеиламино-пропил)пиперазин (Gao, et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 179, 280 (1991); Wolf et al. *BioTechniques* 23, 139 (1997); патент США № 5744335) или ICE. В некоторых вариантах осуществления липид на основе холестерина может характеризоваться молярным соотношением, составляющим от приблизительно 2% до приблизительно 30% или от приблизительно 5% до приблизительно 20% от суммарного липида, присутствующего в липосоме. В некоторых вариантах осуществления процентное отношение липида на основе холестерина в липидной наночастице может составлять более чем 5%, более чем 10%, более чем 20%, более чем 30% или более чем 40%.

Применение полиэтиленгликоль (PEG)-модифицированных фосфолипидов и дериватизированных липидов, таких как дериватизированные церамиды (PEG-CER), в том числе N-октаноил-сфингозин-1-[сукцинил(метоксиполиэтиленгликоль)-2000] (C8 PEG-2000 церамид) также предусматривается настоящим изобретением, либо отдельно, либо предпочтительно в комбинации с другими липидными составами, которые включают в себя среду-носитель для переноса (например, липидную наночастицу). Предусматриваемые PEG-модифицированные липиды включают в себя без ограничения полиэтиленгликолевую цепь длиной до S кДа, ковалентно присоединенную к липиду с алкильной цепью (цепями) длиной C₆-C₂₀. Добавление таких компонентов может предотвратить агрегацию комплекса и также может обеспечить возможность для продления времени циркуляции и улучшения доставки композиции липидов и нуклеиновых кислот в целевые ткани (Klibanov et al. (1990) *FEBS Letters*, 268 (1): 235-237), или они могут быть выбраны для быстрого обмена в составе *in vivo* (см. патент США № 5885613). Особенно применимыми заменяемыми липидами являются PEG-церамиды, имеющие более короткие ациловые цепи (например, C14 или C18). PEG-модифицированный фосфолипид и дериватизированные липиды в соответствии с настоящим изобретением могут характеризоваться молярным соотношением, составляющим от приблизительно 0% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 4% до приблизительно 10% или приблизительно 2% от суммарного липида, присутствующего в липосомальной среде-носителе для переноса.

Согласно различным вариантам осуществления отбор катионных липидов, некатионных липидов и/или PEG-модифицированных липидов, которые включают в себя липидную наночастицу, а также относительное молярное соотношение таких липидов друг к другу, основывается на характеристиках выбираемого липида(ов), природы предусматриваемых целевых клеток, характеристик мРНК, подлежащей доставке. Дополнительные факторы включают в себя, например, насыщенность алкильной цепи, а также размер, заряд, pH, pKa, фузогенность и токсичность выбираемого липида(ов). Таким образом, молярные соотношения могут быть соответствующим образом скорректированы.

В некоторых вариантах осуществления соответствующую среду-носитель для доставки составляют с использованием полимера в качестве носителя, отдельно или в комбинации с другими носителями, в том числе различными липидами, описанными в настоящем документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления липосомальные среды-носители для доставки, используемые в настоящем документе, также предусматривают наночастицы, содержащие полимеры. Соответствующие полимеры могут включать в себя, например, полиакрилаты, полиалкилцианоакрилаты, полилактид, сополимеры полилактида и полиглицерида, поликапролактоны, декстран, альбумин, желатин, альгинат, коллаген, хитозан, циклодекстрины, протамин, пегилированный протамин, PLL, пегилированный PLL и полиэтиленглимин

(PEI). Если присутствует PEI, он может быть разветвленным PEI с молекулярной массой, находящейся в диапазоне от 10 до 40 кДа, например, разветвленный PEI 25 кДа (Sigma, N- 408727).

Соответствующие липосомы в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя один или более из катионных липидов, некаатионных липидов, холестеринавых липидов, PEG-модифицированных липидов и/или полимеров, описанных в настоящем документе, при различных отношениях. В качестве неограничивающих примеров, соответствующий липосомальный состав может включать в себя комбинацию, выбранную из сКК-E12, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K; C12-200, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K; HGT4003, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K; ICE, DOPE, холестерина и DMG-PEG2K или ICE, DOPE и DMG-PEG2K.

В различных вариантах осуществления катионные липиды (например, сКК-E12, C12-200, ICE и/или HGT4003) составляют приблизительно 30-60% (например, приблизительно 30-55%, приблизительно 30-50%, приблизительно 30-45%, приблизительно 30-40%, приблизительно 35-50%, приблизительно 35-45% или приблизительно 35-40%) липосомы в молярном соотношении. В некоторых вариантах осуществления процентное отношение катионных липидов (например, сКК-E12, C12-200, ICE и/или HGT4003) составляет или превышает приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% или приблизительно 60% липосомы в молярном соотношении.

В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) может составлять приблизительно 30-60:25-35:20-30:1-15, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 40:30:20:10, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 40:30:25:5, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 40:32:25:3, соответственно. В некоторых вариантах осуществления отношение катионного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к липиду(ам) на основе холестерина к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет примерно 50:25:20:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стероидного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 50:45:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стероидного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 50:40:10. В некоторых вариантах осуществления отношение стероидного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 55:40:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стероидного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 55:35:10. В некоторых вариантах осуществления отношение стероидного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 60:35:5. В некоторых вариантах осуществления отношение стероидного липида(ов) к некаатионному липиду(ам) к PEG-модифицированному липиду(ам) составляет 60:30:10.

В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE и DOPE при молярном соотношении ICE:DOPE >1:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет <2,5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет от 1:1 до 2,5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет примерно 1,5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет примерно 1,7:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DOPE составляет примерно 2:1. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DMG-PEG-2K >10:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DMG-PEG-2K составляет <16:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DMG-PEG-2K составляет примерно 12:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение ICE:DMG-PEG-2K составляет примерно 14:1. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении DOPE:DMG-PEG-2K >5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение DOPE:DMG-PEG-2K составляет <11:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение DOPE:DMG-PEG-2K составляет примерно 7:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение DOPE:DMG-PEG-2K составляет примерно 10:1. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 50:45:5. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 50:40:10. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 55:40:5. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении

ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 55:35:10. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 60:35:5. В некоторых вариантах осуществления соответствующая липосома для настоящего изобретения содержит ICE, DOPE и DMG-PEG-2K при молярном соотношении ICE:DOPE:DMG-PEG-2K 60:30:10.

Липосомальные среды-носители для переноса для применения в композициях в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены различными методиками, которые в настоящее время известны в уровне техники. Различные способы описаны в опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2011/0244026, опубликованной заявке на выдачу патента США № US 2016/0038432 и находящейся на предварительном рассмотрении заявке на выдачу патента США № 62/580155, поданной 1 ноября 2017 года, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки, и могут быть использованы для осуществления настоящего изобретения.

Вкратце, процесс получения липидных наночастиц CFTR-мРНК включает в себя стадию нагревания первого набора из одного или более растворов с первым набором из одного или более растворов (т.е. приложения тепла от источника тепла к растворам) до температуры (или поддержания при температуре), превышающей температуру окружающей среды. Первый набор из одного или нескольких растворов может включать в себя неводный раствор, содержащий липиды, используемые для образования липидной наночастицы, и/или раствор, содержащий предварительно сформированные липидные наночастицы. Второй набор из одного или более растворов может включать в себя водный раствор мРНК CFTR и/или раствор, содержащий инкапсулированную в липидную наночастицу мРНК. В определенных вариантах осуществления процесс включает в себя стадию нагревания до температуры (или поддержания при температуре), превышающей температуру окружающей среды, первого раствора, содержащего предварительно сформированные липидные наночастицы, со вторым водным раствором, содержащим мРНК CFTR. В определенных вариантах осуществления процесс включает в себя стадию нагревания одного или обоих растворов мРНК и раствора с предварительно сформированными липидными наночастицами перед стадией смешивания. В некоторых вариантах осуществления процесс включает в себя нагревание одного или более из раствора, содержащего предварительно сформированные липидные наночастицы, раствора, содержащего мРНК, и раствора, содержащего инкапсулированную в липидную наночастицу мРНК, в ходе стадии смешивания. В некоторых вариантах осуществления процесс включает в себя стадию нагревания инкапсулированной в липидной наночастице мРНК после стадии смешивания. В некоторых вариантах осуществления температура, до которой нагревают один или более из растворов (или при которой поддерживают один или более из растворов), составляет или превышает приблизительно 30°C, 37°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C или 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура, до которой нагревают один или более из растворов, находится в диапазоне от приблизительно 25 до 70°C, от приблизительно 30 до 70°C, от приблизительно 35 до 70°C, от приблизительно 40 до 70°C, от приблизительно 45 до 70°C, от приблизительно 50 до 70°C или от приблизительно 60 до 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура, превышающая температуру окружающей среды, до которой нагревают один или более из растворов, составляет приблизительно 65°C.

Для облегчения экспрессии мРНК *in vivo* среды-носители для доставки, такие как липосомы, могут быть составлены в комбинации с одним или более дополнительными нуклеиновыми кислотами, носителями, нацеливающими лигандами или стабилизирующими реагентами или в фармакологических композициях, где они смешиваются с соответствующими вспомогательными средствами. Методики для составления и введения лекарственных средств могут быть найдены в последнем издании "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" в значительной степени определяется на основании общего количества терапевтического средства, содержащегося в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением. Как правило, терапевтически эффективное количество является достаточным для достижения значимого положительного воздействия на субъекта (например, лечения, модуляции, излечения, предупреждения и/или облегчения кистозного фиброза). Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,3 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая мРНК, кодирующую CFTR, содержит мРНК при концентрации по меньшей мере 0,4 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,6 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,7 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере

мере 0,8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 0,9 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 1,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 2,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 3,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 4,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 5,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 6,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 7,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 8,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 9,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, составляет по меньшей мере 10,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация мРНК, кодирующей белок CFTR, находится в диапазоне от 0,1 мг/мл до 10,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую мРНК, кодирующую CFTR, составляют с разбавителем. В некоторых вариантах осуществления разбавитель выбран из группы, состоящей из DMSO, этиленгликоля, глицерина, 2-метил-2,4-пентандиола (MPD), пропиленгликоля, сахарозы и трегалозы. В некоторых вариантах осуществления состав содержит 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% разбавителя.

Легочная доставка

мРНК CFTR может быть составлена для доставки разными путями введения, в том числе без ограничения пероральным, ректальным, вагинальным, чресслизистым или кишечным введением; парентеральной доставкой, в том числе внутрикожной, чрескожной (местной), внутримышечной, подкожной, внутримозговой инъекциями, а также интратекальным, прямым внутрижелудочковым, внутривенным, внутриперитонеальным и/или интраназальным введением. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR составляют для легочной доставки. Как используется в настоящем документе, легочная доставка относится к доставке в легкое через, например, носовую полость, трахею, бронхи, бронхиолы и/или другую легочную систему. В конкретных вариантах осуществления мРНК CFTR составляют для распыления. В таких вариантах осуществления среда-носитель для доставки может находиться в аэрозольной композиции, которая может быть ингаляционной.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошок мРНК CFTR составляют путем лиофилизации комплекса мРНК-липид. Тес самым заявителем включается посредством ссылки в полном объеме свою более раннюю заявку на выдачу патента № US14/124615, поданную 06.08.2012, по которой был выдан патент США № 9717690 от 08.01.2017 г. Лيوфилизированный сухой порошок подходит для длительного хранения. Он может быть восстановлен с очищенной водой для введения субъекту при необходимости этого. В определенных вариантах осуществления при восстановлении с приемлемой регидратирующей средой (например, очищенной водой, деионизированной водой, 5% декстрозой, 10% трегалозой и/или нормальным солевым раствором) восстановленная композиция демонстрирует фармакологическую или биологическую активность, сравнимую с наблюдаемой до лиофилизации. Например, в определенных вариантах осуществления фармакологическая и биологическая активность инкапсулированного полинуклеотида эквивалентна наблюдаемой до лиофилизации композиции; или, в качестве альтернативы, демонстрирует незначительное снижение фармакологической и биологической активности (например, снижение менее чем на приблизительно 1%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8% 9% или 10% биологической или фармакологической активности инкапсулированного полинуклеотида).

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные наночастицы или среды-носители для доставки на основе липидной наночастицы, характеризуются как стабильные (например, такие же стабильные, как фармацевтические композиции, содержащие эквивалентные нелиофилизированные среды-носители). Лيوфилизация липидных наночастиц существенно не изменяет или не преобразует размер частиц липидных наночастиц после лиофилизации и/или восстановления. Например, в настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные липидные среды-носители для доставки, в которых при восстановлении (например, с очищенной водой) липидные наночастицы не флокулируются или не агрегируются, или, в качестве альтернативы, демонстрируют ограниченную или незначительную флокуляцию или агрегацию (например, как определено по размеру частиц восстановленных липидных наночастиц).

Следовательно, в определенных вариантах осуществления при восстановлении лиофилизированной липидной наночастицы липидные наночастицы характеризуются Dv_{50} менее приблизительно 500 нм (например, менее приблизительно 300 нм, 200 нм, 150 нм, 125 нм, 120 нм, 100 нм, 75 нм, 50 нм, 25 нм или меньше). Подобным образом, в определенных вариантах осуществления при восстановлении лиофилизированной липидной наночастицы липидные наночастицы характеризуются Dv_{90} менее приблизительно 750 нм (например, менее приблизительно 700 нм, 500 нм, 300 нм, 200 нм, 150 нм, 125 нм, 100 нм, 75 нм,

50 нм, 25 нм или меньше).

В других вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные липидные среды-носители для доставки, характеризуются как имеющие индекс полидисперсности менее приблизительно 1 (например, менее 0,95, 0,9, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,25, 0,2, 0,1, 0,05 или меньше). В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие лиофилизированные липидные среды-носители для доставки, демонстрируют пониженную тенденцию к флокуляции или к агрегации иным образом (например, в ходе лиофилизации или при восстановлении). Например, при восстановлении липидные среды-носители для доставки могут иметь средний размер частиц (Z_{ave}) менее 500 нм (например, менее приблизительно 400 нм, 300 нм, 200 нм, 175 нм, 150 нм, 125 нм, 100 нм, 75 нм, 50 нм, 25 нм или меньше в растворе PBS).

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные липидные среды-носители для доставки (например, лиофилизированные липидные наночастицы) дополнительно включают в себя один или более лиопротекторов (например, сахара и/или углеводы) или, в качестве альтернативы, получены с использованием таковых. В определенных вариантах осуществления включение одного или более лиопротекторов в липидную наночастицу может улучшить или иным образом усиливать стабильность лиофилизированных липидных сред-носителей для доставки (например, при нормальных условиях хранения) и/или облегчать восстановление лиофилизированных липидных сред-носителей для доставки с использованием среды регидратации, с получением тем самым водного состава. Например, в определенных вариантах осуществления получают липидные наночастицы, и перед лиофилизацией буфер, присутствующий в липосомальном составе может быть заменен (например, путем центрифугирования) лиопротектором, таким как раствор или суспензия сахарозы (например, водный раствор, содержащий от приблизительно 1 до 50% или от 10 до 25% сахарозы). В некоторых вариантах осуществления лиопротектором является трегалоза. В некоторых вариантах осуществления лиопротектор содержит 10-50%, или 10-25%, или 10-20%, или 10-15% трегалозы. Другие лиопротекторы, которые могут быть использованы для получения лиофилизированных композиций, описанных в настоящем документе, включают в себя, например, декстран (например, 1,5 кДа, 5 кДа и/или 40 кДа) и инулин (например, 1,8 кДа и/или 4 кДа). Леофилизированные липидные среды-носители для доставки характеризуются эффективностью инкапсуляции более чем приблизительно 80%.

Фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизированную липидную наночастицу, включающую в себя кодирующую CFTR мРНК, является стабильной при 4°C в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев или в течение по меньшей мере 1 года. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированные липидные среды-носители для доставки могут храниться в условиях заморозки и сохраняться стабильными (например, как продемонстрировано минимальными потерями или их отсутствием в их предполагаемой фармацевтической или биологической активности) в течение продолжительных периодов времени (например, стабильными в течение по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 36 месяцев или дольше при хранении при приблизительно 4°C). В других вариантах осуществления лиофилизированные липидные среды-носители для доставки могут храниться без заморозки и сохраняться стабильными в течение продолжительных периодов времени (например, стабильными в течение по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 36 месяцев или дольше при хранении при приблизительно 25°C).

Фармацевтическая композиция в лиофилизированной форме может храниться в замороженном состоянии в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 10 лет без потери фармакологической или биологической активности.

Соответственно, в настоящем документе также представлены способы лечения заболевания у субъекта путем введения эффективного количества фармацевтических композиций, включающих лиофилизированные липидные среды-носители для доставки мРНК CFTR субъекту (например, после восстановления с помощью регидратирующей среды, такой как стерильная вода для инъекций).

В некоторых вариантах осуществления состав вводят с помощью дозирующего ингалятора.

В некоторых вариантах осуществления состав вводят с помощью небулайзера.

Соответствующий состав мРНК CFTR для распыления может храниться в виде замороженной жидкости, или стерильной жидкости, или лиофилизированного, или сухого порошка и восстанавливаться перед распылением. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят в одноразовом флаконе до распыления. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 50 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 40 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 30 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 20 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 10 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 9,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 8,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 7,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 6,0 мл или меньше композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 5,0 мл или меньше

композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит от 4,0 мл до 5,0 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления одноразовый флакон содержит 3,2 мл композиции.

В некоторых вариантах осуществления легочной доставки предусматривает ингаляцию (например, для назальной, трахеальной или бронхиальной доставки). В некоторых вариантах осуществления состав мРНК CFTR распыляют перед ингаляцией. Распыление может быть достигнуто с помощью любого небулайзера, известного в уровне техники. Небулайзер преобразует жидкость во взвесь так, что ее можно легче ингалировать в легкие. Небулайзеры эффективны для младенцев, детей и взрослых. Небулайзеры могут распылять большие дозы ингаляционных медицинских препаратов. Одним типом небулайзера является струйный небулайзер, который содержит трубку, соединенную с компрессором, которая заставляет сжатый воздух или кислород с высокой скоростью протекать через жидкий медицинский препарат, превращая его в аэрозоль, который затем вдыхается пациентом. Другим типом небулайзера является ультразвуковой небулайзер, который содержит электронный осциллятор, генерирующий ультразвуковую волну высокой частоты, которая вызывает механическую вибрацию пьезоэлектрического элемента, находящийся в контакте с резервуаром для жидкости. Высокочастотная вибрация жидкости достаточна для образования парообразной взвеси. Иллюстративными ультразвуковыми небулайзерами являются Omron NE-U17 и Beurer Nebulizer IH30. В третьем типе небулайзера предусматривается технология вибрирующей сетки (VMT). VMT включает в себя сетку/мембрану с 1000-7000 отверстиями, вибрирующую в верхней части резервуара для жидкости и тем самым вытесняющую взвесь очень мелких капель через отверстия в сетке/мембране. Иллюстративные небулайзеры VMT включают в себя Pari eFlow, Respironics i-Neb, Beurer Nebulizer IH50, Aerogen Aeroneb и Philips InnoSpire Go.

В некоторых вариантах объем распыления находится в диапазоне от 13,0 мл до 42,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 13,9 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 16,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 18,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 20,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 22,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 24,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 26,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 27,9 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 30,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 32,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 34,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 36,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 38,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 40,0 мл. В некоторых вариантах осуществления объем распыления представляет собой объем, меньший или равный 41,8 мл.

В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления находится в диапазоне от 1 минуты до 150 минут. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 1 минуте или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 2 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 3 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 6 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 9 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 12 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 15 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 18 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 21 минуте или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 24 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 27 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 30 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 33 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 36 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 40 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 45 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 50 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 55 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 60 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 67 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 70 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 80 мину-

там или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 90 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 100 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 110 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 120 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 130 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 140 минутам или меньше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность распыления равняется 150 минутам или меньше.

В некоторых вариантах осуществления число небулайзеров, используемых во время одного сеанса распыления, находится в диапазоне от 2 до 8. В некоторых вариантах осуществления 1 небулайзер используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 2 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 3 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 4 небулайзера используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 5 небулайзеров используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 6 небулайзеров используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 7 небулайзеров используют во время одного сеанса распыления. В некоторых вариантах осуществления 8 небулайзеров используют во время одного сеанса распыления.

Фармакокинетические показатели и распределение в тканях

В соответствии с настоящим изобретением введение состава, содержащего мРНК CFTR, приводит к доставке мРНК и кодируемого белка CFTR в различные целевые ткани, описанные в настоящем документе. В частности, введение состава, содержащего мРНК CFTR, в соответствии с настоящим изобретением приводит к терапевтически или клинически эффективному уровню или активности CFTR в целевой ткани. В различных вариантах осуществления целевая ткань включает в себя легкое, поджелудочную железу, почку, печень, селезенку, яички/яичники, слюнные железы, потовые железы, сердце и головной мозг. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является легкое. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхняя (т.е. верхушечная) доля правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является нижняя (т.е. находящаяся ниже) доля правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является средняя доля правого легкого.

В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхушечный сегмент правого легкого или верхне-задний сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является задний сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является передний сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхушечный сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является боковой базальный сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является передний базальный сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является переднемедиальный базальный сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является боковой сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является медиальный сегмент правого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является верхушечный язычковый сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является находящийся ниже язычковый сегмент левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является задний базальный сегмент правого или левого легкого. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью является медиальный базальный сегмент правого легкого.

В конкретных вариантах осуществления целевой тканью являются эпителиальные клетки в легком. В некоторых вариантах осуществления целевой тканью являются гладкомышечные клетки в легком. В определенном варианте осуществления целевой тканью являются эпителиальные клетки протока поджелудочной железы. В определенном варианте осуществления целевой тканью являются эпителиальные клетки желчного протока. В определенном варианте осуществления целевой тканью являются эпителиальные клетки слюнных желез. В определенном варианте осуществления целевой тканью являются почечные эпителиальные клетки. В определенном варианте осуществления целевой тканью являются бета-S-клетки в секреторных клубках потовых желез. В определенном варианте осуществления целевой тканью являются эпителиальные клетки половых путей.

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, достигает уровня экспрессии или активности белка CFTR, который составляет по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% нормального уровня экспрессии или активности белка CFTR в целевой ткани, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, достигает уровня экспрессии или активности белка CFTR, который повышается по меньшей мере в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением,

или историческим эталонным уровнем) в целевой ткани, описанной в настоящем документе.

Как правило, мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, характеризуется достаточно длительным временем полужизни в целевой ткани, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, характеризуется периодом полужизни по меньшей мере примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 25 часов, 30 часов, 35 часов, 40 часов, 3 дня, 7 дней, 14 дней, 21 день или месяц. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемому уровню или активности белка CFTR в целевой ткани (например, легком) или кровообращении через 12 часов, 24 часа, 30 часов, 36 часов, 42 часа, 48 часов, 54 часа, 60 часов, 66 часов, 72 часа, 78 часов, 84 часа, 90 часов, 96 часов, 102 часа, неделю, две недели, три недели или месяц после введения. Выявляемые уровень или активность могут быть определены с использованием различных способов, известных в уровне техники.

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в ткани верхней доли легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в ткани нижней доли легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в ткани средней доли легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в дистальных тканях легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз или 500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в дистальной периферической ткани легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 200 раз или 300 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в боковой периферической ткани легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в медиальной периферической ткани легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз или 1000 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в ткани средней части легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 150 раз, 200 раз, 250 раз, 300 раз, 350 раз, 400 раз, 450 раз или 500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в проксимальной ткани легкого, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемому уровню или активности белка CFTR в гортани, трахее, носовой раковине и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF). В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемому уровню или активности белка CFTR в крови. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к выявляемому уровню или активности белка CFTR в легком, поджелудочной железе, почке, печени, селезенке, яичках/яичниках, слюнных железах, потовых железах, сердце и головном мозге.

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR, доставляемая в соответствии с настоящим изобретением, приводит к повышенному уровню или активности белка CFTR в гортани, трахее, трахеобронхиальном лимфатическом узле и/или крови, например, по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз или 1500 раз по сравнению с контролем (например, эндогенным уровнем белка или активностью без лечения или перед лечением в соответствии с настоящим изобретением, или историческим эталонным уровнем).

Экспрессия мРНК CFTR может быть выявлена или количественно определена с помощью qPCR на РНК, очищенной из образцов ткани. Экспрессия белка CFTR могут быть определена путем измерения иммунных ответов на белок CFTR. В некоторых вариантах осуществления измеряют антитело IgG против белка CFTR с помощью ферментного иммуносорбентного анализа в собранных образцах сыворотки. В некоторых вариантах осуществления оценивают CFTR-специфические Т-клеточные ответы с использованием собранных мононуклеарных клеток периферической крови. В некоторых вариантах осуществления измеряют Т-клеточные ответы против CFTR с помощью иммуноферментного спот-анализа с использованием человеческого интерферона- γ , как описано Calcedo et al. (Calcedo et al., Hum Gene Ther Clin Dev. (2013) 24:108-15). Качественная оценка белка CFTR также может быть выполнена с помощью анализа вестерн-блоттинга. Активность белка CFTR может быть измерена с помощью активности хлоридного канала CFTR в клетках приемлемой ткани. Фиксируют стабильный потенциал со средним значением 10-секундного интервала оценки после перфузии раствора. Активность CFTR оценивают по изменению разности потенциалов после перфузии изопроterenолом, не содержащим хлорида. Различные другие способы известны в уровне техники и могут быть использованы для определения экспрессии или активности мРНК CFTR и белка CFTR.

Терапевтическая эффективность

В соответствии с настоящим изобретением мРНК CFTR доставляют нуждающемуся в лечении пациенту с CF при терапевтически эффективной дозе и интервале введения в течение периода лечения, достаточного для улучшения, стабилизации или уменьшения одного или более симптомов кистозного фиброза по сравнению с контролем. Термины "лечить" или "лечение", используемые в контексте кистозного фиброза в настоящем документе, относятся к облегчению одного или более симптомов, связанных с кистозным фиброзом, предупреждению или отсрочке появления одного или более симптомов кистозного фиброза и/или уменьшению тяжести или частоты одного или более симптомов кистозного фиброза.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза мРНК CFTR составляет или превышает приблизительно 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг, 14 мг, 16 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 24 мг, 26 мг, 28 мг, 30 мг, 32 мг, 34 мг, 36 мг, 38 мг или 40 мг на дозу или ее эквивалент. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза мРНК CFTR составляет или меньше приблизительно 50 мг, 48 мг, 46 мг, 44 мг, 42 мг, 40 мг, 38 мг, 36 мг, 34 мг, 32 мг, 30 мг, 28 мг, 26 мг, 24 мг, 22 мг, 20 мг, 18 мг, 16 мг, 14 мг, 12 мг, 10 мг, 8 мг, 6 мг или 4 мг на дозу или ее эквивалент. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза мРНК CFTR составляет приблизительно 2-50 мг, 4-45 мг, 4-40 мг, 6-40 мг, 6-38 мг, 6-36 мг, 6-34 мг, 6-32 мг, 6-30 мг, 6-28 мг, 6-26 мг, 6-24 мг, 6-22 мг, 6-20 мг, 6-18 мг, 6-16 мг, 8-50 мг, 8-45 мг, 8-40 мг, 8-38 мг, 8-36 мг, 8-34 мг, 8-32 мг, 8-30 мг, 8-28 мг, 8-26 мг, 8-24 мг, 8-22 мг или 8-20 мг на дозу или ее эквивалент.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу мРНК CFTR вводят ежедневно, два раза в неделю, еженедельно, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели, ежемесячно, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу мРНК CFTR вводят на протяжении периода по меньшей мере двух недель, трех недель, четырех недель, месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет или 10 лет.

Как правило, терапевтический эффект введения мРНК CFTR на пациента с кистозным фиброзом

измеряют по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой тяжесть одного или более симптомов у одного и того же пациента до лечения. В некоторых вариантах осуществления контроль указывает на исторический эталонный уровень одного или более симптомов у пациентов с CF. В некоторых вариантах осуществления контроль указывает на нормальный уровень способности, физических условий или биомаркера, соответствующих одному или более измеряемым симптомам.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью балла по респираторному домену пересмотренного опросника кистозного фиброза (CFQ-R). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью значения ионов хлорида в потовой жидкости. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью индекса массы тела и/или масса тела. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют по появлению или тяжести легочного обострения.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением измеряют с помощью минутного объема, частоты дыхательных движений и/или дыхательного объема. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением в отношении дыхательной системы определяют путем выполнения спирометрии и оценки следующих параметров: объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁): абсолютный объем (L) и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента, форсированная жизненная емкость (FVC): абсолютный объем (L) и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента, FEV₁/FVC: отношение и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента, и/или форсированный поток выдоха за половину среднего FVC (FEF_{25-75%}): абсолютный объем (L) и процент в зависимости от возраста, пола и роста пациента. В некоторых вариантах осуществления параметры могут быть нормализованы с использованием уравнений прогнозирования ERS Глобальной инициативы по оценке функции легких (GLI). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением в отношении дыхательной системы определяют с помощью рентгенографии грудной клетки.

В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к изменению балла респираторного домена CFQ-R по меньшей мере на 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14 или по меньшей мере 15 пунктов по сравнению с контролем. В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к изменению балла респираторного домена CFQ-R по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% по сравнению с контролем.

В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к облегчению, предупреждению или задержке проявления легочного обострения. Как используется в настоящем документе, легочное обострение относится к одному или более из следующих синусно-пульмональных признаков/симптомов: изменение мокроты, новое или усиленное кровохарканье, усиленный кашель, повышенная одышка, недомогание/усталость/вялость, температура >38°C (~100,4°F), анорексия/потеря массы, боль/болезненность в синусах, изменения выделений синусов, изменение результатов физического обследования грудной клетки, снижение функции легких и рентгенологический признак легочной инфекции.

В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к предупреждению или уменьшению воспаления, связанного с легочным обострением. Например, введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к снижению экспрессии маркеров воспаления и/или поражения легких, в том числе без ограничения С-реактивного белка, количества белых клеток, интерлейкина-8, комплексов нейтрофильная эластаза альфа 1-антипротеаза и матричные металлопротеины, в крови или сыворотке по сравнению с контролем, что указывает на соответствующий уровень соответствующих маркеров у пациента с CF без лечения. В качестве дополнения или альтернативы, введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к уменьшению концентрации в мокроте биоактивных липидных медиаторов, таких как цистеиниллейкотриены и простагландины-E₂, или количества клеток в мокроте по сравнению с контролем, что указывает на соответствующий уровень соответствующих маркеров у пациента с CF без лечения.

В некоторых вариантах осуществления введение мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением приводит к увеличению массы по меньшей мере на 1 фунт, по меньшей мере 2 фунта, по меньшей мере 3 фунта, по меньшей мере 4 фунта, по меньшей мере 5 фунтов, по меньшей мере 6 фунтов, по меньшей мере 7 фунтов, по меньшей мере на 8 фунтов, по меньшей мере на 9 фунтов, по меньшей мере 10 фунтов, по меньшей мере 11 фунтов, по меньшей мере 12 фунтов, по меньшей мере 13 фунтов, по меньшей мере 14 фунтов или по меньшей мере 15 фунтов по сравнению с массой тела до лечения.

В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более потенцирующими средствами и/или корректирующими средствами CFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более потенцирующими средствами CFTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более корректирующими средствами CFTR. Соответствующие потенцирующие средства и/или корректирующие средства CFTR включают в себя ивакафтор (товарный знак Kalydeco), лумакафтор (в комбинации с ивакафтором, продаваемый под товарным знаком Orkambi) или комбинацию ивакафтора и лумакафтора. Дополнительные соответствующие корректирующие средства включают в себя тезакафтор, VX-659 и VX-445. В некоторых вариантах осуществления мРНК CFTR вводят в комбинации с одним или более другими видами лечения CF, такими как гормональными заместительными терапевтическими средствами, заместительной терапией гормона щитовидной железы, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и рецептурным дронабинолом (MARINOL) в ходе лечения.

В некоторых вариантах осуществления потенцирующие средства и/или корректирующие средства CFTR и/или другие виды лечения кистозного фиброза могут быть введены до введения, одновременно с введением или после введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением. Например, потенцирующие средства и/или корректирующие средства CFTR и/или другие виды лечения кистозного фиброза могут быть введены в пределах 1 часа или дольше, в пределах 2 часов или дольше, в пределах 4 часов или дольше, в пределах 6 часов или дольше, в пределах 8 часов или дольше, в пределах 10 часов или дольше, в пределах 12 часов или дольше, в пределах 18 часов или дольше, в пределах 24 часов или дольше, в пределах 36 часов или дольше, в пределах 48 часов или дольше, в пределах 72 часов или дольше, в пределах 1 недели или дольше, в пределах 2 недель или дольше, в пределах 3 недель или дольше или в пределах 1 месяца или дольше до или после введения мРНК CFTR в соответствии с настоящим изобретением.

Примеры

Хотя некоторые соединения, композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением были описаны конкретно согласно некоторым вариантам осуществления, следующие примеры служат исключительно для иллюстрации соединений в соответствии с настоящим изобретением и не предназначены для их ограничения.

Пример 1. Состав композиции мРНК/липосома.

Кодон-оптимизированную человеческую матричную РНК регулятора трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR) синтезировали путем *in vitro* транскрипции из матрицы плазмидной ДНК, кодирующей ген, с последующим добавлением 5'-кэп-структуры (кэп 1) (Fechter, P.; Brownlee, G.G. "Recognition of mRNA cap structures by viral and cellular proteins" J. Gen. Virology 2005, 86, 1239-1249) и 3'-поли(А) хвоста длиной примерно 250 нуклеотидов, как определено гель-электрофорезом. мРНК, кодирующая белок CFTR, также включала в себя 5'- и 3'-нетранслируемые области (UTR).

Раствор на водной основе, содержащий иллюстративную мРНК, кодирующую белок CFTR, объединяли с липидным раствором на основе этанола, выделяли и диализовали в конечный состав, приемлемый для хранения при -80°C. На фиг. 1 показана иллюстративная общая схема получения состава.

Липидный раствор содержал три липидных компонента с образованием липидных наночастиц. Все три биоразлагаемых компонента способствовали характеристикам конечного лекарственного продукта. Первым компонентом был ионизируемый липид - холестериновый сложный эфир имидазола (ICE). Это позволило получить положительно заряженную окружающую среду при низком pH, что способствует эффективной инкапсуляции отрицательно заряженной мРНК. Это может также играть ключевую роль во взаимодействии с клеточной поверхностью для обеспечения клеточного поглощения. Вторым компонентом LNP был 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DOPE). DOPE представляет собой цвиттер-ионный липид, который, как сообщается, обладает фузогенными свойствами для усиления поглощения и высвобождения лекарственной нагрузки. Конечный компонент был пегилированным (т.е. PEG-модифицированным) липидом, известным как 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (DMG-PEG-2K). Добавление данного пегилированного липида обеспечивало контроль над размером частиц и стабильностью наночастиц и могло обеспечивать улучшенные свойства проникновения через слизистую оболочку для облегчения поглощения. Номинальное отношение зарядов азота/фосфора (N/P) в LNP составляло 4, а диапазон среднего размера частиц для мРНК, инкапсулированной в LNP, составлял 40-60 нм.

Пример 2. Введение дозы композиции мРНК CFTR/липосома.

В данных исследованиях оценивали композицию мРНК CFTR/липосома на модели крысы Sprague-Dawley. Никаких неблагоприятных воздействий на центральную нервную систему (CNS), сердечно-сосудистую (CV) систему или дыхание не наблюдали.

Оценки CNS

Нейроповеденческие оценки выполняли на 6 самцах/группа до введения дозы и в день 1 (через 4 и 24 часа после введения дозы). Измеряли и регистрировали температуру, влажность, уровень шума и освещенность в каждом помещении, чтобы гарантировать, что вариации окружающих условий были минимальными во время всех оценок. Не наблюдали влияния на нейроповедение, связанные с лечением

загруженными мРНК hCFTR липосомами на основе ICE или контрольными липосомами на основе ICE со средой-носителем при ингаляционных дозах до 6,70 мг/кг загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE.

Оценки сердечно-сосудистой системы

Самцам крыс Sprague-Dawley (n=5/группа), которым предварительно имплантировали телеметрические устройства, вводили дозу путем исключительно назальной ингаляции загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE в течение максимум 6 часов при целевых дозах 0 (0,9% солевого раствора в качестве контроля) или 0,7, 3,75 или 6,4 мг/кг загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE или контрольных липосом на основе ICE со средой-носителем (не содержащих мРНК LNP, суспендированных в растворе, содержащем 10% трегалозы) (достигнутые дозы 0, 0,86, 3,52, 6,02 или 0 мг/кг, соответственно). Для целевых доз в 0,7 и 3,75 мг/кг вводили воздух после окончания воздействия для получения эквивалента суммарного времени фиксации для всех доз. За каждым днем введения дозы следовал минимальный 7-дневный период вымывания. Всех животных возвращали в колонию после завершения всех оценок.

Телеметрические параметры включали в себя сердечно-сосудистые параметры (систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление, пульсовое давление, частоту сердечных сокращений и электрокардиографические параметры [PR, QRS, QT, QTc]), активность и температуру тела. Другими параметрами, оцениваемыми в ходе исследования, были жизнеспособность, клинические наблюдения и масса тела. Средние концентрации аэрозоля и оцениваемые суммарные доставленные дозы загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE и липосомы на основе ICE со средой-носителем (суммарный липид) кратко описаны в табл. 3.

Таблица 3

Средние концентрации аэрозоля загруженных мРНК hCFTR липосом и липосом и оцениваемые суммарные доставленные дозы

Концентрация аэрозоля загруженных мРНК hCFTR липосом (мкг/л)		Доставляемая доза загруженных мРНК hCFTR липосом (мг/кг)	
Обработка	Достигнутая	Длительность воздействия (минуты)	Средняя Достигнутая ^a
Контроль	0	360	0
Среда-носитель	0	360	0
Низкая	30,5	40	0,86
Срединная	23,7	210	3,52
Высокая	23,7	360	6,02

^a Общее среднее значение каждого отдельного животного для каждой группы обработки. Эта доза отражает общую доставленную дозу мРНК hCFTR

В дополнение к этому исследованию на крысах, аналогичные оценки сердечнососудистой системы также проводили как исследования с повторными дозами на крысах и обезьянах. В этих исследованиях с повторными дозами не наблюдали никаких связанных с тестируемым изделием эффектов в отношении каких-либо параметров CV, оцениваемых вплоть до самых высоких оцениваемых доз (6,7 мг/кг у крыс и 0,691 мг/кг у обезьян).

Оценки дыхательной системы

Эффекты в отношении дыхательной системы загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE оценивали как часть исследований однократной и повторной доз на крысах и обезьянах. После ингаляционного введения загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE крысам Sprague Dawley наблюдали увеличение минутного объема, а также частоты дыхательных движений и дыхательного объема во всех групп, получающих дозу до 6,4 мг/кг загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE, а также 10% трегалозы в качестве контролей.

Никаких эффектов не наблюдали в отношении параметров дыхательной системы, в том числе частоты дыхательных движений, дыхательного объема и производного минутного объема, после ингаляционного введения загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE крысам Sprague-Dawley при повторных дозах до 6,7 мг/кг или обезьянам *Cynomolgus* при однократных или повторных дозах до 0,85 мг/кг или 0,691 мг/кг соответственно.

Возникает минимальное токсикологическое опасение в отношении ICE, DOPE и DMG-PEG 2000 как компонентов композиции, разработанной для ингаляционного введения. В *in silico* оценки генотоксичности ICE, как предполагают, является отрицательным в отношении бактериальной мутагенности. Это согласуется с данными о негативной мутагенности/генотоксичности, которые доступны для имидазола и пропионовой кислоты, 2 компонентов фрагмента имидазолпропионовой кислоты ICE и для холестерина. DOPE представляет собой вариант глицерофосфолипида, фосфатидилэтаноламина, который является компонентом легочного сурфактанта. Ожидается, что разложение DOPE будет проходить по тому же пути, что и для других глицерофосфолипидов, с окончательным образованием этаноламина и

олеиновой кислоты, которые присутствуют в кровообращении младенцев и взрослых. На основании информации о предполагаемых продуктах метаболического расщепления PEG 2000 и миристиновой кислоты предполагают, что DMG PEG 2000 будет иметь низкую токсичность. Возникает минимальное опасение о местной или системной токсичности на основании данных из исследований с PEG различных размеров, в то время как миристиновая кислота является жирной кислотой, присутствующей у большинства животных и в растительных жирах и присутствующей в кровообращении младенцев и взрослых.

Пример 3. Фармакокинетические показатели.

В исследовании данного примера крысам Sprague-Dawley или обезьянам вводили дозу в течение максимум 6 часов (для крыс) или в течение максимум 2 часов (для обезьян) путем ингаляции загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE или липосом на основе ICE отдельно, а затем умерщвляли через 24 часа для измерения уровней hCFTR в различных тканях. Целевые дозы показаны в табл. 4-6. Фактические измеряемые дозы составляли 420, 630 и 850 мкг/кг для загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE, вводимых обезьянам (что соответствует целевым дозам в заголовке табл. 4); 0,77, 4,05 и 6,70 мг/кг для загруженных мРНК hCFTR липосом на основе ICE, вводимых крысам (что соответствует целевым дозам в заголовке табл. 5); и 0,77, 4,05 и 6,70 мг/кг для липосом на основе ICE, вводимых крысам (что соответствует целевым дозам в заголовке табл. 6). Подробные результаты распределения в тканях представлены ниже в табл. 4, 5 и 6.

Таблица 4

Средние концентрации мРНК hCFTR в тканях и крови обезьян через 24 ч после ингаляции загруженных мРНК hCFTR липосом

Ткань ^a	Самцы				Самки			
	Среденоситель	Целевая ингаляционная доза			Среденоситель	Целевая ингаляционная доза		
		500	750	1000		500	750	1000
		мкг/кг	мкг/кг	мкг/кг		мкг/кг	мкг/кг	мкг/кг
		г	г	г		г	г	г
Головной мозг	BQL	3,91	0,0968	BQL	BQL	2,05	0,110	1,18
Сердце	BQL	BQL	0,165	BQL	BQL	BQL	BQL	0,537
Почка	BQL	BQL	BQL	0,0523	BQL	BQL	BQL	0,231
Гортань	0,166	BQL	5,54	1,87	BQL	5,15	3,37	2,59
Печень	BQL	BQL	0,0670	1,27	BQL	0,917	0,147	8,48
Легкое (средняя)	0,110	208	67,2	82,1	0,426	819	1390	1880
Селезенка	BQL	0,420	BQL	BQL	BQL	BQL	0,307	1,85
Яичко	BQL	BQL	BQL	0,0912	--	--	--	--
Яичник	--	--	--	--	BQL	0,596	BQL	0,976
Трахея	BQL	0,176	0,993	1,65	0,0657	1,54	14,4	4,72
Трахеобронхиальный LN	BQL	30,9	0,284	70,3	BQL	0,147	468	5,28
Кровь	0,0501	BQL	0,0433	0,0120	0,0188	0,0035	0,385	0,0121

BQL: ниже предела количественного определения

^a Уровни в ткани выражены как $10^6 \times$ копий/г, а уровни в крови - как $10^6 \times$ копий/мл, для выражения уровней при сопоставимых массах, поскольку 1 мл крови ~1 г

Таблица 5

Средние концентрации мРНК hCFTR в тканях и крови крыс через 24 ч после доз загруженных мРНК hCFTR липосом 0,7, 3,75 или 6,4 мг/кг

Ткань	Самцы				Самки			
	Среда-	0,7	3,75	6,4	Среда-	0,7	3,75	6,4
	носитель	мг/кг	мг/кг	мг/кг	носитель	мг/кг	мг/кг	мг/кг
	Б	Г			Б	Г		
Головной мозг	BLQ	BLQ	BLQ	55,4	BLQ	BLQ	BLQ	32,4
Сердце	BLQ	BLQ	BLQ	17,0	BLQ	BLQ	BLQ	41,1
Почка	BLQ	BLQ	BLQ	0,37	BLQ	BLQ	BLQ	0,95
Гортань	0,20	BLQ	BLQ	4178	BLQ	BLQ	BLQ	1410
Печень	NC	BLQ	BLQ	2,3	BLQ	BLQ	BLQ	9,75
Легкое	0,061	2057	5909	15613	BLQ	1361	3364	18000
			4	0			9	0
Носовая раковина	0,12	BLQ	BLQ	792	BLQ	BLQ	BLQ	1450
Селезенка	BLQ	BLQ	BLQ	3,8	BLQ	BLQ	BLQ	1,09
Яичко	0,08	BLQ	BLQ	9,5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Яичник	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	6,99
Трахея	BLQ	BLQ	BLQ	2980	BLQ	BLQ	BLQ	787
Трахеобронхиальны й LN	BLQ	BLQ	BLQ	108	BLQ	BLQ	BLQ	1,48
Кровь	0,076	0,68	14,7	0,20	0,016	0,29	133	1,48

BLQ: ниже уровня количественного определения

Концентрации в тканях (копии × 106/г)/концентрации в крови (копии × 106/мл), с предположением, что 1 мл крови ≈ 1 г.

Таблица 6

Средние концентрации ICE в тканях (мкг/г) и крови (мкг/мл) крыс через 24 ч после ингаляционного введения дозы загруженных мРНК hCFTR липосом (дозы 0,7, 3,75 или 6,4 мг/кг)

Ткань	Самцы				Самки			
	Среда-	0,7	3,75	6,4	Среда-	0,7	3,75	6,4
	носитель	мг/кг	мг/кг	мг/кг	носитель	мг/кг	мг/кг	мг/кг
Головной мозг	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Сердце	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Почка	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Гортань	1,57	2,61	BLQ	1,57	BLQ	BLQ	BLQ	1,41
Печень	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Легкое	317	20,3	139	245	293	22,5	147	317
Носовая раковина	0,290	BLQ	BLQ	0,796	BLQ	BLQ	BLQ	0,724
Селезенка	NA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Яичко	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Яичник	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Трахея	6,27	BLQ	BLQ	3,65	BLQ	BLQ	BLQ	2,40
Трахеобронхиальный LN	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Кровь	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: ниже уровня количественного определения

Концентрации в тканях (копии × 106/г)/концентрации в крови (копии × 106/мл), с предположением, что 1 мл крови ≈ 1 г.

Эти данные показывают высокий уровень мРНК в ткани легкого и связанных с ними проблем дыхательных путей, таких как гортань, трахея, трахеобронхиальные лимфатические узлы и носовые раковины, с более низкими или фоновыми уровнями в сердце, головном мозге, печени, почке, селезенке, яичке и яичнике, особенно при более низких дозах введения, при этом самая высокая доза демонстрирует распределение мРНК hCFTR по различным тканям. Уровни в легких были высокими и зависимыми от дозы как у крыс, так и у ННР, при этом самые высокие уровни наблюдали при 6,4 мг/кг у крыс.

Кинетика клиренса мРНК в легких эффективно измеряли у крыс, поскольку можно было использовать большее количество умерщвленных крыс, чем обезьян. На фиг. 2 показан однокомпонентный экспоненциальный спад с периодом полужизни примерно 2-3 дня. Для ННР были доступны только две точки данных (фиг. 3), и эти данные, по-видимому, согласуются с данными на крысах с учетом различий в дозе.

Как показано в табл. 5, уровни мРНК в легком зависели от дозы относительно линейным образом. Измерения ткани легкого, выполненные после 28-дневного периода восстановления в конце 29-дневного исследования, показывали снижение воздействия в примерно 100 раз, подобно тому, что наблюдали че-

рез 28 дней после исследования однократной дозы.

Также изучали токсикокинетику липосом ICE. Не наблюдали измеримые уровни липосом ICE в цельной крови. Однако наблюдали измеримые и зависящие от дозы уровни липосом ICE в ткани легкого у крыс (табл. 6).

Пример 4. *In vitro* активность hCFTR в человеческих бронхиальных эпителиальных клетках.

Этот пример иллюстрирует исследование, при котором мРНК hCFTR трансфицировали в культивируемые человеческие бронхиальные эпителиальные клетки, после чего белок, экспрессируемый из трансфицированной мРНК hCFTR, обеспечивал значительное усиление транспорта хлоридов через мембрану бронхиальных эпителиальных клеток по сравнению с буфером, демонстрируя тем самым функциональную эффективность трансфицированных мРНК. Изменения в транспорте хлорида через мембрану бронхиальных эпителиальных клеток измеряли по кратковременному току выходной цепи в аппарате фиксации потенциала Уссинга для эпителиальных клеток (то есть в камере Уссинга). В частности, с использованием установленной процедуры для камеры Уссинга (Charles River Laboratories) мРНК hCFTR, инкапсулированную в липосому, содержащую ICE, DOPE и PEG-модифицированный липид, инкубировали в течение 2 или 4 часов на апикальной (слизистой), или базолатеральной (серозной) сторонах, или на обеих сторонах человеческих бронхиальных эпителиальных клетках. Также включали холостой буфер в качестве контроля, например, для оценки транспорта хлорида эндогенным CFTR в клетках. Затем измеряли индуцированную форсколином активность хлоридного канала с использованием анализа с камерой Уссинга. После измерения изменения тока как показателя транспорта хлорида через мембрану бронхиальных эпителиальных клеток в образцы добавляли ингибитор CFTR, чтобы показать, что изменение тока было связано с активностью CFTR.

Как показано на фиг. 4, по сравнению с контрольной группой (А. холостой буфер) обработка апикальной (слизистой) эпителиальной поверхности в течение 2 или 4 ч (образцы В и Е, соответственно), а также апикальной и базолатеральной (серозной) эпителиальных поверхностей в течение 2 ч (образец С) с помощью мРНК hCFTR обеспечивала значительное усиление активности хлоридного канала. Кроме того, хлоридную активность во всех группах ингибировали ингибитором-172 CFTR. Результаты данного исследования показывают, что мРНК hCFTR, доставленная в липосоме в человеческие бронхиальные эпителиальные клетки, продуцирует в этих клетках активный белок CFTR. Это также показывает, что активный белок CFTR, продуцируемый мРНК hCFTR, обеспечивал значительно усиленный транспорт хлоридов по сравнению с эндогенным белком CFTR через клеточные мембраны трансфицированных человеческих бронхиальных эпителиальных клеток.

Пример 5. Распределение hCFTR после однократной дозы композиции мРНК hCFTR/липосома у приматов.

В исследовании данного примера отличных от человека приматов (NHP) обрабатывали однократным аэрозольным воздействием композиции мРНК CO-hCFTR/липосома. Как показано на фиг. 5, иммуногистохимическое (ИНС) окрашивание поперечных срезов легкого демонстрирует зависящее от дозы повышение интенсивности для положительного выявления белка hCFTR. Кроме того, при выявлении и количественном определении мРНК hCFTR в тканях от NHP, выявляли широкое распространение в легких у обезьян, при этом уровни CO-hCFTR были на порядки выше (в >200 раз) по сравнению с эндогенным CFTR (фиг. 6). Кроме того, легкие обезьян, которые были целевыми органами, получали >90% дозы CO-CFTR, что поступали в дыхательные пути, по сравнению с другими тканями дыхательных путей, которые тестировали (фиг. 7).

Пример 6. Лечение субъектов с кистозным фиброзом композицией мРНК CO-hCFTR/липосома.

Исследование данного примера разрабатывали для оценки композиции мРНК CO-CFTR/липосома у пациентов с кистозным фиброзом.

Композицию мРНК CO-hCFTR/липосома (композицию CO-hCFTR) вводили путем распыления субъектам с кистозным фиброзом. Композицию CO-hCFTR вводили дозой на основании содержания в ней мРНК CO-hCFTR. Будет использоваться небулайзер для введения композиции CO-hCFTR путем распыления при скорости потока приблизительно 0,3 мл/минута. Композицию CO-hCFTR будут вводить субъектам при следующих 3 уровнях дозы: 8,0, 16,0 или 24,0 мг мРНК CO-hCFTR (уровни номинальной дозы) либо один раз, либо один раз в неделю на протяжении пяти недель. Другим субъектам будут вводить дозу плацебо-контроля.

Чтобы получать лечение с введением композиции CO-hCFTR, у пациентов будет подтвержденный диагноз CF, определяемый по всем следующим признакам: значение ионов хлорида в потовой жидкости ≥ 60 ммоль/л с помощью количественного поликарпинового ионтофорезного теста (задокументировано в медицинской записи субъекта), подтвержденная вызывающая заболевание мутация CFTR (генотип подтвержден при скрининговом визите) и хроническое синусно-пульмональное заболевание и/или желудочно-кишечные/пищевые аномалии, указывающий на заболевание CF; клинически стабильное заболевание CF, например, $FEV_1 \geq 50\%$ и $\leq 90\%$ прогнозируемой нормы для возраста, пола и роста при скрининге, насыщение кислородом в состоянии покоя $\geq 92\%$ в комнатном воздухе (пульсовая оксиметрия), а также индекс массы тела $\geq 17,5$ кг/м² и масса ≥ 40 кг. Субъекты, получающие комбинированное лекарственное

средство лумакафтор/ивакафтор (ORKAMBI), будут оставаться на нем на протяжении всего исследования, предпочтительно при стабильной дозе.

Процедуры и тесты, которые будут проводиться как для скрининга субъектов, так и во время исследования для оценки биологической активности композиции мРНК CO-CFTR/липосома, включают в себя показатели жизнедеятельности, пульсовую оксиметрию, физическое обследование, спирометрию, клинические лабораторные тесты (химический состав сыворотки, гематологию, коагуляцию, анализ мочи, СРБ), ECG, рентгенографию грудной клетки, пересмотренный опросник кистозного фиброза (CFQ-R), тест на беременность по сыворотке крови, отчет об АЕ и сопутствующих медицинских препаратах, измерение массы, забор образцов крови для анализов мРНК CO-hCFTR и ICE и забор образцов крови для анализов иммунного ответа. Некоторые субъекты также будут проходить бронхоскопию.

Бронхиальной эпителиальные клетки, полученные во время бронхоскопий, будут подготовлены для количественного определения экзогенной мРНК CO-hCFTR и эндогенной мРНК CFTR с помощью qPCR, а также для качественной оценки белка CFTR с помощью анализа вестернблоттинга.

Кроме того, во время бронхоскопии будут проводиться измерения более низкой разности потенциалов дыхательных путей для оценки активности хлоридного канала CFTR в бронхиальном эпителии. Измерения разности потенциалов будут выполнены на выходе из язычка левого легкого, как описано Dransfield et al. (Dransfield et al., Chest. (2013) 144:498-506). Будет фиксироваться стабильный потенциал со средним значением 10-секундного интервала оценки после перфузии каждого раствора. Активность CFTR будут оценивать по изменению разности потенциалов после перфузии изопроterenолом, не содержащим хлорида.

Пересмотренный опросник кистозного фиброза (CFQ-R; версия для подростков и взрослых [пациентов в возрасте 14 лет и старше]) будет заполняться субъектами для достижения как исходного балла, так и баллов в ходе исследования для сравнения. Результаты респираторного домена CFQ-R будут представлять первостепенный интерес; определяли, что минимальное изменение по сравнению с исходным уровнем, представляющее клинически значимое улучшение в респираторном домене, составляет ≥ 4 (Quittner et al., Chest. (2009) 135:1610-8).

Пример 7. Совместная локализация CFTR с мембранным белком в бронхиальных клетках верхних дыхательных путей.

Данный пример демонстрирует экспрессию белка CFTR в различных тканях легкого, в том числе в бронхиальном эпителии верхних дыхательных путей, бронхиальном эпителии нижних дыхательных путей и альвеолярной ткани, после ингаляционного введения мРНК CFTR, составленной в липидной наночастице. Данный пример дополнительно демонстрирует посредством совместной локализации с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO-1, который обнаружен в клеточной мембране, что белок CFTR, экспрессируемый из введенной мРНК CFTR, локализуется в клеточной мембране ткани легкого, в том числе в эпителиальных клетках легкого, таких как бронхиальные эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и бронхиальные эпителиальные клетки нижних дыхательных путей, а также в клеточных мембранах альвеолярных клеток.

Протокол исследования совместной локализации: Способ исследования иммуногистохимии и совместной локализации, описанный в этом параграфе, является общим для примеров 7, 8 и 9. Легочная доставка мРНК CFTR у приматов сопровождалась иммуногистохимией для выявления экспрессии белка и совместной локализации в мембране бронхиальных клеток верхних дыхательных путей и эпителиальных клеток нижних дыхательных путей и глубоких альвеолярных клеток легкого. Приматов в данном исследовании группировали в пять категорий и им вводили следующее: (1) контроль, трегалоза 10%; (2) контроль, LNP среда-носитель; (3) низкая доза CO-hCFTR, 500 мкг/кг, (4) средняя доза CO-hCFTR, 750 мкг/кг, (5) высокая доза CO-hCFTR, 1000 мкг/кг. Состав мРНК-LNP или контроля (без мРНК) вводили ежедневно. Следовательно, животных подвергали в течение 60 минут аэрозольной композиции (группа 3, низкая доза, 500 мкг/кг), в течение 90 минут аэрозолю (группа 4, средняя доза, 750 мкг/кг) или в течение 120 минут аэрозолю (группа 5, высокая доза), как описано в табл. 4. В конце исследования животных умерщвляли и собирали ткани для иммуногистохимии с целью выявления экспрессии и локализации человеческого белка CFTR в легких. Для иммуногистохимического выявления кодон-оптимизированного человеческого белка CFTR срезы легкого инкубировали на протяжении ночи при 4°C с разбавлением 1:250 каждого из мышиного моноклонального антитела против CFTR (MAB 25031, R & D Systems) и антитела кролика против ZO1 (Ab214228, Abcam) или с антителом против CFTR отдельно и антителом против ZO1 отдельно. После инкубации на протяжении ночи срезы блокировали первым блокирующим средством, содержащим перекись водорода, инкубировали с вторичным антителом (антителом против мышиного DyLight 594 для антитела против CFTR и антителом против DyLight 488 кролика) с последующим вторым блокированием в растворе, содержащем 3% конскую сыворотку и 3% BSA, и подвергали конфокальной микроскопии на предмет совместной локализации. DyLight 594 испускает красный сигнал, а DyLight 488 испускает зеленый, и при совместной локализации двух сигналов (и, следовательно, белков, с которыми связывается каждый) оптическое слияние дает желтый сигнал.

Как показано на фиг. 8А, 8В и 8С, белок CFTR, транслируемый из введенной мРНК CFTR, экспрессируется в верхних дыхательных путях в бронхиальных эпителиальных клетках. В иллюстративном ис-

следовании белок, полученный из мРНК CFTR, проявлял зависимость от дозы экспрессии и совместно локализовался с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 в мембране бронхиальных эпителиальных клеток верхних дыхательных путей. На фиг. 8А представлены типичные микроскопические изображения бронхиальных эпителиальных клеток от контрольного животного, которое получало 10% трегалозу отдельно, визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фиг. 8В представлены типичные микроскопические изображения бронхиальных эпителиальных клеток животного, которое получало мРНК CFTR при низкой дозе (500 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фиг. 8С представлены типичные микроскопические изображения бронхиальных эпителиальных клеток животного, которое получало мРНК CFTR при высокой дозе (1000 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). Как показано на фиг. , экспрессия CFTR была зависимой от дозы, то есть иммуноокрашивающий сигнал был сильнее при более высокой дозе (фиг. 8С, левое изображение), чем при низкой дозе (фиг. 8В, левое изображение). Также, как видно из позиционирования сигналов CFTR и ZO1, CFTR и ZO1 экспрессируются в клеточной мембране эпителиальных клеток. Два белка совместно локализовались, давая усиленный сигнал, который был желтым при визуальном наблюдении (фиг. 8В и 8С, правое изображение). Никакого красного сигнала, соответствующего CFTR, не наблюдали на фиг. 8А, что указывает на специфичность окрашивания. Также слитый оптический сигнал не был усиленным и монохроматическим для сигнала ZO-1 отдельно.

Пример 8. Совместная локализация CFTR с мембранным белком в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей.

Для успешного терапевтического эффекта вводимая мРНК CFTR подлежала доставке в нижнюю часть легкого. Как показано на фиг. 9А, 9В и 9С, белок CFTR, транслируемый из введенной мРНК CFTR, экспрессировался в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей. Белок, полученный из мРНК CFTR, проявлял зависимость от дозы экспрессии и совместно локализовался с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 в мембране эпителиальных клеток нижних дыхательных путей. На фиг. 9А показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от контрольного животного, которое получало 10% трегалозу отдельно, визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фиг. 9В показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при низкой дозе (500 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фиг. 9С показаны типичные микроскопические изображения среза ткани нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при высокой дозе (1000 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). Интенсивность экспрессии CFTR была выше при высокой дозе (фиг. 9С, левое изображение) по сравнению с низкой дозой (фиг. 9В, левое изображение). Слитое изображение на фиг. 9С было желтым, что указывает на то, что белка совместно локализованы, тогда как на фиг. 9А не было сигнала для CFTR (слева), как и ожидали в контроле.

Пример 9. Экспрессия полученного из мРНК CFTR белка в альвеолярной части легкого.

мРНК CFTR успешно поглощалась альвеолярными клетками в глубокой части легкого. Как показано на фиг. 10А, 10В и 10С, белок CFTR, транслируемый из введенной мРНК CFTR, экспрессировался в мембранах альвеолярных клеток и совместно локализовался с эндогенным мембранным белком плотных контактов ZO1 в мембранах альвеолярных клеток. На фиг. 10А показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей от контрольного животного, которое получало 10% трегалозу отдельно, визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фиг. 10В показаны типичные микроскопические изображения среза ткани мембраны эпителиальных клеток нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при низкой дозе (500 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). На фиг. 10С показаны типичные микроскопические изображения среза ткани нижних дыхательных путей животного, получавшего мРНК CFTR при высокой дозе (1000 мкг/кг), визуализированные по окрашиванию CFTR (слева), окрашиванию ZO1 (в центре) и окрашиванию оптического слияния CFTR и ZO1 (справа). Интенсивность экспрессии CFTR была выше при высокой дозе (фиг. 10С, левое изображение) по сравнению с низкой дозой (фиг. 10В, левое изображение). Слитое изображение на фиг. 10С было желтым, что указывает на то, что белка совместно локализованы, тогда как на фиг. 10А не было сигнала для CFTR (слева), как и ожидали в контроле.

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники поймут или смогут обеспечить с использованием не более чем рутинных экспериментов множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего

го изобретения, описанного в настоящем документе. Объем настоящего изобретения не предназначен для ограничения приведенным выше описанием, а скорее устанавливается следующей формулой изобретения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Транслейт Био, Инк..

<120> ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА ПУТЕМ ДОСТАВКИ КОДОН-ОПТИМИЗИРОВАННОЙ мРНК, КОДИРУЮЩЕЙ CFTR

<130> SL-MRT-2005PCT-US

<140> Еще не определено

<141> 2018-05-15

<150> 62/507,061

<151> 2017-05-16

<150> 62/532,301

<151> 2017-07-13

<150> 62/580,782

<151> 2017-11-02

<150> 62/592,238

<151> 2017-11-29

<150> 62/659,053

<151> 2017-04-17

<160> 27

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 4443

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 1

аугсаасгси сиссисиуга аааггссисг гуггугисса агсисиусии сисгуггаси
60

агасссаусс угааааггг гуасагасаг сгсиугггасг угиссгаиуи сиаусаааус
120

ссиуссгугг асиссгсгга саассигисс гагаагсисг агагааауг ггагасагаа
180

сисгссисаа агаагаассс гаагсугауи ааугсгсиаа ггсггугсиуи ииусиггсгг
240

иусаугиуси асггсаусии ссисиассиг ггагагггиса ссааггсгги гсггсссиг
300

иугсиггггас ггаиуаиугс сиссиасгас сссгасааса агаагаааг аагсаусгси
360

aucuacuugg gcaucggucu gugccugcuu uucaucgucc ggaccucuu guugcauccu
420

gcuauuuucg gccugcauca cauuggcaug cagaugagaa uugccauguu uucccugauc
480

uacaagaaaa cucugaagcu cucgagccgc gugcuugaca agauuuccau cggccagcuc
540

gugucccugc ucuccaaca ucugaacaag uucgacgagg gccucgcccu ggcccacuu
600

guguggaucg cccucugca aguggcgcuu cugaugggcc ugaucuggga gcugcugcaa
660

gccucggcau ucugugggcu uggauuccug aucgugcugg cacuguucca ggccggacug
720

gggcggauga ugaugaagua cagggaccag agagccggaa agauuuccga acggcuggug
780

aucacuucgg aaugaucga aaacauccag ucagugaagg ccuacugcug ggaagaggcc
840

auggaaaaga ugauugaaaa ccuccggcaa accgagcuga agcugaccg caaggccgcu
900

uacgugcgcu auuucacuc guccgcuuuc uucuuuccg gguucuucgu gguguuucuc
960

uccgugcucc ccuacgccc gauuaaggga aucauccuca ggaagaucuu caccaccau
1020

uccuucugua ucgugcuccg cauggccgug acccggcagu uccaugggc cgugcagacu
1080

ugguacgacu cccugggagc cauuaacaag auccaggacu uccuucaaaa gcaggaguac
1140

aagaccucg aguacaaccu gacuacuacc gaggucguga uggaaaacgu caccgccuu
1200

ugggaggagg gauuuggcga acuguucgag aaggccaagc agaacaaca caaccgcaag
1260

accucgaacg gugacgacuc ccucuucuu ucaaacuua gccugcucgg gacgcccgug
1320

cugaaggaca uuaacuucaa gaucgaaaga ggacagcucc uggcgguaggc cggaucgacc
1380

ggagccggaa agacuuccu gcugauggug aucaugggag agcuugaacc uagcgaggga
1440

aagaucagc acuccggccg caucagcuuc uguagccagu uuuccuggau caugcccga
1500

accauaagg aaaacauca cuucggcgug uccuacgaug aauaccgcu cgguccgug
1560

aucaaagccu gccagcugga agaggauuu ucaaaguucg cggagaaaga uaacaucgug
1620

cugggcgaaag gggguauuac cuugucgggg ggccagcggg cuagaaucuc gcuggccaga
1680

gccguguaua aggacgccga ccuguaucuc cuggacuccc ccuucggaua ccuggacguc
1740

cugaccgaaa aggagaucuu cgaaucgugc gugugcaagc ugauggcuua caagacucgc
1800

auccucguga ccuccaaaau ggagcaccug aagaaggcag acaagauucu gauucugcau
1860

gagggguccu ccuacuuuuu cggcaccuuc ucggaguugc agaacuugca gcccgacuuc
1920

ucaucgaagc ugauggguug cgacagcuuc gaccaguucu ccgccgaaag aaggaacucg
1980

auccugacgg aaaccuugca ccgcuucucu uuggaaggcg acgcccugu gucauggacc
2040

gagacuaaga agcagagcuu caagcagacc ggggaauucg gcgaaaagag gaagaacagc
2100

aucuugaacc ccauuuacuc cauccgcaag uucucaaucg ugcaaaagac gccacugcag
2160

augaacggca uugaggagga cuccgacgaa ccccuugaga ggcgccuguc ccuggugccg
2220

gacagcgagc agggagaagc cauccugccu cggauuuccg ugaucuccac ugguccgacg
2280

cuccaagccc ggcggcggca guccgugcug aaccugauga cccacagcgu gaaccagggc
2340

caaaacauuc accgcaagac uaccgcaucc acccggaag ugucccuggc accucaagcg
2400

aaucuuaccg agcucgacau cuacucccg agacugucgc aggaaaccgg gcucgaaaau
2460

uccgaagaaa ucaacgagga ggaucugaaa gagugcuucu ucgacgauau ggagucgaua
2520

cccgccguga cgacuuggaa cacuuauucg cgguacauca cugugcaca gucauugauc
2580

uucgugcuga uuuggugccu ggugauuuuc cuggccgagg ucgcggccuc acugguggug
2640

cucuggcugu ugggaaacac gccucugcaa gacaaggga acuccacgca cucgagaaac
2700

aacagcuauug ccgugauuau cacuuccacc uccucuauu acguguucua caucuacguc
2760

ggaguggcg auaccugcu cgcgaugggu uucuucagag gacugccgcu gguccacacc
2820

uugaucaccg ucagcaagau ucuucaccac aagauguugc auagcgugcu gcaggccccc
2880

auguccaccc ucaacacucu gaaggccgga ggcauucuga acagauucuc caaggacauc
2940

gcuauccugg acgaucuccu gccgcuuacc aucuuugacu ucauccagcu gcugcugauc
3000

gugauuggag caaucgcagu gguggcggu cugcagccuu acauuuucgu ggccacugug
3060

ccggucauug uggcguuau caugcugcg gccuacuucc uccaaaccag ccagcagcug
3120

aagcaacugg aauccgagg acgaucuccc aucuucacuc accuugugac gucguugaag
3180

ggacugugga ccucuccggc uuucggacgg cagcccuacu ucgaaaccu cuuccacaag
3240

gccugaacc uccacaccgc caauugguuc cuguaccugu ccaccucgug gugguuccag
3300

augcgcaucg agauguuuu cgucaucuuc uucaucgcg ucacauuau cagcauccug
3360

acuaccggag agggagagg acgggucgga auaauccuga ccucgcca ugaacauuug
3420

agcaccucg agugggcagu gaacagcucg aucgacgug acagccugau gcgaagcugc
3480

agccgcgugu ucaaguauu cgacaugccu acugagggaa aaccacuaa guccacuaag
3540

ccuacaaaa auggccagcu gagcaagguc augauaucg aaaacucca cgugaagaag
3600

gacgauuuu ggcccuccg aggucaaaug accgugaagg accugaccgc aaaguacacc
3660

gagggaggaa acgccauucu cgaaaacau agcuucucca uuucgccggg acagcggguc
3720

ggccuucucg ggcggaccgg uuccgggaag ucaacucug ugucggcuuu ccuccggcug
3780

cugaauaccg agggggaaau ccaauugac ggcgugucu gggaauccau uacucugcag
3840

caguggcgga aggccuucg cgugaucucc cagaaggugu ucaucuucuc ggguaaccuuc
3900

cggaagaacc uggauccua cgagcagugg agcgaccaag aaucuggaa ggucgccgac
3960

gaggucggcc ugcgcuccgu gauugaacaa uuuccuggaa agcuggacuu cgugcucguc
4020

gacggggggauguguccuguc gcacggacau aagcagcuca ugugccucgc acgguccgug
4080

cucuccaagg ccaagauucu gcugcuggac gaaccuucgg cccaccugga uccggucacc
4140

uaccagauca ucaggaggac ccugaagcag gccuuugccg auugcaccgu gauucucugc
4200

gagcaccgca ucgaggccau gcuggagugc cagcaguucc uggucaucga ggagaacaag
4260

guccgccaaucgacuccau ucaaaagcuc cucaacgagc ggucgcuguu cagacaagcu
4320

auuucaccgu ccgauagagu gaagcucuuc ccgcaucgga acagcucaaa gugcaaaucg
4380

aagccgcaga ucgagccuu gaaggaagag acugaggaag aggugcagga caccgcgcuu
4440

uaa
4443

<210> 2
<211> 1480
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met	Gln	Arg	Ser	Pro	Leu	Glu	Lys	Ala	Ser	Val	Val	Ser	Lys	Leu	Phe
1				5					10					15	

Phe	Ser	Trp	Thr	Arg	Pro	Ile	Leu	Arg	Lys	Gly	Tyr	Arg	Gln	Arg	Leu
			20					25					30		

Glu	Leu	Ser	Asp	Ile	Tyr	Gln	Ile	Pro	Ser	Val	Asp	Ser	Ala	Asp	Asn
		35					40					45			

Leu	Ser	Glu	Lys	Leu	Glu	Arg	Glu	Trp	Asp	Arg	Glu	Leu	Ala	Ser	Lys
	50					55					60				

Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Ile	Asn	Ala	Leu	Arg	Arg	Cys	Phe	Phe	Trp	Arg
65					70					75					80

Phe	Met	Phe	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Tyr	Leu	Gly	Glu	Val	Thr	Lys	Ala
				85					90					95	

043901

Val	Gln	Pro	Leu	Leu	Leu	Gly	Arg	Ile	Ile	Ala	Ser	Tyr	Asp	Pro	Asp	100	105	110
Asn	Lys	Glu	Glu	Arg	Ser	Ile	Ala	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Cys	115	120	125
Leu	Leu	Phe	Ile	Val	Arg	Thr	Leu	Leu	Leu	His	Pro	Ala	Ile	Phe	Gly	130	135	140
Leu	His	His	Ile	Gly	Met	Gln	Met	Arg	Ile	Ala	Met	Phe	Ser	Leu	Ile	145	150	155
Tyr	Lys	Lys	Thr	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Arg	Val	Leu	Asp	Lys	Ile	Ser	165	170	175
Ile	Gly	Gln	Leu	Val	Ser	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	180	185	190
Glu	Gly	Leu	Ala	Leu	Ala	His	Phe	Val	Trp	Ile	Ala	Pro	Leu	Gln	Val	195	200	205
Ala	Leu	Leu	Met	Gly	Leu	Ile	Trp	Glu	Leu	Leu	Gln	Ala	Ser	Ala	Phe	210	215	220
Cys	Gly	Leu	Gly	Phe	Leu	Ile	Val	Leu	Ala	Leu	Phe	Gln	Ala	Gly	Leu	225	230	235
Gly	Arg	Met	Met	Met	Lys	Tyr	Arg	Asp	Gln	Arg	Ala	Gly	Lys	Ile	Ser	245	250	255
Glu	Arg	Leu	Val	Ile	Thr	Ser	Glu	Met	Ile	Glu	Asn	Ile	Gln	Ser	Val	260	265	270
Lys	Ala	Tyr	Cys	Trp	Glu	Glu	Ala	Met	Glu	Lys	Met	Ile	Glu	Asn	Leu	275	280	285
Arg	Gln	Thr	Glu	Leu	Lys	Leu	Thr	Arg	Lys	Ala	Ala	Tyr	Val	Arg	Tyr	290	295	300
Phe	Asn	Ser	Ser	Ala	Phe	Phe	Phe	Ser	Gly	Phe	Phe	Val	Val	Phe	Leu	305	310	315
Ser	Val	Leu	Pro	Tyr	Ala	Leu	Ile	Lys	Gly	Ile	Ile	Leu	Arg	Lys	Ile	325	330	335

043901

Phe Thr Thr Ile Ser Phe Cys Ile Val Leu Arg Met Ala Val Thr Arg
340 345 350

Gln Phe Pro Trp Ala Val Gln Thr Trp Tyr Asp Ser Leu Gly Ala Ile
355 360 365

Asn Lys Ile Gln Asp Phe Leu Gln Lys Gln Glu Tyr Lys Thr Leu Glu
370 375 380

Tyr Asn Leu Thr Thr Thr Glu Val Val Met Glu Asn Val Thr Ala Phe
385 390 395 400

Trp Glu Glu Gly Phe Gly Glu Leu Phe Glu Lys Ala Lys Gln Asn Asn
405 410 415

Asn Asn Arg Lys Thr Ser Asn Gly Asp Asp Ser Leu Phe Phe Ser Asn
420 425 430

Phe Ser Leu Leu Gly Thr Pro Val Leu Lys Asp Ile Asn Phe Lys Ile
435 440 445

Glu Arg Gly Gln Leu Leu Ala Val Ala Gly Ser Thr Gly Ala Gly Lys
450 455 460

Thr Ser Leu Leu Met Val Ile Met Gly Glu Leu Glu Pro Ser Glu Gly
465 470 475 480

Lys Ile Lys His Ser Gly Arg Ile Ser Phe Cys Ser Gln Phe Ser Trp
485 490 495

Ile Met Pro Gly Thr Ile Lys Glu Asn Ile Ile Phe Gly Val Ser Tyr
500 505 510

Asp Glu Tyr Arg Tyr Arg Ser Val Ile Lys Ala Cys Gln Leu Glu Glu
515 520 525

Asp Ile Ser Lys Phe Ala Glu Lys Asp Asn Ile Val Leu Gly Glu Gly
530 535 540

Gly Ile Thr Leu Ser Gly Gly Gln Arg Ala Arg Ile Ser Leu Ala Arg
545 550 555 560

Ala Val Tyr Lys Asp Ala Asp Leu Tyr Leu Leu Asp Ser Pro Phe Gly
565 570 575

043901

Tyr Leu Asp Val Leu Thr Glu Lys Glu Ile Phe Glu Ser Cys Val Cys
580 585 590

Lys Leu Met Ala Asn Lys Thr Arg Ile Leu Val Thr Ser Lys Met Glu
595 600 605

His Leu Lys Lys Ala Asp Lys Ile Leu Ile Leu His Glu Gly Ser Ser
610 615 620

Tyr Phe Tyr Gly Thr Phe Ser Glu Leu Gln Asn Leu Gln Pro Asp Phe
625 630 635 640

Ser Ser Lys Leu Met Gly Cys Asp Ser Phe Asp Gln Phe Ser Ala Glu
645 650 655

Arg Arg Asn Ser Ile Leu Thr Glu Thr Leu His Arg Phe Ser Leu Glu
660 665 670

Gly Asp Ala Pro Val Ser Trp Thr Glu Thr Lys Lys Gln Ser Phe Lys
675 680 685

Gln Thr Gly Glu Phe Gly Glu Lys Arg Lys Asn Ser Ile Leu Asn Pro
690 695 700

Ile Asn Ser Ile Arg Lys Phe Ser Ile Val Gln Lys Thr Pro Leu Gln
705 710 715 720

Met Asn Gly Ile Glu Glu Asp Ser Asp Glu Pro Leu Glu Arg Arg Leu
725 730 735

Ser Leu Val Pro Asp Ser Glu Gln Gly Glu Ala Ile Leu Pro Arg Ile
740 745 750

Ser Val Ile Ser Thr Gly Pro Thr Leu Gln Ala Arg Arg Arg Gln Ser
755 760 765

Val Leu Asn Leu Met Thr His Ser Val Asn Gln Gly Gln Asn Ile His
770 775 780

Arg Lys Thr Thr Ala Ser Thr Arg Lys Val Ser Leu Ala Pro Gln Ala
785 790 795 800

Asn Leu Thr Glu Leu Asp Ile Tyr Ser Arg Arg Leu Ser Gln Glu Thr
805 810 815

043901

Gly Leu Glu Ile Ser Glu Glu Ile Asn Glu Glu Asp Leu Lys Glu Cys
820 825 830

Phe Phe Asp Asp Met Glu Ser Ile Pro Ala Val Thr Thr Trp Asn Thr
835 840 845

Tyr Leu Arg Tyr Ile Thr Val His Lys Ser Leu Ile Phe Val Leu Ile
850 855 860

Trp Cys Leu Val Ile Phe Leu Ala Glu Val Ala Ala Ser Leu Val Val
865 870 875 880

Leu Trp Leu Leu Gly Asn Thr Pro Leu Gln Asp Lys Gly Asn Ser Thr
885 890 895

His Ser Arg Asn Asn Ser Tyr Ala Val Ile Ile Thr Ser Thr Ser Ser
900 905 910

Tyr Tyr Val Phe Tyr Ile Tyr Val Gly Val Ala Asp Thr Leu Leu Ala
915 920 925

Met Gly Phe Phe Arg Gly Leu Pro Leu Val His Thr Leu Ile Thr Val
930 935 940

Ser Lys Ile Leu His His Lys Met Leu His Ser Val Leu Gln Ala Pro
945 950 955 960

Met Ser Thr Leu Asn Thr Leu Lys Ala Gly Gly Ile Leu Asn Arg Phe
965 970 975

Ser Lys Asp Ile Ala Ile Leu Asp Asp Leu Leu Pro Leu Thr Ile Phe
980 985 990

Asp Phe Ile Gln Leu Leu Leu Ile Val Ile Gly Ala Ile Ala Val Val
995 1000 1005

Ala Val Leu Gln Pro Tyr Ile Phe Val Ala Thr Val Pro Val Ile
1010 1015 1020

Val Ala Phe Ile Met Leu Arg Ala Tyr Phe Leu Gln Thr Ser Gln
1025 1030 1035

Gln Leu Lys Gln Leu Glu Ser Glu Gly Arg Ser Pro Ile Phe Thr
1040 1045 1050

043901

His	Leu	Val	Thr	Ser	Leu	Lys	Gly	Leu	Trp	Thr	Leu	Arg	Ala	Phe
1055						1060					1065			
Gly	Arg	Gln	Pro	Tyr	Phe	Glu	Thr	Leu	Phe	His	Lys	Ala	Leu	Asn
1070						1075					1080			
Leu	His	Thr	Ala	Asn	Trp	Phe	Leu	Tyr	Leu	Ser	Thr	Leu	Arg	Trp
1085						1090					1095			
Phe	Gln	Met	Arg	Ile	Glu	Met	Ile	Phe	Val	Ile	Phe	Phe	Ile	Ala
1100						1105					1110			
Val	Thr	Phe	Ile	Ser	Ile	Leu	Thr	Thr	Gly	Glu	Gly	Glu	Gly	Arg
1115						1120					1125			
Val	Gly	Ile	Ile	Leu	Thr	Leu	Ala	Met	Asn	Ile	Met	Ser	Thr	Leu
1130						1135					1140			
Gln	Trp	Ala	Val	Asn	Ser	Ser	Ile	Asp	Val	Asp	Ser	Leu	Met	Arg
1145						1150					1155			
Ser	Val	Ser	Arg	Val	Phe	Lys	Phe	Ile	Asp	Met	Pro	Thr	Glu	Gly
1160						1165					1170			
Lys	Pro	Thr	Lys	Ser	Thr	Lys	Pro	Tyr	Lys	Asn	Gly	Gln	Leu	Ser
1175						1180					1185			
Lys	Val	Met	Ile	Ile	Glu	Asn	Ser	His	Val	Lys	Lys	Asp	Asp	Ile
1190						1195					1200			
Trp	Pro	Ser	Gly	Gly	Gln	Met	Thr	Val	Lys	Asp	Leu	Thr	Ala	Lys
1205						1210					1215			
Tyr	Thr	Glu	Gly	Gly	Asn	Ala	Ile	Leu	Glu	Asn	Ile	Ser	Phe	Ser
1220						1225					1230			
Ile	Ser	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Gly	Leu	Leu	Gly	Arg	Thr	Gly	Ser
1235						1240					1245			
Gly	Lys	Ser	Thr	Leu	Leu	Ser	Ala	Phe	Leu	Arg	Leu	Leu	Asn	Thr
1250						1255					1260			
Glu	Gly	Glu	Ile	Gln	Ile	Asp	Gly	Val	Ser	Trp	Asp	Ser	Ile	Thr
1265						1270					1275			

043901

Leu	Gln	Gln	Trp	Arg	Lys	Ala	Phe	Gly	Val	Ile	Pro	Gln	Lys	Val
1280						1285					1290			
Phe	Ile	Phe	Ser	Gly	Thr	Phe	Arg	Lys	Asn	Leu	Asp	Pro	Tyr	Glu
1295						1300					1305			
Gln	Trp	Ser	Asp	Gln	Glu	Ile	Trp	Lys	Val	Ala	Asp	Glu	Val	Gly
1310						1315					1320			
Leu	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Gln	Phe	Pro	Gly	Lys	Leu	Asp	Phe	Val
1325						1330					1335			
Leu	Val	Asp	Gly	Gly	Cys	Val	Leu	Ser	His	Gly	His	Lys	Gln	Leu
1340						1345					1350			
Met	Cys	Leu	Ala	Arg	Ser	Val	Leu	Ser	Lys	Ala	Lys	Ile	Leu	Leu
1355						1360					1365			
Leu	Asp	Glu	Pro	Ser	Ala	His	Leu	Asp	Pro	Val	Thr	Tyr	Gln	Ile
1370						1375					1380			
Ile	Arg	Arg	Thr	Leu	Lys	Gln	Ala	Phe	Ala	Asp	Cys	Thr	Val	Ile
1385						1390					1395			
Leu	Cys	Glu	His	Arg	Ile	Glu	Ala	Met	Leu	Glu	Cys	Gln	Gln	Phe
1400						1405					1410			
Leu	Val	Ile	Glu	Glu	Asn	Lys	Val	Arg	Gln	Tyr	Asp	Ser	Ile	Gln
1415						1420					1425			
Lys	Leu	Leu	Asn	Glu	Arg	Ser	Leu	Phe	Arg	Gln	Ala	Ile	Ser	Pro
1430						1435					1440			
Ser	Asp	Arg	Val	Lys	Leu	Phe	Pro	His	Arg	Asn	Ser	Ser	Lys	Cys
1445						1450					1455			
Lys	Ser	Lys	Pro	Gln	Ile	Ala	Ala	Leu	Lys	Glu	Glu	Thr	Glu	Glu
1460						1465					1470			
Glu	Val	Gln	Asp	Thr	Arg	Leu								
1475						1480								

<210> 3
 <211> 140
 <212> PPK
 <213> Искусственная последовательность

$\langle 220 \rangle$

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

 $\langle 400 \rangle$ 3

ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac
60

cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggauccccg ugccaagagu
120

gacucaccgu ccuugacacg
140

 $\langle 210 \rangle$ 4

<211> 105

<212> PHK

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

 $\langle 400 \rangle$ 4

cggguggcau ccugugacc ccuccccagu gccucuccug gccuggaag uugccacucc
60

agugcccacc agccuugucc uaauaaaauu aaguugcauc aagcu
105

<210> 5

<211> 105

<212> PHK

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 5

ggguggcauc ccugugaccc cuccccagug ccucuccugg ccuggaagu ugccacucca
60

gugcccacca gccuuguccu aauaaaauua aguugcauca aagcu
105

$\langle 210 \rangle$ 6

<211> 4688

<212> PHK

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 6

ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uguuuugacc uccauagaag acaccgggac
60

cgauccagcc uccgcggccc ggaacggugc auuggaacgc ggauuccccg ugccaagagu

120

gacucaccgu ccuugacacg augcaacgcu cuccucuuga aaaggccucg guggugucca
180

agcucuucuu cucguggacu agacccaucc ugagaaaggg guacagacag cgcuuggagc
240

uguccgauau cuaucaaauc ccuuccgugg acuccgcgga caaccugucc gagaagcucg
300

agagagaaug ggacagagaa cucgccucaa agaagaaccc gaagcugauu aaugcgcuua
360

ggcggugcuu uuucuggcgg uucauguucu acggcaucuu ccucuaccug ggagagguca
420

ccaaggccgu gcagccccug uugcugggac ggauuauugc cuccuacgac cccgacaaca
480

aggaagaaag aagcaucgcu aucuacuugg gcaucggucu gugccugcuu uucaucgucc
540

ggaccucuu guugcauccu gcuauuuucg gccugcauca cauuggcaug cagaugagaa
600

uugccauguu uucccugauc uacaagaaaa cucugaagcu cucgagccgc gugcuugaca
660

agauuuccau cggccagcuc gugucccugc ucuccaaca ucugaacaag uucgacgagg
720

gccucgcccu ggcccacuuc guguggaucg cccucugca aguggcgcuu cugaugggcc
780

ugaucuggga gcugcugcaa gccucggcau ucugugggcu uggauuccug aucgugcugg
840

cacuguucca ggccggacug gggcggauga ugaugaagua cagggaccag agagccggaa
900

agauuuccga acggcuggug aucacuucgg aaaugaucga aaacauccag ucagugaagg
960

ccuacugcug ggaagaggcc auggaaaaga ugauugaaaa ccuccggcaa accgagcuga
1020

agcugacccg caaggccgcu uacgugcgcu auuucacuc guccgcuuc uucuucuccg
1080

gguuucugc gguguuucuc uccgugcucc ccuacgcccu gauuaaggga aucauccua
1140

ggaagaucuu caccaccauu uccuucugua ucgugcuccg cauggccgug acccggcagu
1200

ucccaugggc cgugcagacu ugguacgacu cccugggagc cauaacaag auccaggacu
1260

uccuucaaaa gcaggaguac aagaccucg aguacaaccu gacuacuacc gaggucguga

1320

uggaaaacgu caccgccuuu ugaggaggag gauuuggcga acuguucgag aaggccaagc
1380

agaacaacaa caaccgcaag accucgaacg gugacgacuc ccucuucuuu ucaaacuua
1440

gccugcucgg gacgcccug cugaaggaca uuaacuucua gaucgaaaga ggacagcucc
1500

uggcgguuggc cggaucgacc ggagccggaa agacuucccu gcugauggug aucaugggag
1560

agcuugaacc uagcgaggga aagaucagc acuccggccg caucagcuuc uguagccagu
1620

uuuccuggau caugcccga accauuaagg aaaacaucau cuucggcgug uccuacgaug
1680

aauaccgcua ccgguccgug aucaaagccu gccagcugga agaggauuu ucaaaguucg
1740

cggagaaaga uaacaucgug cugggcgaag gggguauuac cuugucgggg ggccagcggg
1800

cuagaauuc gcuggccaga gccguguaua aggacgccga ccugauucuc cuggacuccc
1860

ccuucggaua ccuggacguc cugaccgaaa aggagauuu cgaucgugc gugugcaagc
1920

ugauggcuua caagacucgc auccucguga ccuccaaaau ggagcaccug aagaaggcag
1980

acaagauucu gauucugcau gagggguccu ccuacuuuu cggcaccuuc ucggaguugc
2040

agaacuugca gcccgacuuc ucaucgaagc ugauggguug cgacagcuuc gaccaguucu
2100

ccgccgaaag aaggaacucg auccugacgg aaaccuugca ccgcuucucu uuggaaggcg
2160

acgccccugu gucauggacc gagacuaaga agcagagcuu caagcagacc ggggaauucg
2220

gcgaaaagag gaagaacagc aucuugaacc ccauuacuc cauccgcaag uucucaaucg
2280

ugcaaaagac gccacugcag augaacggca uugaggagga cuccgacgaa ccccuugaga
2340

ggcgccuguc ccuggugccg gacagcgagc agggagaagc cauccugccu cggauuuccg
2400

ugaucuccac ugguccgacg cuccaagccc ggcggcggca guccgugcug aaccugauga
2460

cccacagcgu gaaccagggc caaaacauuc accgcaagac uaccgcaucc acccggaag

2520

ugucccuggc accucaagcg aaucuuaccg agcucgacau cuacucccg agacugucgc
2580

aggaaaccgg gcucgaaauu uccgaagaaa ucaacgagga ggaucugaaa gagugcuucu
2640

ucgacgauau ggagucgaua cccgccguga cgacuuggaa cacuuaucug cgguacauca
2700

cugugcacia gucauugauc uucgugcuga uuuggugccu ggugauuuuc cuggccgagg
2760

ucgcggccuc acugguggug cucuggcugu ugggaaacac gccucugcaa gacaaggga
2820

acuccacgca cucgagaaac aacagcuau ccgugauuau cacuuccacc uccucuauu
2880

acguguucua caucuacguc ggaguggcgg auaccugcu cgcgaugggu uucuucagag
2940

gacugccgcu gguccacacc uugaucaccg ucagcaagau ucuucaccac aagauguugc
3000

auagcgugcu gcaggcccc auguccacc ucaacacucu gaaggccgga ggcauucuga
3060

acagauucuc caaggacauc gcuauccugg acgaucuccu gccgcuuacc aucuuugacu
3120

ucauccagcu gcugcugauc gugauuggag caaucgcagu gguggcggug cugcagccuu
3180

acauuuucgu ggccacugug ccggucauug uggcguucau caugcugcgg gccuacuucc
3240

uccaaaccag ccagcagcug aagcaacugg aauccgaggg acgaucuccc aucuucacuc
3300

accuugugac gucguugaag ggacugugga ccuuccgggc uuucggacgg cagcccuacu
3360

ucgaaaccu cuuccacaag gcccugaacc uccacaccgc caauugguuc cuguaccugu
3420

ccaccugcg gugguuccag augcgcaucg agaugauuuu cgucaucuuc uucaucgcgg
3480

ucacauucau cagcauccug acuaccggag agggagaggg acgggucgga auaauccuga
3540

ccucgccau gaacauuau agcaccucg agugggcagu gaacagcucg aucgacgug
3600

acagccugau gcgaagcug agccgcgugu ucaaguucau cgacaugccu acugagggaa
3660

aaccacuaa guccacuaag ccuacaaaa auggccagcu gagcaagguc augaucaucg

3720

aaaacuccca cgugaagaag gacgauauuu ggcccuccgg aggucaaaug accgugaagg
3780

accugaccgc aaaguacacc gagggaggaa acgccauucu cgaaaacauc agcuucucca
3840

uuucgccggg acagcggguc ggccuucucg ggcggaccgg uuccgggaag ucaacucugc
3900

ugucggcuuu ccuccggcug cugaauaccg aggggggaaau ccaaauugac ggcgugucuu
3960

gggauuccau uacucugcag caguggcgga aggccuucgg cgugaucucc cagaaggugu
4020

ucaucuucuc ggguaccuuc cggaagaacc uggauccuua cgagcagugg agcgaccaag
4080

aaaucuggaa ggucgccgac gaggucggcc ugcgcuccgu gauugaacaa uuuccuggaa
4140

agcuggacuu cgugcucguc gacgggggau guguccuguc gcacggacau aagcagcuca
4200

ugugccucgc acgguccgug cucuccaagg csaagauucu gcugcuggac gaaccuucgg
4260

cccaccugga uccggucacc uaccagaucg ucaggaggac ccugaagcag gccuuugccg
4320

auugcaccgu gauucucugc gagcaccgca ucgaggccau gcuggagugc cagcaguucc
4380

uggucaucga ggagaacaag guccgccaau acgacuccau ucaaaagcuc cucaacgagc
4440

ggucgcuguu cagacaagcu auuucaccgu ccgauagagu gaagcuciuuc ccgcaucgga
4500

acagcucaaa gugcaaaucg aagccgcaga ucgcagccuu gaaggaagag acugaggaag
4560

aggugcagga caccgggcuu uaacgggugg caucccugug accccucccc agugccucuc
4620

cuggccsugg aaguugccac uccagugccc accagccuug uccuaauaaa auuaaguugc
4680

aucaagcu
4688

<210> 7

<211> 4688

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 7

ggacagaucg ccuggagacg ccauccacgc uuuuuugacc uccaugaag acaccgggac
60

cgauccagcc uccgcggccg ggaacggugc auuggaacgc ggaucccccg ugccaagagu
120

gacucaccgu ccuugacacg augcaacgcu cuccucuuga aaaggccucg guggugucca
180

agcucuucuu cucguggacu agaccsauc uagaaaaggg guacagacag cgcuuggagc
240

uguccgaauu cuaucaaauc ccuuccgugg acuccgcgga caaccugucc gagaagcucg
300

agagagaaug ggacagagaa cucgccucaa agaagaaccc gaagcugauu aaugcgcuua
360

ggcggugcuu uuucuggcgg uucauguucu acggcaucuu ccucuaccug ggagagguca
420

ccaaggccgu gcagccccug uugcugggac ggaauauugc cuccuacgac cccgacaaca
480

aggaagaaag aagcaucgcu aucuacuugg gcaucggucu gugccugcuu uucaucgucc
540

ggaccsucu uuugcauccu gcuauuuucg gccugcauca cauuggcaug cagaugagaa
600

uugccauguu uucccugauc uacaagaaaa cucugaagcu cucgagccgc gugcuugaca
660

agaauuccau cggccagcuc gugucccugc ucuccaaca ucuagaacaag uucgacgagg
720

gccucgcccu gggccacuuc guguggaucg cccsucugca aguggcgcuu cugaugggcc
780

ugaucuggga gcugcugcaa gccucggcau ucugugggcu uggauuccug aucgugcugg
840

sacuguucca ggccggacug gggcggauga ugaugaagua cagggaccag agagccggaa
900

agaauuccga acggcuggug aucacuucg aaaugaucga aaacauccag ucagugaagg
960

ccuacugcug ggaagaggcc auggaaaaga ugaauaaaa cuccggcaa accgagcuga
1020

agcugacccg caaggccgcu uacgugcgcu auuuaacuc guccgcuuuc uucuucuccg
1080

gguuucucgu gguguuucuc uccgugcucc ccuacgccc gauuaaggga aucauccuca
1140

ggaagaucuu caccaccauu uccuucugua ucgugcuccg cauggccgug acccggcagu
1200

ucccaugggc cgugcagacu ugguacgacu ccuggggagc cauaacaag auccaggacu
1260

uccuucaaaa gcaggaguac aagaccucg aguacaaccu gacuacuacc gaggucguga
1320

uggaaaacgu caccgccuuu ugggaggagg gauuuggcga acuguucgag aaggccaagc
1380

agaacaaca caaccgcaag accucgaacg gugacgacuc ccucuucuuu ucaaacuua
1440

gccugcucgg gacgcccug cugaaggaca uuaacuucua gaucgaaaga ggacagcucc
1500

uggcgguggc cggaucgacc ggagccggaa agacuuccu gcugauggug aucaugggag
1560

agcuugaacc uagcgaggga aagaucagc acuccggccg caucagcuuc uguagccagu
1620

uuuccuggau caugcccga accauuaagg aaaacaucau cuucggcgug uccuacgaug
1680

aauaccgcua ccgguccgug aucaaagccu gccagcugga agaggauuu ucaaaguucg
1740

cggagaaaga uaacaucgug cugggcgaag gggguauuac cuugucgggg ggccagcggg
1800

cuagaaucuc gcuggccaga gccguguaua aggacgccga ccuguaucuc cuggacucuc
1860

ccuucggaua ccuggacguc cugaccgaaa aggagaucuu cgaucgugc gugugcaagc
1920

ugauggcuua caagacucg auccucguga ccuccaaaau ggagcaccug aagaaggcag
1980

acaagauucu gauucugcau gagggguccu ccuacuuuu cggcacuuc ucggaguugc
2040

agaacuugca gcccgacuuc ucaucgaagc ugauggguug cgacagcuuc gaccaguucu
2100

ccgccgaaag aaggaacucg auccugacgg aaaccuugca ccgcuucucu uuggaaggcg
2160

acgccccugu gucauggacc gagacuaaga agcagagcuu caagcagacc ggggaauucg
2220

gcgaaaagag gaagaacagc aucuugaacc ccauaaacuc cauccgcaag uucucaaucg
2280

ugcaaaagac gccacugcag augaacggca uugaggagga cuccgacgaa ccccuugaga
2340

ggcgccuguc ccuggugccg gacagcgagc agggagaagc cauccugccu cggauuuccg
2400

ugaucuccac ugguccgacg cuccaagccc ggcggcgga guccgugcug aaccugauga
2460

cccacagcgu gaaccagggc caaaacauuc accgcaagac uaccgcaucc acccggaag
2520

ugucccuggc accucaagcg aaucuuaccg agcucgacau cuacucccg agacugucgc
2580

aggaaaccgg gcucgaaau uccgaagaaa ucaacgagga ggaucugaaa gagugcuucu
2640

ucgacgauau ggagucgaua cccgccguga cgacuuggaa cacuuauucg cgguacauca
2700

cugugcaciaa gucauugauc uucgugcuga uuuggugccu ggugauuuuc cuggccgagg
2760

ucgcggccuc acugguggug cucuggcugu ugggaaacac gccucugcaa gacaaggga
2820

acuccacgca cucgagaaac aacagcuau ccgugauuau cacuuccacc uccucuauu
2880

acguguucua caucuacguc ggaguggcgg auaccugcu cgcgaugggu uucuucagag
2940

gacugccgcu gguccacacc uugaucaccg ucagcaagau ucuucaccac aagauguugc
3000

auagcgugcu gcaggcccc auguccacc ucaacacucu gaaggccgga ggcauucuga
3060

acagauucuc caaggacauc gcuauccugg acgaucuccu gccgcuuacc aucuuugacu
3120

ucauccagcu gcugcugauc gugauuggag caaucgcagu gguggcggu cugcagccuu
3180

acauuuucgu ggccacugug ccggucauug uggcguucau caugcugcgg gccuacuucc
3240

uccaaaccag ccagcagcug aagcaacugg aauccgagg acgaucuccc aucuucacuc
3300

accuugugac gucguugaag ggacugugga ccuuccggg uuucggacgg cagcccuacu
3360

ucgaaacccu cuuccacaag gcccuagaacc uccacaccgc caauugguuc cuguaccugu
3420

ccaccucgcg gugguuccag augcgcaucg agaугauuuu cgucaucuuc uucaucgcgg
3480

ucacauucau cagcauccug acuaccggag agggagaggg acgggucgga auaauccuga
3540

cccucgccau gaacauuaug agcaccucgc agugggcagu gaacagcucg aucgacgugg
3600

acagccugau gcgaagcguc agccgcgugu ucaaguucan cgacaugccu acugagggaa
3660

aaccacuaa guccacuaag ccuacaaaa auggccagcu gagcaagguc augaucaucg
3720

aaaacuccca cgugaagaag gacgauuuu ggcccuccgg aggucaaaug accgugaagg
3780

accugaccgc aaaguacacc gagggaggaa acgccauucu cgaaaacauc agcuucucca
3840

uuucgccggg acagcggguc ggccuucucg ggcggaccgg uuccgggaag ucaacucugc
3900

ugucggcuuu ccuccggcug cugaauaccg aggggggaaau ccaaauugac ggcgugucuu
3960

gggauuccau uacucugcag caguggcgga aggccuucgg cgugaucucc cagaaggugu
4020

ucaucuucuc gguuaccuuc cggaagaacc uggauccuua cgagcagugg agcgaccaag
4080

aaaucuggaa ggucgccgac gaggucggcc ugcgucuccgu gauugaacaa uuuccuggaa
4140

agcuggacuu cgugcucguc gacgggggau guguccuguc gcacggacau aagcagcuca
4200

ugugccucgc acgguccgug cucuccaagg ccaagauucu gcugcuggac gaaccuucgg
4260

cccaccugga uccggucacc uaccagauca ucaggaggac ccugaagcag gccuuugccg
4320

auugcaccgu gauucucugc gagcaccgca ucgaggccau gcuggagugc cagcaguucc
4380

uggucaucga ggagaacaag guccgccaau acgacuccau ucaaaagcuc cucaacgagc
4440

ggucgcuguu cagacaagcu auuucaccgu ccgauagagu gaagcucuuc ccgcaucgga
4500

acagcucaaa gugcaaaucg aagccgcaga ucgcagccuu gaaggaagag acugaggaag
4560

aggugcagga caccgcggcu uaaggguagg aucccuguga cccuucccca gugccucucc
4620

uggcccugga aguugccacu ccagugccca ccagccuugu ccuaauaaaa uuaaguugca
4680

ucaaaagcu
4688

<210> 8
 <211> 4443
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Искусственно синтезированный олигонуклеотид

 <400> 8
 atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
 60

 agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
 120

 ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
 180

 ctggcgagca aaaaaaaccc caagcttata aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
 240

 ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
 300

 cttcttggcc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
 360

 atttatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcacgtcc gcacccttct gctgcacct
 420

 gccatTTTTg gccttcacca catcgcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
 480

 tacaaaaaga ccttgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
 540

 gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggccacttc
 600

 gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
 660

 gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
 720

 ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgctg
 780

 atcaccagtg aaatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
 840

 atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
 900

 tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
 960

 tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
 1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgtc acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtacgatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggtccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttgagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatttt tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agaccctcca ccgcttctcc cttgaggagg atgccccagt ttcttggaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcca
2220

gattcagaac aggggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac aggccccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga cccattcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gctggaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgccttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctgggtgcct ggttattttc ctcgctgagg tggcggccag tcttggtgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaagggca atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcacat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtagattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctggttccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtggga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaataaggagagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaaggtg atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaaggtggaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattctctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa ttctctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgtgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgtccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaattctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctga cccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctcccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 9

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 9

atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtctgatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaaccc caagcttata aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttggcc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcatcgctc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatTTTTg gccttcacca catcggcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccttgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatttcaga gcgacttgctg
780

atcaccagtg aatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attatTTTtac gaaagatctt caccaccatc
1020

agTTTTtgca tcgttctcag gatggccgtc acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tgggtacgatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat

1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggctccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatgggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttgagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ctttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatttt tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agaccctcca ccgcttctcc cttgaggagg atgccccagt ttcttggaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcc
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac aggccccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga cccattcagt gaaccagggc

2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gctggaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgccttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa ggcctcata
2580

tttgtcctca tctgggtgcct gggtattttc ctgcgtgagg tggcggccag tcttggtgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaagggca atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcacat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacacctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtgattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactgggtt ctttacctga gcacactccg ctgggtccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtggga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggcccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa

3540

ccttataaga atggacagct gagcaaggtg atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaaggtggaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattctctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gctgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcaccttga cccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatcga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctcccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 10

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 10

atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
 60
 agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
 120
 ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
 180
 ctggcgagca aaaaaaaccc caagcttata aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
 240
 ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
 300
 cttcttggcc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
 360
 atttatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcacgtcc gcacccttct gctgcaccct
 420
 gccatTTTTg gccttcacca catcggcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
 480
 tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
 540
 gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
 600
 gtgtggattg cacctctgca ggtggcctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
 660
 gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
 720
 ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgct
 780
 atcaccagtg aatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
 840
 atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
 900
 tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
 960
 tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
 1020
 agtttttgca tcgttctcag gatggccgct acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
 1080
 tgggtacgatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
 1140
 aaaactttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
 1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggctccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttgagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttgagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc cttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatttt tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agaccctcca ccgcttctcc cttgaggagg atgccccagt ttcttgga
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcca
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac aggccccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga cccattcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gcttgaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gaggcttctt ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctgggtgcct ggttatcttc ctgctgagg tggcggccag tcttggtgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaaggga atagtacaca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcacat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacccca acagattttc taaagatatt
2940

gtatccctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtgattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactgggtt ctttacctga gcacactccg ctgggtccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtggga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaagggt atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaaggtggaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattctctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gctgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcaccttga cccagtgcac
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctcccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgcct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 11
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 11
atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaaccc caagcttata aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttgGCC gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcacgtcc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatTTTTg gccttcacca catcgcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggcctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctTTTTg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgctg
780

atcaccagtg aatgattga aaatatcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgct acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtagatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggctccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatgggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttggagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatfff tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agaccctcca ccgcttctcc cttgagggag atgccccagt ttcttggaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcc
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac aggccccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga ccatttcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gctggaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctgggtgcct gggtatatttc ctcgctgagg tggcggccag tcttggtgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaagggca atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcaccat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcatacctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtagattg ttgcctttat tatgtcaga gcttaacttc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctggttccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtgga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccggtgt ttaaattcat tgatatgcca actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaaggtg atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattcttctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgtgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctcga cccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctcccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 12
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 12
atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaaccc caagcttatc aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg

240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttggcc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcacgtcc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatTTTTg gccttcacca catcggcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgctg
780

atcaccagtg aatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgct acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtagcatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggctccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga

1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttgaggatg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttgagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatfff tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agaccctcca ccgcttctcc cttgagggag atgccccagt ttcttggaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc ctattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcc
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgcc cggatcagcg tcatttccac agggcccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga ccattcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gcttgaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgccttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

ccgcgggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctggtgcct ggttattttc ctgcgtgagg tggcggccag tcttgttgtg

2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaagggca atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcaccat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacccctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatccctgg atgatctcct ccccttgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtagattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gcctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctgggtccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtggga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaagggt atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag

3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattcttctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gctgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctga cccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctcccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgcct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 13

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 13

atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaacc caagcttatc aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttggcc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcacgtcc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatttttg gccttcacca catcggcatg caaatgagaa ttgccatggt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatttcaga gcgacttggt
780

atcaccagtg aaatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgtc acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtagcatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggtccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttggagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatddd tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattd agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agacctcca ccgcttctcc cttgagggag atgccccagt ttcttggaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcca
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac agggcccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga cccattcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gctggaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgttctt ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctggtgcct ggttattttc ctcgctgagg tggcgggcag tcttgttgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaagggca atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcaccat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcatcctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtgattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gcctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactcgg ctggttccag
3300

atgoggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtgga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcca actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaagggt atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcatcttctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaaca tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgtgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctcga ccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatcga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctcccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 14
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 14
atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtctgatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaacc caagcttacc aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttgcc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcatcgctc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatttttg gccttcacca catcgcatg caaatgagaa ttgccatggt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgtg
780

atcaccagtg aaatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgct acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtacgatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggctccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtccgct
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttggagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatfff tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agacctcca ccgcttctcc cttgagggag atgccccagt ttcttggaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcca
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac aggccccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga ccatttcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gcttgaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgcttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctggtgctt ggttatffff ctgctgagg tggcggccag tcttgttgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaagggca atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcaccat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacacctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtgattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctgggtccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg caggggtgga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaag
3540

ccttataaga atggacagct gagcaagggtg atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcatcttctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgctgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctcga cccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatcga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctccccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 15
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 15
atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaaccc caagcttatc aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttggcc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcatcgctc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatttttg gccttcacca catcggcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtggttagata aaatatccat tggtcagctg

540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgtg
780

atcaccagtg aaatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgct acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtacgatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggtccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttgagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg

1740

ctgactgaaa aagaaatddd tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agacctcca ccgcttctcc cttgaggagg atgccccagt ttcttgaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc ctattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcc
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac agggcccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga ccattcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gcttgaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgccttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa ggcctcata
2580

tttgtcctca tctggtgcct ggttatcttc ctgcgtgagg tggcgccag tcttgttgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaaggga atagtacaca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcacat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacccca acagattttc taaagatatt

2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgatgattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctgggtccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtggga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgctt actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaagggtg atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agctttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattctctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcatg
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgtgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctcga cccagtgacc

4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatcga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctccccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcgctg
4440

tga
4443

<210> 16

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 16

atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaacc caagcttatc aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttgcc gcacatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcacgtcc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatttttg gccttcacca catcggcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
 660
 gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
 720
 ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgctg
 780
 atcaccagtg aaatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
 840
 atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
 900
 tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
 960
 tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
 1020
 agtttttgca tcgttctcag gatggccgctc acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
 1080
 tggtagcatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
 1140
 aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
 1200
 tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
 1260
 acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
 1320
 ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggtccact
 1380
 ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
 1440
 aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
 1500
 accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtccgtc
 1560
 atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
 1620
 cttggagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
 1680
 gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
 1740
 ctgactgaaa aagaaatttt tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
 1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agacctcca ccgcttctcc cttgagggag atgccccagt ttcttgga
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcc
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttcac agggcccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga ccattcagt gaaccagggc
2340

caaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctgga ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggtctctcc aggaaacagg gctggaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaa gagtgcttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa ggcctcata
2580

tttgtcctca tctggtgcct ggttattttc ctgctgagg tggcgccag tcttgtgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaaggga atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcacat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcacc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgatc
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtgattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag agtctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctgggttcag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg cagggtgga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaagggt atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agctttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattctctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgtgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgtccggt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttgat gagcccagtg ctcacctcga ccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatcga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctccccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 17

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 17

atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agaccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgctcgagt tgtctgatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaacc caagcttatt aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttgccc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcacgtcc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatttttg gccttcacca catcggcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa ttgatgaag gcttggcgct ggccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatttcaga gcgacttgctg
780

atcaccagtg aaatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgctc acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtacgatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggtccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttgagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatttt tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agaccctcca ccgcttctcc cttgagggag atgccccagt ttcttgga
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc ctattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcc
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgccc cggatcagcg tcatttccac aggccccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagggtttta aatctcatga ccatttcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggtctctcc aggaaacagg gctggaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagggttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatgga cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctggtgcct ggttattttc ctgctgagg tggcgccag tcttgtgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaaggga atagtacaca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gcctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcacat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgatc
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtaggtg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg cggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctgggttccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg caggggtgga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaagggtg atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agctttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaacctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcattctctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggttgcagat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgtgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctcga ccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctcccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 18
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Искусственно синтезированный олигонуклеотид

<400> 18
atgcagagaa gccccctgga gaaggcctct gtggtgagca agctgttctt cagctggacc
60

agacccatcc tgagaaaggg ctacagacag agactggagc tgtctgacat ctaccagatc
120

ccctctgtgg actctgccga caacctgtct gagaagctgg agagagagtg ggacagagag
180

ctggccagca agaagaacct caagctgac aatgccctga gaagatgctt cttctggaga
240

ttcatgttct atggcatctt cctgtacctg ggagaggtga ccaaggccgt gcagcccctg
300

ctgctgggca ggatcattgc cagctatgac cctgacaaca aggaggagag aagcattgcc
360

atctacctgg gcattggcct gtgcctgctg ttcatgtga gaacctgct gctgcaccct
420

gccatctttg gcctgcacca cattggcatg cagatgagaa ttgccatgtt cagcctgac
480

tacaagaaga ccctgaagct gagcagcaga gtgctggaca agatcagcat tggccagctg
540

gtgagcctgc tgagcaacaa cctgaacaag tttgatgagg gcctggccct ggcccacttt
600

gtgtggattg cccccctgca ggtggccctg ctgatgggcc tgatctggga gctgctgcag
660

gcctctgcct tctgtggcct gggcttctg attgtgctgg ccctgttcca ggccggcctg
720

ggcagaatga tgatgaagta cagagaccag agagccggca agatctctga gagactggtg
780

atcacctctg agatgattga gaacatccag tctgtgaagg cctactgctg ggaggaggcc

840

atggagaaga tgattgagaa cctgagacag acagagctga agctgaccag gaaggccgcc
900

tatgtgagat acttcaacag ctctgccttc ttcttctctg gcttctttgt ggtgttcctg
960

tctgtgctgc cctatgccct gatcaagggc atcatcctga ggaagatctt caccaccatc
1020

agcttctgca ttgtgctgag gatggccgtg accaggcagt tcccctgggc cgtgcagacc
1080

tggatatgaca gcctgggggc catcaacaag atccaggact tcctgcagaa gcaggagtac
1140

aagaccctgg agtacaacct gaccaccaca gaggtggtga tggagaatgt gacagccttc
1200

tgggaggagg gctttggaga gctgtttgag aaggccaagc agaacaacaa caacagaaag
1260

accagcaatg gagatgacag cctgttcttc agcaacttca gcctgctggg caccctgtg
1320

ctgaaggaca tcaacttcaa gattgagagg ggccagctgc tggccgtggc cggcagcaca
1380

ggagccggca agaccagcct gctgatggtg atcatgggag agctggagcc ctctgagggc
1440

aagatcaagc actctggcag aatcagcttc tgcagccagt tcagctggat catgcctggc
1500

accatcaagg agaacatcat ctttgggggtg agctatgatg agtacaggta cagatctgtg
1560

atcaaggcct gccagctgga ggaggacatc tccaagtttg ccgagaagga caacattgtg
1620

ctggggggagg gaggcatac cctgtctggg ggccagagag ccagaatcag cctggccaga
1680

gccgtgtaca aggatgccga cctgtacctg ctggacagcc ctttggcta cctggatgtg
1740

ctgacagaga aggagatctt tgagagctgt gtgtgcaagc tgatggccaa caagaccagg
1800

atcctggtga ccagcaagat ggagcacctg aagaaggccg acaagatcct gatcctgcat
1860

gagggcagca gctacttcta tggcaccttc tctgagctgc agaacctgca gcctgacttc
1920

agcagcaagc tgatgggctg tgacagcttt gaccagttct ctgctgagag aagaacagc
1980

atcctgacag agaccctgca cagggttcagc ctggaggggg atgccctgt gagctggaca

2040

gagaccaaga agcagagctt caagcagaca ggagagtttg gggagaagag gaagaacagc
2100

atcctgaacc ccatcaacag catcaggaag ttcagcattg tgcagaagac cccctgcag
2160

atgaatggca ttgaggagga ctctgatgag cccctggaga gaagactgag cctggtgcc
2220

gactctgagc agggagaggc catcctgccc aggatctctg tgatcagcac aggccccacc
2280

ctgcaggcca gaagaagaca gtctgtgctg aacctgatga cccactctgt gaaccagggc
2340

cagaatatcc acagaaagac cacagccagc accagaaagg tgagcctggc cccccaggcc
2400

aacctgacag agctggacat ctacagcaga aggctgagcc aggagacagg cctggagatc
2460

tctgaggaga tcaatgagga ggacctgaag gagtgccttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cctgccgtga ccacctggaa cacctacctg agatacatca cagtgcacaa gagcctgatc
2580

tttgtgctga tctggtgcct ggtgatcttc ctggccgagg tggccgccag cctggtggtg
2640

ctgtggctgc tgggcaacac cccctgcag gacaaggga acagcaccca cagcagaaac
2700

aacagctatg ctgtgatcat caccagcacc agcagctact atgtgttcta catctatgtg
2760

ggagtggctg acaccctgct ggccatgggc ttcttcagag gcctgcccct ggtgcacacc
2820

ctgatcacag tgagcaagat cctgcaccac aagatgctgc actctgtgct gcaggcccc
2880

atgagcacc tgaacaccct gaaggctgga ggcacctga acagattcag caaggacatt
2940

gccatcctgg atgacctgct gccctgacc atctttgact tcatccagct gctgctgatt
3000

gtgattggag ccattgccgt ggtggccgtg ctgcagccct acatctttgt ggccacagtg
3060

cctgtgattg tggccttcat catgctgagg gcctacttcc tgagaccag ccagcagctg
3120

aagcagctgg agtctgaggg cagaagcccc atcttcaccc acctggtgac cagcctgaag
3180

ggcctgtgga ccctgagggc ctttggcaga cagccctact ttgagaccct gttccacaag

3240

gccctgaacc tgcacacagc caactggttc ctgtacctga gcaccctgag atggttccag
3300

atgaggattg agatgatctt tgtgatcttc ttcattgccg tgaccttcat cagcatcctg
3360

accacagggg agggcgaggg cagagtgggc atcatcctga ccctggccat gaacatcatg
3420

agcaccctgc agtgggcccgt gaacagcagc attgatgtgg acagcctgat gagatctgtg
3480

agcagagtgt tcaagttcat tgacatgccc acagagggca agcccaccaa gagcaccaag
3540

ccctacaaga atggccagct gagcaagggtg atgatcattg agaacagcca tgtgaagaag
3600

gatgacatct ggccctctgg aggccagatg acagtgaagg acctgacagc caagtacaca
3660

gaggggggca atgccatcct ggagaacatc agcttcagca tcagccctgg ccagaggggtg
3720

ggcctgctgg gcagaacagg ctctggcaag agcaccctgc tgtctgcctt cctgaggctg
3780

ctgaacacag agggagagat ccagattgat ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagga aggccttttg ggtgatcccc cagaagggtg tcattcttctc tggcaccttc
3900

aggaagaacc tggacccta tgagcagtgg tctgaccagg agatctggaa ggtggccgat
3960

gaggtgggccc tgagatctgt gattgagcag ttccctggca agctggactt tgtgctggtg
4020

gatggaggct gtgtgctgag ccatggccac aagcagctga tgtgcctggc cagatctgtg
4080

ctgagcaagg ccaagatcct gctgctggat gagccctctg cccacctgga ccctgtgacc
4140

taccagatca tcagaagaac cctgaagcag gcctttgccg actgcacagt gatcctgtgt
4200

gagcacagaa ttgaggccat gctggagtgc cagcagttcc tggtgattga ggagaacaag
4260

gtgaggcagt atgacagcat ccagaagctg ctgaatgaga gaagcctgtt cagacaggcc
4320

atcagcccct ctgacagagt gaagctgttc cccacagga acagcagcaa gtgcaagagc
4380

aagccccaga ttgccgccct gaaggaggag acagaggagg aggtgcagga caccagactg

4440

tga
4443

<210> 19

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 19

atgcagagga gccccctgga gaaggccagc gtggtgagca agctgttctt cagctggacc
60aggcccatcc tgaggaaggg ctacaggcag aggctggagc tgagcgacat ctaccagatc
120cccagcgtgg acagcgccga caacctgagc gagaagctgg agagggagtg ggacagggag
180ctggccagca agaagaacct caagctgac aacgccctga ggaggtgctt cttctggagg
240ttcatgttct acggcatctt cctgtacctg ggcgaggtga ccaaggccgt gcagcccctg
300ctgctgggca ggatcatcgc cagctacgac cccgacaaca aggaggagag gagcatcgcc
360atctacctgg gcatcggcct gtgcctgctg ttcatcgtga ggaccctgct gctgcacccc
420gccatcttcg gcctgcacca catcggcatg cagatgagga tcgccatgtt cagcctgac
480tacaagaaga ccctgaagct gagcagcagg gtgctggaca agatcagcat cggccagctg
540gtgagcctgc tgagcaacaa cctgaacaag ttcgacgagg gcctggccct ggcccacttc
600gtgtggatcg cccccctgca ggtggccctg ctgatgggcc tgatctggga gctgctgcag
660gccagcgct tctgcggcct gggcttcctg atcgtgctgg ccctgttcca ggccggcctg
720ggcaggatga tgatgaagta cagggaccag agggccggca agatcagcga gaggctggtg
780atcaccagcg agatgatcga gaacatccag agcgtgaagg cctactgctg ggaggaggcc
840atggagaaga tgatcgagaa cctgaggcag accgagctga agctgaccag gaaggccgcc
900

tacgtgaggt acttcaacag cagcgccttc ttcttcagcg gcttcttcgt ggtgttcctg
960

agcgtgctgc cctacgcctt gatcaagggc atcatcctga ggaagatctt caccaccatc
1020

agcttctgca tcgtgctgag gatggccgtg accaggcagt tcccctgggc cgtgcagacc
1080

tggtacgaca gcctggggcg catcaacaag atccaggact tcctgcagaa gcaggagtag
1140

aagaccctgg agtacaacct gaccaccacc gaggtggtga tggagaacgt gaccgccttc
1200

tgggaggagg gcttcggcga gctgttcgag aaggccaagc agaacaacaa caacaggaag
1260

accagcaacg gcgacgacag cctgttcttc agcaacttca gcctgctggg ccccccgctg
1320

ctgaaggaca tcaacttcaa gatcgagagg ggccagctgc tggccgtggc cggcagcacc
1380

ggcgccggca agaccagcct gctgatggtg atcatgggcg agctggagcc cagcgagggc
1440

aagatcaagc acagcggcag gatcagcttc tgcagccagt tcagctggat catgcccggc
1500

accatcaagg agaacatcat cttcggcgtg agctacgacg agtacaggta caggagcgtg
1560

atcaaggcct gccagctgga ggaggacatc agcaagttcg ccgagaagga caacatcgtg
1620

ctgggcgagg gcggcatcac cctgagcggc ggccagaggg ccaggatcag cctggccagg
1680

gccgtgtaca aggacgccga cctgtacctg ctggacagcc cttcggcta cctggacgtg
1740

ctgaccgaga aggagatctt cgagagctgc gtgtgcaagc tgatggccaa caagaccagg
1800

atcctggtga ccagcaagat ggagcacctg aagaaggccg acaagatcct gatcctgcac
1860

gagggcagca gctacttcta cggcaccttc agcgagctgc agaacctgca gcccgacttc
1920

agcagcaagc tgatgggctg cgacagcttc gaccagttca gcgccgagag gaggaacagc
1980

atcctgaccg agaccctgca caggttcagc ctggagggcg acgccccgt gagctggacc
2040

gagaccaaga agcagagctt caagcagacc ggcgagttcg gcgagaagag gaagaacagc
2100

atcctgaacc ccatcaacag catcaggaag ttcagcatcg tgcagaagac ccccctgcag
2160

atgaacggca tcgaggagga cagcgacgag cccttggaaga ggaggctgag cctgggtgccc
2220

gacagcgagc agggcgaggc catcctgccc aggatcagcg tgatcagcac cggccccacc
2280

ctgcaggcca ggaggaggca gagcgtgctg aacctgatga cccacagcgt gaaccagggc
2340

cagaacatcc acaggaagac caccgccagc accaggaagg tgagcctggc cccccaggcc
2400

aaactgaccg agctggacat ctacagcagg aggctgagcc aggagaccgg cctggagatc
2460

agcgaggaga tcaacgagga ggacctgaag gagtgttct tgcagacat ggagagcatc
2520

cccgccgtga ccacctggaa cacctacctg aggtacatca ccgtgcacaa gagcctgatc
2580

ttcgtgctga tctgggtgcct ggtgatcttc ctggccgagg tggccgccag cctgggtggtg
2640

ctgtggctgc tgggcaacac ccccctgcag gacaaggga acagcaccca cagcaggaac
2700

aacagctacg ccgtgatcat caccagcacc agcagctact acgtgttcta catctacgtg
2760

ggcgtggccg acaccctgct ggccatgggc ttcttcaggg gcctgcccct ggtgcacacc
2820

ctgatcaccg tgagcaagat cctgcaccac aagatgctgc acagcgtgct gcaggcccc
2880

atgagcacc tgaacaccct gaaggccggc ggcacacctga acaggttcag caaggacatc
2940

gccatcctgg acgacctgct gccctgacc atcttcgact tcatccagct gctgctgatc
3000

gtgatcggcg ccatcgccgt ggtggccgtg ctgcagccct acatcttcgt ggccaccgtg
3060

cccgatgatc tggccttcac catgctgagg gcctacttcc tgacagaccag ccagcagctg
3120

aagcagctgg agagcgaggg caggagcccc atcttcaccc acctggtgac cagcctgaag
3180

ggcctgtgga ccctgagggc cttcggcagg cagccctact tcgagaccct gttccacaag
3240

gccctgaacc tgcacaccgc caactgggtc ctgtacctga gcaccctgag gtgggttcag
3300

atgaggatcg agatgatctt cgtgatcttc ttcacgccc tgaccttcat cagcatcctg
3360

accaccggcg agggcgaggg caggggtggc atcatcctga ccctggccat gaacatcatg
3420

agcaccctgc agtgggccgt gaacagcagc atcgacgtgg acagcctgat gaggagcgtg
3480

agcaggggtg tcaagttcat cgacatgccc accgagggca agcccaccaa gagcaccaag
3540

ccctacaaga acggccagct gagcaagggtg atgatcatcg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gacgacatct ggcccagcgg cggccagatg accgtgaagg acctgaccgc caagtacacc
3660

gagggcggca acgccatcct ggagaacatc agcttcagca tcagccccgg ccagaggggtg
3720

ggcctgctgg gcaggaccgg cagcggcaag agcaccctgc tgagcgcctt cctgaggctg
3780

ctgaacaccg agggcgagat ccagatcgac ggcgtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagga aggccttcgg cgtgatcccc cagaagggtg tcattctcag cggcaccttc
3900

aggaagaacc tggacccta cgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggtggccgac
3960

gaggtgggccc tgaggagcgt gatcgagcag tccccggca agctggactt cgtgctggtg
4020

gacggcggct gctgctgag ccacggccac aagcagctga tgtgcctggc caggagcgtg
4080

ctgagcaagg ccaagatcct gctgctggac gagcccagcg cccacctgga ccccgtagcc
4140

taccagatca tcaggaggac cctgaagcag gccttcgccg actgcaccgt gatcctgtgc
4200

gagcacagga tcgaggccat gctggagtgc cagcagttcc tggatgatcga ggagaacaag
4260

gtgaggcagt acgacagcat ccagaagctg ctgaacgaga ggagcctgtt caggcaggcc
4320

atcagcccca gcgacagggt gaagctgttc cccacagga acagcagcaa gtgcaagagc
4380

aagccccaga tcgccgccct gaaggaggag accgaggagg aggtgcagga caccaggctg
4440

tga
4443

<210> 20
 <211> 4443
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 20
 atgcagagat cccctctgga gaaggcctca gtggtgtcca agcttttctt ctccctggacc
 60
 aggcccatTTt taagaaaggg ctacaggcag agacttgagc tgtctgacat ctatcagatc
 120
 ccttctgtgg attctgctga caatcttagt gaaaaattgg aaaggagtg ggacagagag
 180
 ctggcaagta aaaagaaccc caagctgatt aatgccctga ggcgctgctt tttttggaga
 240
 ttcatgttct atggcatatt cctctacctt ggagaagtaa ccaaagctgt acagcctctc
 300
 ctccctggca gaatcattgc ctccatgat cctgataaca aggaggagag aagcatagcc
 360
 atctacctgg gcattgggct gtgcctcttg tttattgtga ggacccttct cttgcacct
 420
 gccatctttg gccttcatca cattggcatg caaatgagaa tagcaatgtt tagtcttatt
 480
 tacaaaaaaaa cattaaaact ctcttccagg gtgttggaca agatcagtat tggacaactg
 540
 gtcagcctgc tgagcaacaa cctgaacaag tttgatgaag gactggccct ggcccacttt
 600
 gtctggattg ccccccttca ggtggctctt ttgatgggcc tgatctggga actcctgcag
 660
 gcctctgcct tctgtgggtt aggcttcctg atagtgctag ctctctttca ggcaggggtg
 720
 ggtagaatga tgatgaagta cagagaccag agggctggga agatatctga gaggctggtc
 780
 attacttctg aaatgataga aaacatccag tctgttaaag ctactgctg ggaggaggct
 840
 atggaaaaga tgattgagaa cttgaggcaa acagagctca agctgactag gaaggcagcc
 900
 tatgtcaggt atttcaacag cagtgccttc ttcttctcag gctttttcgt ggtcttcttg
 960
 agtgttctgc cctatgccct catcaagggg ataattttga gaaagatttt caccactatt
 1020

tccttttgca ttgtcctgag gatggctgtc accaggcaat tcccctgggc tgtgcagaca
1080

tggtatgact ctctgggggc catcaacaaa atccaagatt tcctgcagaa gcaggagtac
1140

aagaccctgg aatacaacct caccaccaca gaagttgtga tggagaatgt gactgcattc
1200

tgggaggaag gatttgggga gctgtttgag aaagcaaac aaaacaataa taacaggaaa
1260

accagcaatg gagatgactc cctgttcttt tccaacttct ctttgttggg caccctgtc
1320

ctgaaagata taaactttaa aattgaaaga gggcagctgt tggcagttgc tggctccaca
1380

ggagctggaa aaacttcact actgatggtg atcatggggg agttagaacc ctctgaaggg
1440

aaaataaaac attctgggag gattagtctc tgcagccagt tcagctggat catgcctggg
1500

accattaaag aaaatattat atttggagtg agctatgatg aatatagata taggagtgtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaagacatc agcaaatttg cagagaaaga caacattgtt
1620

ctgggtgaag gtggcatcac cctgtcagga gggcaaaggg ccaggatcag cttggccaga
1680

gcagtctata aagatgctga tctgtacctc ctggatagcc cttttggcta tctggatgtt
1740

ttgacagaga aggaaatctt tgagtcctgt gtctgcaagt taatggcaaa taaaacaagg
1800

atacttgtga cctcaaaaat ggaacacctg aagaaggctg acaaaattct gatcctgcat
1860

gagggcagca gctactttta tggaacattt tctgaactgc agaatttgca accagacttt
1920

tcatcaaagc tcatgggatg tgacagtttt gatcagtttt ctgcagaaag gagaaactcc
1980

atcttgactg agaccctgca caggttcagt ctggaggggg atgccccagt gagttggact
2040

gagacaaaga aacagagctt caagcagact ggagagtttg gagaaaagag gaaaaactca
2100

attctcaatc ccatcaatag catcaggaag ttcagcatag ttcagaagac tcctttgcag
2160

atgaatggga ttgaagagga ctcagatgag cccctggaaa ggagactctc cttggtgcca
2220

gattcagagc agggggaagc catactgcca aggatctctg tgatttctac agggcccacc
2280

ctccaagcaa gaaggagaca gtcagtttta aacctgatga cccactctgt caaccaggga
2340

cagaacattc atagaaagac aacagcatct acaagaaaag tttactggc ccctcaagcc
2400

aatttaactg aactagatat ctacagcagg aggctcagcc aagaaacagg cctggagatc
2460

tcagaagaaa taaatgagga ggatttgaag gaatgcttct ttgatgatat ggagagcatc
2520

ccagctgtca caacctggaa cacctacctg agatacatca cagtgcacaa atccctcatc
2580

tttgtactta tatgggtgcct tgtcatcttc ttagctgagg tggctgcttc cctggtggtg
2640

ctgtggctgc tgggaaacac acccctccag gataaaggga actctactca cagcaggaac
2700

aacagttatg ctgtgatcat caccagtacc tcctcctact atgtgttcta catttatgtt
2760

ggagttgcag acacattgct tgccatgggt ttttttagag gactccccct ggtgcatact
2820

ctcatcactg tttccaaaat ccttcaccac aagatgctgc acagtgtact acaggctccc
2880

atgagcaccc tcaacactct taaagcagga ggaatcttga acagatttag caaggacatt
2940

gcaattcttg atgacctgct tccactgacc atctttgact tcatccagct tctgctcatt
3000

gtaattggtg ccattgctgt ggtagcagtg ctccagccat atatttttgt ggccactgtg
3060

cctgttattg tggccttcat tatgttgaga gcctacttcc tgcagacctc tcagcagctc
3120

aagcaacttg aaagtgaggg caggagcccc atatttacac acttggtcac ttccctcaaa
3180

ggcctctgga cactcagagc ttttggaaga caaccttatt ttgaaactct cttccacaag
3240

gctctgaatc tccacacagc caactggttt ctgtatcttt caacactgcg ctggttccag
3300

atgaggattg agatgatctt tggtatcttc ttcatagctg ttaccttcat ctctattctg
3360

acaactggtg agggggaagg gagagtaggc atcatcctca cactagccat gaacataatg
3420

tctaccttac aatggggccgt gaacagctcc atagatgtgg acagcctcat gagaagtgtg
3480

tcaagagttt tcaaattcat tgacatgccc acagaaggca aaccaaccaa gagcacaaaa
3540

ccctacaaga atggccagct gagtaaggtc atgatcattg aaaattctca tgtgaagaag
3600

gatgatattt ggcccagtgg gggccagatg acagtcaagg acctcactgc caaatacaca
3660

gagggtggaa atgctatcct agagaacatc tccttctcca tctccccagg ccaaagagtt
3720

ggcttgctgg gcaggactgg cagtggcaag tccaccttgc tctcagcatt tctcaggctt
3780

ttaaatacag agggagagat tcaaattgat ggggtgtctt gggatagtat aacacttcaa
3840

cagtggagga aagccttttg tgtgattcct cagaaagtgt ttatcttctc tggcactttc
3900

agaaaaaatc tggacccta tgaacagtgg agtgaccagg aaatctggaa ggtggcagat
3960

gaagtgggcc taagatcagt catagagcag tttcctggaa agttggattt tgtgcttgta
4020

gatggaggct gtgtgctgtc ccatggccat aaacagctaa tgtgcctggc taggtcagtg
4080

ctgagcaagg ccaagatcct gctgttagat gagccttcag cccatctgga ccctgtgaca
4140

taccagatta tcagaagaac tctgaagcag gcctttgctg actgcactgt catcctgtgt
4200

gagcacagaa ttgaggccat gctggagtgc cagcagttcc ttgttataga agagaataag
4260

gttaggcagt atgacagcat tcagaaactg ctaaatgaaa gatctctctt caggcaagct
4320

atttcaccat ctgatagagt gaaacttttt cccacagaa attcctctaa atgtaaatct
4380

aagccccaga tagctgcctt gaaagaggag actgaagaag aagtccagga caccagactg
4440

tga
4443

<210> 21

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 21

atgcagagat ccccgctgga gaaggcatct gtggtgtcaa aactgttctt tagctggaca
60

aggcccatcc ttaggaaagg gtacagacag aggttggagc tgtcagacat atatcagatc
120

ccttcagtgg actctgcaga caacctctct gaaaagctgg agagggaatg ggacagggaa
180

ctggccagca aaaaaaaccc taaactgatt aatgccctga ggaggtgctt cttttggaga
240

ttcatgttct atgggatctt cctttacctg ggggaggtga ctaaagctgt tcagcctctt
300

cttctgggga ggattattgc ctccatgac ccagacaaca aagaagaaag aagcatagcc
360

atttacttag gcataggcct ctgcttgctc ttcatagtta gaaccctcct actccacca
420

gccatctttg gtctccacca cataggtatg cagatgagaa tagcaatgtt ctccttgatc
480

tacaagaaga cctcaagct gtccagcagg gtgctggaca agatctccat aggccagtta
540

gtcagtctac tgtccaataa cttaaataag tttgatgagg gactggcact ggcacathtt
600

gtgtggattg cccccctcca agtggccctt cttatgggcc ttatctggga gctgttgacg
660

gcctctgctt tctgtggcct gggtttcctc atagtcctag ccttattcca ggctggactg
720

ggcagaatga tgatgaagta tagggaccaa agagcaggga agatttctga aaggctgggt
780

ataacttctg agatgattga gaacattcag tcagtgaaag ctactgctg ggaagaagct
840

atggaaaaaa tgattgaaaa tctcagacag actgaattaa agttgaccag gaaagctgct
900

tatgtcagat acttcaactc ctacgccttc ttttttctg gcttctttgt tgtattcctt
960

tcagtcctcc cctatgccct gattaagggc attatcttga ggaaaatttt cacaaccatc
1020

tccttttgta ttgtcctcag gatggctgtt acaaggcaat ttccttgggc tgtgcaaact
1080

tggtatgata gccttggagc aatcaacaag atccaggatt tcctgcaaaa gcaggagtac

1140

aagacattgg aatacaacct taccaccact gaggtggtga tggaaaatgt gactgccttc
1200

tgggaggagg ggtttgagaga gctgtttgag aaagccaaac agaacaacaa caatagaaag
1260

acctctaata gtgatgattc cctgttcttt tctaacttta gtcttctggg gaccccagtt
1320

ctgaaagata ttaactttaa aattgaaagg ggacagttgc tggctgtggc tgggtccact
1380

ggggctggga agacaagcct gctcatggtg atcatgggag agctggaacc cagtgaagga
1440

aagatcaaac actcaggcag gatctccttc tgcagccagt tctcatggat tatgccaggc
1500

actattaaag aaaatatcat ctttggtgta agctatgatg agtacaggta tagatctgta
1560

attaaagcct gccagctgga ggaagacatc tctaagtttg ctgagaagga taacattgtg
1620

ttgggggaag ggggcatcac cctttctggt gggcagaggg ctaggatctc ccttgctagg
1680

gcagtataca aggatgctga cttgtacctc ttggatagtc cttttggcta cctagatgtg
1740

ctgacagaga aagaaatatt tgaaagctgt gtgtgtaagc tcatggctaa caagaccagg
1800

atcctggtca ccagtaaaat ggaacacctc aaaaaagcag acaagatcct tattctccat
1860

gagggtcct cctacttcta tgggaccttc agtgagctgc agaatctgca gccagacttc
1920

tcctcaaaac ttatgggctg tgactccttt gaccaattct ctgcagaaag aaggaatagc
1980

atactgacag aaacactgca tagattctcc ctggaaggag atgccccagt gagttggaca
2040

gaaacaaaa agcagagctt caagcagact ggtgagtttg gtgaaaagag gaagaattct
2100

atcctgaacc ccatcaatag catcaggaaa ttagcatag tccaaaagac cccctccag
2160

atgaatggaa tagaggagga tagtgatgag cctcttgaga gaaggctgtc cctggttcca
2220

gacagtgaac agggatgaagc cattcttccg aggatcagtg tcatctccac tgggcccaca
2280

ttgcaggcca gaagaagaca gtctgttctg aatttgatga cacattctgt gaatcaaggc

2340

cagaatatcc atagaaaaac cactgccagc accagaaaag tttctctagc cccccaggct
2400

aacctgactg agttagacat ctacagcaga aggctgagcc aagagactgg cttggaaata
2460

tctgaggaga tcaatgagga ggacctcaag gagtgccttct ttgatgacat ggagtcaatc
2520

cctgcagtca ctacatggaa cacttaccta aggtacatca cagttcataa ggcctcatc
2580

tttgtcctca tatgggtgtct ggtcatcttt ttagcagaag tggctgccag cctagttgtg
2640

ctgtgggttac tgggcaatac acctcttcag gacaaaggca atagcacaca cagcagaaac
2700

aactcctatg cagtgatcat cacctctaca agctcttact atgtattcta tatatatgtg
2760

ggagtggcag atactctcct ggccatggga ttcttcaggg gattacctct agttcacaca
2820

ttgatcacag tgtcaaaaat tctccaccac aagatgttac acagtgtcct gcaagcccca
2880

atgtctactc tgaacacact taaggcaggt ggaattttga ataggttttag caaggacata
2940

gctatcctgg atgatctcct ccctctgacc atctttgact tcatccagtt actgctcatt
3000

gtaattggag ccattgcagt ggtagcagtc ctacagcctt acatttttgt ggctactgtt
3060

cctgttattg tggccttcat tatgctaaga gcttacttcc tgcaaacaag ccaacagttg
3120

aaacagctag aaagtgaggg aagggtcccc atcttcaccc acctggtgac atcactcaag
3180

gggctatgga ctcttagggc ttttgggaga cagccgtact ttgagacctt attccataag
3240

gcccttaacc tccatacagc aaactgggtc ttatacctga gtactctgag gtggtttcaa
3300

atgaggattg aatgatttt tgtgatcttc ttcattgctg tgaccttcat ctcaatcttg
3360

accacaggag agggggaggg cagggtgggc atcatactga ccttggccat gaacattatg
3420

tcaaccctgc agtgggctgt caatagctcc attgatgtgg acagtctgat gaggagtgtc
3480

tccagggtct tcaagtttat tgacatgcca actgagggca aaccaccaa aagcactaag

3540

ccatataaaa atggccaact gtccaaagt atgattcattg aaaattcaca tgtaaagaag
3600

gatgatattct ggccctctgg aggacagatg acagtgaaag acctgactgc caagtacaca
3660

gaggggtggtg atgccattct tgagaacatt agtttcagta tttccccggg gcaaagggtg
3720

ggcctccttg gcagaacagg ctctggcaag agtaccctgc tgtcagcctt ttttaagactg
3780

ttgaacactg agggagaaat tcagattgat ggtgtctcct gggatagcat caccctccag
3840

cagtggagaa aagcttttgg agtgatcccc caaaagggtt tcattcttttc aggcaccttc
3900

cggaagaacc tggacccta tgagcagtgg tctgaccagg aaatatggaa ggtagctgat
3960

gaagttgggc ttaggtcagt catagagcag ttcccaggca aactggactt tgtcctgggtg
4020

gatggtggat gtgtactgag tcatgggcac aaacagctga tgtgcctagc caggtctgtg
4080

ctcagcaagg caaagatatt gctgcttgat gaaccacagt cccatctgga cccagtcaca
4140

tatcagatca tcagaagaac attgaagcag gcctttgctg attgcacagt tatcctctgt
4200

gagcacagga ttgaggccat gctggagtgc cagcagtttc tggatgattga ggagaataaa
4260

gtaaggcagt atgactccat ccagaagctg ctcaatgaaa gaagcctctt tagacaagct
4320

atctccccct cagacagggt caaattgttc cctcacagaa acagcagcaa gtgcaagagc
4380

aagccccaaa ttgcagcctt gaaagaggag acagaggaag aggtgcagga caccagactc
4440

tga
4443

<210> 22

<211> 4443

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 22

atgcagagaa gccccctgga gaaggccagc gtggtgagca agctgttctt cagctggacc
60

agacccatcc tgagaaaggg ctacagacag agactggagc tgagcgacat ctaccagatc
120

cccagcgtgg acagcgccga caacctgagc gagaagctgg agagagagtg ggacagagag
180

ctggccagca agaagaacct caagctgata aacgccctga gaagatgctt cttctggaga
240

ttcatgttct acggcatctt cctgtacctg ggcgaggtga ccaaggccgt gcagcccctg
300

ctgctgggca gaatcatcgc cagctacgac cccgacaaca aggaggagag aagcatcgcc
360

atctacctgg gcatcggcct gtgcctgctg ttcatcgtga gaacctgct gctgcacccc
420

gccatcttcg gcctgcacca catcggcatg cagatgagaa tcgccatgtt cagcctgata
480

tacaagaaga ccctgaagct gagcagcaga gtgctggaca agatcagcat cggccagctg
540

gtgagcctgc tgagcaacaa cctgaacaag ttgcacgagg gcctggccct ggcccacttc
600

gtgtggatcg cccccctgca ggtggccctg ctgatgggcc tgatctggga gctgctgcag
660

gccagcgctt tctgcggcct gggcttcctg atcgtgctgg ccctgttcca ggccggcctg
720

ggcagaatga tgatgaagta cagagaccag agagccggca agatcagcga gagactgggt
780

atcaccagcg agatgatcga gaacatccag agcgtgaagg cctactgctg ggaggaggcc
840

atggagaaga tgatcgagaa cctgagacag accgagctga agctgaccag aaaggccgcc
900

tacgtgagat acttcaacag cagcgccttc ttcttcagcg gcttcttcgt ggtgttcctg
960

agcgtgctgc cctacgccct gatcaagggc atcatcctga gaaagatctt caccaccatc
1020

agcttctgca tcgtgctgag aatggccgtg accagacagt tcccctgggc cgtgcagacc
1080

tggtacgaca gcctgggagc catcaacaag atccaggact tcctgcagaa gcaggagtac
1140

aagaccctgg agtacaacct gaccaccacc gaggtggtga tggagaacgt gaccgccttc
1200

tgggaggagg gcttcggcga gctgttcgag aaggccaagc agaacaacaa caacagaaag
1260

accagcaacg gcgacgacag cctgttcttc agcaacttca gcctgctggg ccccccgctg
1320

ctgaaggaca tcaacttcaa gatcgagaga ggccagctgc tggccgtggc cggcagcacc
1380

ggcgccggca agaccagcct gctgatggtg atcatgggag agctggagcc cagcgagggc
1440

aagatcaagc acagcggcag aatcagcttc tgcagccagt tcagctggat catgcccggc
1500

accatcaagg agaacatcat cttcggcgtg agctacgacg agtacagata cagaagcgtg
1560

atcaaggcct gccagctgga ggaggacatc agcaagtctg ccgagaagga caacatcgtg
1620

ctgggagagg gcggcatac cctgagcggc ggccagagag ccagaatcag cctggccaga
1680

gccgtgtaca aggacgccga cctgtacctg ctggacagcc cttcggcta cctggacgtg
1740

ctgaccgaga aggagatctt cgagagctgc gtgtgcaagc tgatggccaa caagaccaga
1800

atcctggtga ccagcaagat ggagcacctg aagaaggccg acaagatcct gatcctgcac
1860

gagggcagca gctacttcta cggcaccttc agcgagctgc agaacctgca gcccgacttc
1920

agcagcaagc tgatgggctg cgacagcttc gaccagttca gcgccgagag aagaaacagc
1980

atcctgaccg agaccctgca cagattcagc ctggagggcg acgccccgt gagctggacc
2040

gagaccaaga agcagagctt caagcagacc ggcgagttcg gcgagaagag aaagaacagc
2100

atcctgaacc ccatcaacag catcagaaaag ttcagcatcg tgcagaagac cccctgcag
2160

atgaacggca tcgaggagga cagcgacgag cccctggaga gaagactgag cctggtgccc
2220

gacagcgagc agggcgaggc catcctgccc agaatcagcg tgatcagcac cggccccacc
2280

ctgcaggcca gaagaagaca gagcgtgctg aacctgatga cccacagcgt gaaccagggc
2340

cagaacatcc acagaaagac caccgccagc accagaaagg tgagcctggc cccccaggcc
2400

aacctgaccg agctggacat ctacagcaga agactgagcc aggagaccgg cctggagatc
2460

agcgaggaga tcaacgagga ggacctgaag gagtgttctc tcgacgacat ggagagcatc
2520

cccgccgtga ccacctggaa cacctacctg agatacatca ccgtgcacaa gagcctgatc
2580

ttcgtgctga tctgggtgcct ggtgatcttc ctggccgagg tggccgccag cctgggtggtg
2640

ctgtggctgc tgggcaacac cccctgcag gacaagggca acagcaccca cagcagaaac
2700

aacagctacg ccgtgatcat caccagcacc agcagctact acgtgttcta catctacgtg
2760

ggcgtggccg acaccctgct ggccatgggc ttcttcagag gcctgccctt ggtgcacacc
2820

ctgatcaccg tgagcaagat cctgcaccac aagatgctgc acagcgtgct gcaggccccc
2880

atgagcaccc tgaacaccct gaaggccggc ggcatcctga acagattcag caaggacatc
2940

gccatcctgg acgacctgct gccctgacc atcttcgact tcatccagct gctgctgatc
3000

gtgatcggcg ccacgcgct ggtggccgtg ctgcagccct acatcttcgt ggccaccgtg
3060

cccgtgatcg tggccttcat catgctgaga gcctacttcc tgcagaccag ccagcagctg
3120

aagcagctgg agagcgaggg cagaagcccc atcttcaccc acctggtgac cagcctgaag
3180

ggcctgtgga ccctgagagc cttcggcaga cagccctact tcgagaccct gttccacaag
3240

gccctgaacc tgcacaccgc caactggttc ctgtacctga gcacctgag atggttccag
3300

atgagaatcg agatgatctt cgtgatcttc ttcacgcgcg tgaccttcat cagcatcctg
3360

accaccggcg agggcgaggg cagagtgggc atcatcctga ccctggccat gaacatcatg
3420

agcacctgc agtgggcccgt gaacagcagc atcgacgtgg acagcctgat gagaagcgtg
3480

agcagagtgt tcaagttcat cgacatgcc accgagggca agcccaccaa gagcaccaag
3540

ccctacaaga acggccagct gagcaagggtg atgatcatcg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gacgacatct ggcccagcgg cggccagatg accgtgaagg acctgaccgc caagtacacc
3660

gagggcgga acgccatcct ggagaacatc agcttcagca tcagccccgg ccagagagtg
3720

ggcctgctgg gcagaaccgg cagcggcaag agcaccctgc tgagcgcctt cctgagactg
3780

ctgaacaccg agggcgagat ccagatcgac ggcgtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aggccttcgg cgtgatcccc cagaaggtgt tcattctcag cggcaccttc
3900

agaaagaacc tggacccta cgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggtggccgac
3960

gaggtgggccc tgagaagcgt gatcgagcag ttccccggca agctggactt cgtgctggtg
4020

gacggcggct gctgctgag ccacggccac aagcagctga tgtgcctggc cagaagcgtg
4080

ctgagcaagg ccaagatcct gctgctggac gagcccagcg cccacctgga ccccgtagcc
4140

taccagatca tcagaagaac cctgaagcag gccttcgccg actgcaccgt gatcctgtgc
4200

gagcacagaa tcgaggccat gctggagtgc cagcagttcc tggatgatga ggagaacaag
4260

gtgagacagt acgacagcat ccagaagctg ctgaacgaga gaagcctggt cagacaggcc
4320

atcagcccca gcgacagagt gaagctgttc cccacagaa acagcagcaa gtgcaagagc
4380

aagccccaga tcgccgccct gaaggaggag accgaggagg aggtgcagga caccagactg
4440

tga
4443

<210> 23
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 23
atgcagcga gccccctgga gaaggccagc gtggtgagca agctgttctt cagctggacc
60

cgccccatcc tgcgcaaggg ctaccgccag cgcctggagc tgagcgacat ctaccagatc
120

cccagcgtgg acagcgccga caacctgagc gagaagctgg agcgcgagtg ggaccgagag
180

ctggccagca agaagaaccc caagctgata aacgccctgc gccgctgctt cttctggcgc
240

ttcatgttct acggcatctt cctgtacctg ggcgaggtga ccaaggccgt gcagcccctg
300

ctgctgggccc gcatcatcgc cagctacgac cccgacaaca aggaggagcg cagcatcgcc
360

atctacctgg gcatcggcct gtgcctgctg ttcatcgtgc gcaccctgct gctgcacccc
420

gccatcttcg gcctgcacca catcggcatg cagatgcgca tcgccatgtt cagcctgata
480

tacaagaaga ccctgaagct gagcagccgc gtgctggaca agatcagcat cggccagctg
540

gtgagcctgc tgagcaacaa cctgaacaag ttcgacgagg gcctggccct ggcccacttc
600

gtgtggatcg cccccctgca ggtggccctg ctgatgggccc tgatctggga gctgctgcag
660

gccagcgctt tctgcggcct gggcttcttg atcgtgctgg cctgttcca ggccggcctg
720

ggccgcatga tgatgaagta ccgcgaccag cgcgccggca agatcagcga gcgcctggtg
780

atcaccagcg agatgatcga gaacatccag agcgtgaagg cctactgctg ggaggaggcc
840

atggagaaga tgatcgagaa cctgcgccag accgagctga agctgaccgg caaggccgcc
900

tacgtgcgct acttcaacag cagcgccttc ttcttcagcg gcttcttcgt ggtgttcctg
960

agcgtgctgc cctacgccct gatcaagggc atcatcctgc gcaagatctt caccaccatc
1020

agcttctgca tcgtgctgcg catggccgtg acccgccagt tcccctgggc cgtgcagacc
1080

tggtacgaca gcctggggcg catcaacaag atccaggact tcctgcagaa gcaggagtag
1140

aagaccctgg agtacaacct gaccaccacc gaggtggtga tggagaacgt gaccgccttc
1200

tgggaggagg gcttcggcga gctgttcgag aaggccaagc agaacaacaa caaccgcaag
1260

accagcaacg gcgacgacag cctgttcttc agcaacttca gcctgctggg ccccccgctg
1320

ctgaaggaca tcaacttcaa gatcgagcgc ggccagctgc tggccgtggc cggcagcacc
1380

ggcgccggca agaccagcct gctgatggtg atcatgggcg agctggagcc cagcgagggc
1440

aagatcaagc acagcggccg catcagcttc tgcagccagt tcagctggat catgcccggc
1500

accatcaagg agaacatcat cttcggcgtg agctacgacg agtaccgcta ccgcagcgtg
1560

atcaaggcct gccagctgga ggaggacatc agcaagttcg ccgagaagga caacatcgtg
1620

ctgggcgagg gcggcatcac cctgagcggc ggccagcgcg cccgcatcag cctggcccgc
1680

gccgtgtaca aggacgccga cctgtacctg ctggacagcc cttcggcta cctggacgtg
1740

ctgaccgaga aggagatctt cgagagctgc gtgtgcaagc tgatggcaa caagaccgcg
1800

atcctggtga ccagcaagat ggagcacctg aagaaggccg acaagatcct gatcctgcac
1860

gagggcagca gctacttcta cggcaccttc agcgagctgc agaacctgca gcccgaactc
1920

agcagcaagc tgatgggctg cgacagcttc gaccagttca gcgccgagcg ccgcaacagc
1980

atcctgaccg agaccctgca ccgcttcagc ctggagggcg acgccccgt gagctggacc
2040

gagaccaaga agcagagctt caagcagacc ggcgagttcg gcgagaagcg caagaacagc
2100

atcctgaacc ccatcaacag catccgcaag ttcagcatcg tgcagaagac ccccctgcag
2160

atgaacggca tcgaggagga cagcgacgag cccctggagc gccgcctgag cctggtgccc
2220

gacagcgagc agggcgaggc catcctgccc cgcacagcg tgatcagcac cggccccacc
2280

ctgcaggccc gccgccgcca gagcgtgctg aacctgatga cccacagcgt gaaccagggc
2340

cagaacatcc accgcaagac caccgccagc acccgcaagg tgagcctggc cccccaggcc
2400

aacctgaccg agctggacat ctacagccgc cgcctgagcc aggagaccgg cctggagatc
2460

agcgaggaga tcaacgagga ggacctgaag gagtgcttct tcgacgacat ggagagcatc
2520

cccgccgtga ccacctggaa cacctacctg cgctacatca ccgtgcacaa gagcctgatc
2580

ttcgtgctga tctgggtgcct ggtgatcttc ctggccgagg tggccgccag cctgggtggtg
2640

ctgtggctgc tgggcaacac cccctgcag gacaagggca acagcaccca cagccgcaac
2700

aacagctacg ccgtgatcat caccagcacc agcagctact acgtgttcta catctacgtg
2760

ggcgtggccg acaccctgct ggccatgggc ttcttccgcg gcctgccctt ggtgcacacc
2820

ctgatcaccg tgagcaagat cctgcaccac aagatgctgc acagcgtgct gcaggccccc
2880

atgagcacc c tgaacaccct gaaggccggc ggcatcctga accgcttcag caaggacatc
2940

gccatcctgg acgacctgct gccctgacc atcttcgact tcattccagct gctgctgatc
3000

gtgatcggcg ccatcgccgt ggtggccgtg ctgcagccct acatcttcgt ggccaccgtg
3060

cccgatgatcg tggccttcat catgctgcgc gcctaacttc tgcagaccag ccagcagctg
3120

aagcagctgg agagcgaggg ccgcagcccc atcttcaccc acctggtgac cagcctgaag
3180

ggcctgtgga ccttgcgcgc cttcggccgc cagccctact tcgagaccct gttccacaag
3240

gccctgaacc tgcacaccgc caactggttc ctgtacctga gcacctgcg ctggttccag
3300

atgcgcacatc agatgatctt cgtgatcttc ttcatcgccg tgaccttcat cagcatcctg
3360

accaccggcg agggcgaggg ccgcgtgggc atcatcctga ccctggccat gaacatcatg
3420

agcaccctgc agtgggccgt gaacagcagc atcgacgtgg acagcctgat gcgcagcgtg
3480

agccgcgtgt tcaagttcat cgacatgcc accgagggca agcccaccaa gagcaccaag
3540

ccctacaaga acggccagct gagcaaggtg atgatcatcg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gacgacatct ggcccagcgg cggccagatg accgtgaagg acctgaccgc caagtacacc
3660

gagggcggca acgccatcct ggagaacatc agcttcagca tcagccccgg ccagcgcgtg
3720

ggcctgctgg gccgcaccgg cagcggcaag agcaccctgc tgagcgcctt cctgcgctg
3780

ctgaacaccg agggcgagat ccagatcgac ggcgtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggcgca aggccttcgg cgtgatcccc cagaaggtgt tcattctcag cggcaccttc
3900

cgcaagaacc tggacccta cgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggtggccgac
3960

gaggtgggccc tgcgcagcgt gatcgagcag tccccggca agctggactt cgtgctggtg
4020

gacggcggtt gctgctgag ccacggccac aagcagctga tgtgcctggc ccgcagcgtg
4080

ctgagcaagg ccaagatcct gctgctggac gagcccagcg cccacctgga ccccgtagcc
4140

taccagatca tccgccgcac cctgaagcag gccttcgccg actgcaccgt gatcctgtgc
4200

gagcaccgca tcgaggccat gctggagtgc cagcagttcc tggatgatga ggagaacaag
4260

gtgcgccagt acgacagcat ccagaagctg ctgaacgagc gcagcctgtt ccgccaggcc
4320

atcagcccca gcgaccgct gaagctgttc cccaccgca acagcagcaa gtgcaagagc
4380

aagccccaga tcgccgccct gaaggaggag accgaggagg aggtgcagga ccccgcctg
4440

taa
4443

<210> 24
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 24
atgcagagaa gccccctgga gaaggccagc gtggtgagca agctgttctt cagctggacc
60

agacccatcc tgagaaaggg ctacagacag agactggagc tgagcgacat ctaccagatc
120

cccagcgtgg acagcgccga caacctgagc gagaagctgg agagagagtg ggacagagag
180

ctggccagca agaagaaccc caagctgac aacgccctga gaagatgctt cttctggaga

240

ttcatgttct acggcatctt cctgtacctg ggcgaggtga ccaaggccgt gcagcccctg
300

ctgctgggca gaatcatcgc cagctacgac cccgacaaca aggaggagag aagcatcgcc
360

atctacctgg gcatcggcct gtgcctgctg ttcatcgtga gaaccctgct gctgcacccc
420

gccatcttcg gcctgcacca catcggcatg cagatgagaa tcgccatgtt cagcctgac
480

tacaagaaga ccctgaagct gagcagcaga gtgctggaca agatcagcat cggccagctg
540

gtgagcctgc tgagcaacaa cctgaacaag ttcgacgagg gcctggccct ggcccacttc
600

gtgtggatcg cccccctgca ggtggccctg ctgatgggcc tgatctggga gctgctgcag
660

gccagcgcct tctgcggcct gggcttcttg atcgtgctgg ccctgttcca ggccggcctg
720

ggcagaatga tgatgaagta cagggaccag agagccggca agatcagcga gagactgggtg
780

atcaccagcg agatgatcga gaacatccag agcgtgaagg cctactgctg ggaggaggcc
840

atggagaaga tgatcgagaa cctgagacag accgagctga agctgaccag aaaggccgcc
900

tacgtgagat acttcaacag cagcgccttc ttcttcagcg gcttcttcgt ggtgttcctg
960

agcgtgctgc cctacgccct gatcaagggc atcatcctga gaaagatctt caccaccatc
1020

agcttctgca tcgtgctgag aatggccctg accagacagt tcccctgggc cgtgcagacc
1080

tggtacgaca gcctggggcg catcaacaag atccaggact tcctgcagaa gcaggagtac
1140

aagaccctgg agtacaacct gaccaccacc gaggtgggtga tggagaacgt gaccgccttc
1200

tgggaggagg gcttcggcga gctgttcgag aaggccaagc agaacaacaa caacagaaag
1260

accagcaacg gcgacgacag cctgttcttc agcaacttca gcctgctggg cccccctg
1320

ctgaaggaca tcaacttcaa gatcgagaga ggccagctgc tggccgtggc cggcagcacc
1380

ggcgccggca agaccagcct gctgatggtg atcatgggcg agctggagcc cagcgagggc

1440

aagatcaagc acagcggcag aatcagcttc tgcagccagt tcagctggat catgcccggc
1500

accatcaagg agaacatcat cttcggcgtg agctacgacg agtacagata cagaagcgtg
1560

atcaaggcct gccagctgga ggaggacatc agcaagttcg ccgagaagga caacatcgtg
1620

ctgggcgagg gcggcatcac cctgagcggc ggccagagag ccagaatcag cctggccaga
1680

gccgtgtaca aggacgccga cctgtacctg ctggacagcc cttcggcta cctggacgtg
1740

ctgaccgaga aggagatctt cgagagctgc gtgtgcaagc tgatggccaa caagaccaga
1800

atcctggtga ccagcaagat ggagcacctg aagaaggccg acaagatcct gatcctgcac
1860

gagggcagca gctacttcta cggcaccttc agcgagctgc agaacctgca gcccgacttc
1920

agcagcaagc tgatgggctg cgacagcttc gaccagttca gcgccgagag aagaaacagc
1980

atcctgaccg agaccctgca cagattcagc ctggagggcg acgccccgt gagctggacc
2040

gagaccaaga agcagagctt caagcagacc ggcgagttcg gcgagaagag aaagaacagc
2100

atcctgaacc ccatcaacag catcagaaaag ttcagcatcg tgcagaagac ccccctgcag
2160

atgaacggca tcgaggagga cagcgacgag cccctggaga gaagactgag cctggtgccc
2220

gacagcgagc agggcgaggc catcctgccc agaatcagcg tgatcagcac cggccccacc
2280

ctgcaggcca gaagaagaca gagcgtgctg aacctgatga cccacagcgt gaaccagggc
2340

cagaacatcc acagaaagac caccgccagc accagaaagg tgagcctggc ccccaggcc
2400

aaactgaccg agctggacat ctacagcaga agactgagcc aggagaccgg cctggagatc
2460

agcgaggaga tcaacgagga ggacctgaag gagtgttct tgcacgacat ggagagcatc
2520

cccgccgtga ccacctggaa cacctacctg agatacatca ccgtgcacaa gagcctgatc
2580

ttcgtgctga tctggtgcct ggtgatcttc ctggccgagg tggccgccag cctggtggtg

2640

ctgtggctgc tgggcaacac cccctgcag gacaagggca acagcaccca cagcagaaac
2700

aacagctacg ccgtgatcat caccagcacc agcagctact acgtgttcta catctacgtg
2760

ggcgtggccg acaccctgct ggccatgggc ttcttcagag gcctgcccct ggtgcacacc
2820

ctgatcaccg tgagcaagat cctgcaccac aagatgctgc acagcgtgct gcaggccccc
2880

atgagcaccc tgaacaccct gaaggccggc ggcatcctga acagattcag caaggacatc
2940

gccatcctgg acgacctgct gcccctgacc atcttcgact tcatccagct gctgctgac
3000

gtgatcggcg ccatcgccgt ggtggccgtg ctgcagccct acatcttcgt ggccaccgtg
3060

cccgatgatcg tggccttcat catgctgaga gcctacttcc tgcagaccag ccagcagctg
3120

aagcagctgg agagcgaggg caggagcccc atcttcaccc acctggtgac cagcctgaag
3180

ggcctgtgga cctgagagc cttcggcaga cagccctact tcgagaccct gttccacaag
3240

gcctgaacc tgcacaccgc caactggttc ctgtacctga gcaccctgag atggttccag
3300

atgagaatcg agatgatctt cgtgatcttc ttcacgccc tgaccttcat cagcatcctg
3360

accaccggcg agggcgaggg cagagtgggc atcatcctga ccctggccat gaacatcatg
3420

agcaccctgc agtgggccgt gaacagcagc atcgacgtgg acagcctgat gagaagcgtg
3480

agcagagtgt tcaagttcat cgacatgcc accgagggca agcccaccaa gagcaccaag
3540

ccctacaaga acggccagct gagcaagggtg atgatcatcg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gacgacatct ggcccagcgg cggccagatg accgtgaagg acctgaccgc caagtacacc
3660

gagggcgcca acgccatcct ggagaacatc agcttcagca tcagccccgg ccagagagtg
3720

ggcctgctgg gcagaaccgg cagcggcaag agcaccctgc tgagcgcctt cctgagactg
3780

ctgaacaccg agggcgagat ccagatcgac ggcgtgagct gggacagcat caccctgcag

3840

cagtggagaa aggccttcgg cgtgatcccc cagaaggtgt tcattcttcag cggcaccttc
3900

agaaagaacc tggacccta cgagcagtgg agcgaccagg agatctggaa ggtggccgac
3960

gaggtgggccc tgagaagcgt gatcgagcag tccccggca agctggactt cgtgctggtg
4020

gacggcggct gctgctgag ccacggccac aagcagctga tgtgcctggc cagaagcgtg
4080

ctgagcaagg ccaagatcct gctgctggac gagcccagcg cccacctgga ccccgtagcc
4140

taccagatca tcagaagaac cctgaagcag gccttcgccg actgcaccgt gatcctgtgc
4200

gagcacagaa tcgaggccat gctggagtgc cagcagttcc tggatgatcga ggagaacaag
4260

gtgagacagt acgacagcat ccagaagctg ctgaacgaga gaagcctggt cagacaggcc
4320

atcagcccca gcgacagagt gaagctgttc cccacagaa acagcagcaa gtgcaagagc
4380

aagccccaga tcgccgcct gaaggaggag accgaggagg aggtgcagga caccagactg
4440

tga
4443

<210> 25
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 25
atgcagaggt cacctctgga aaaggctagc gtggtcagca agctatTTTT ttcttgacc
60

cggccgatac tcaggaaggc ctaccgacag cggctggagc tgagtgcacat ttatcagatt
120

ccctccgtcg attccgtgga caacctgtct gagaaactgg agcgggaatg ggatagggaa
180

ctggcgcca aaaaaaacc caaactcatc aatgcactcc gcagatgctt cttctggcgg
240

tttatgtttt atggcatatt cctgtatctg ggggaggtga cgaaagccgt gcagccgctg
300

ctgcttggtc gcattatcgc gtcatacgat ccagataaca aggaggaaag aagtatcgct
360

atctatctcg ggatagggct gtgcctgctc ttcattgtgc ggactcttct cttgcacccc
420

gccattttcg gtctgcatca tataggtatg cagatgagaa ttgcgatggt ctcatcgatt
480

tacaaaaaaaa cgcttaagct aagttcaagg gtgctagata agatatcgat cggccagctg
540

gtgtctctgc ttagcaacaa cctcaataaa ttcgacgaag gccttgcaact ggcccacttc
600

gtgtggatcg cccctctgca ggtggctctg ctgatggggg taatatggga gctggtgcag
660

gcctccgctt tttgtggcct ggggtttctc atcgtgttgg ccttgtttca ggcagggctg
720

ggacgtatga tgatgaaata tagggatcag agggctggca aaatctctga gcgcctgggt
780

attacgagtg aaatgattga gaacatccag tcagtgaagg cctattgctg ggaggaggcc
840

atggaaaaaaaa tgattgagaa cctacgccag actgagctga agttaaccag aaaagccgcc
900

tatgtgcgct actttaacag tagcgcattt ttcttctccg gtttttctgt ggtgtttctt
960

agtgtgttgc cgtatgcctt aatcaaggga ataatactcc ggaagatttt cactaccatc
1020

agcttctgta tcgtgttgcg gatggccgct acccggcagt ttccctgggc agtacagact
1080

tggtagcatt ctctcggagc aattaacaaa atccaagact ttctacaaaa gcaggagtag
1140

aagaccctgg agtacaatct gaccaccaca gaagtcgtaa tggagaatgt aactgccttc
1200

tgggaagagg gctttggcga actctttgaa aaggccaagc agaacaataa caaccggaag
1260

acctccaacg gggacgacag cttatttttc agcaattttt ctttgctcgg gaccctgta
1320

ctgaaagata ttaactttaa gatcgagcgc ggacaactcc tggctgtcgc cggcagcact
1380

ggagctggaa aaacatcact gcttatggtg ataatgggag aactcgaacc aagcgaggga
1440

aaaataaagc actctggacg gattagtttt tgctcccagt tctcgtggat aatgcctggc
1500

accattaagg agaatatcat ctttggagtg agttacgacg aataccggta ccggtccgtt
1560

atcaaggctt gtcaactcga ggaggacatt tctaaattcg ccgaaaaaga taatatagtg
1620

ctgggcgaag gaggcattac actgagcggg ggtcagagag ctccaattag cctcgcccga
1680

gcagtctata aagacgccga tctttacctg ctggattccc cttttgggta tttggatgtt
1740

ctgacagaga aggaaatctt tgaatcatgt gtctgtaaac tgatggccaa taagactagg
1800

attctagtga cttcgaaaat ggagcacctg aaaaaagcgg acaaaattct gatactccat
1860

gaaggggtctt cctacttcta cggcaccttc tcagagttgc agaacttaca acctgatttt
1920

tcattctaagc ttatgggggtg cgactcgttt gaccagttct ccgctgaaag acgaaacagc
1980

atcttaacgg aaactcttca caggttctca ttagagggag atgcgccggt gtcctggaca
2040

gagacaaaaa aacagtcttt caaacagaca ggagagtttg gcgagaagag aaaaaactca
2100

atcctcaatc ccatcaattc tattagaaag tttagcatcg tccaaaaaac accattgcag
2160

atgaatggga ttgaggagga cagtgatgag cttttggaac gaagactgtc cctggtaccc
2220

gatagcgaac aggggtgaggc catccttcct aggatctcgg tcataagtac agggcccaca
2280

ctgcaggcca ggcgacgtca aagtgtcctc aatcttatga cgcacagtgt gaatcagggg
2340

cagaacatcc atcgtaagac gacagcttca actcgaaagg tcagtctagc tccacaagcc
2400

aatcttacag agctggacat ttattcccg cgcctcagtc aggagaccgg attggaaata
2460

tcagaggaaa ttaatgaaga ggatctgaag gaatgcttct ttgatgacat ggaatcgatc
2520

ccgctgtta ctacctgga cacatatctg agatatatta ccgtccataa gagcttaatc
2580

tttgtactga tatgggtgctt ggtgattttc ctggcagagg ttgcggcgag tttggtcgtg
2640

ctatggctcc ttggaaacac tcccctgcag gataagggga actccactca tagcaggaat
2700

aacagctatg ccgatgatcat cacctctacc tcctcttatt acgtgtttta catatacgtc
2760

ggtgttgccg ataccctgtt ggcaatgggg ttcttttagag gactaccctt agttcacacc
2820

ctgatcaccg tttcgaagat cttgcaccac aagatgcttc atagcgttct ccaagctcct
2880

atgagcacc ctaatacact gaaagcagga ggtatcctta accgcttttc caaagacatc
2940

gctatactcg acgatttgct cccattgacc atcttcgact tcattcagct gtccttcatt
3000

gtgatcggcg ccattgccgt ggtcgcagtg ttacagccat atattttcgt agccaccgtg
3060

cccgatcatg tggcatttat catgctgccc gcatatttct tacagacatc tcagcaactg
3120

aagcagctgg aatctgaggg cagatctcct atttttacac acctgggttac cagcctgaag
3180

ggcctgtgga ccctgcgtgc ttccggtcgc caaccctact ttgagactct cttccataag
3240

gctctgaatt tacatactgc caattgggtc ctatacctta gtacccttcg gtgggtccag
3300

atgoggatag aatgatctt cgtgattttc ttcatcgcag tcactttcat ctctattttg
3360

acgaccggtg agggcgaggg caggggtggc atcattctga ctttggccat gaacattatg
3420

tcaacactcc agtgggccgt taattcaagc attgatgtgg attccttgat gcgttccgtc
3480

agcagggtat ttaaattcat agacatgcc accgagggca agccaacaaa atctaccaag
3540

ccatacaaaa atggccaact aagcaaggtc atgattatcg agaattctca tgtgaaaaag
3600

gacgacattt ggccttccgg ggggtcaaatg actgtaaagg acctgacggc taaatacact
3660

gagggcggtg atgctatctt ggagaacatc tctttcagca tctcccttg ccagagagtg
3720

ggactgctcg ggcggacagg ctccggaaa gttacgctcc ttccagcatt ccttagactt
3780

ctgaacaccg aaggtgagat tcagattgac ggggtctctt gggactccat cacacttcag
3840

caatggagga aggcattcgg tgtaatcccc caaaagggtt ttatcttctc cggaacattt
3900

cgtaagaatc tggacccgta cgagcagtgg tcagatcagg agatctggaa agtagcagac
3960

gaggtcgggc tacggagcgt tattgaacag tttcctggca aactggactt cgttttggtg
4020

gacggaggct gtgtgctgag tcacggccat aaacaactga tgtgcttagc taggtctgtt
4080

ctcagcaagg caaagatttt actgctggat gaaccaagcg cccaccttga tccagtgaca
4140

tatcaaatca tcagaagaac tcttaaacag gcgttcgccg actgcacagt gatcctgtgt
4200

gagcacagaa tagaagccat gctggaatgt caacagtttc tcgtgattga ggagaacaag
4260

gtgcgccagt acgatagcat ccagaagtta ctcaatgaaa ggtcactctt caggcaggcc
4320

atctcaccca gcgaccgctg taagctgttt ccacaccgaa acagttccaa gtgcaaaagt
4380

aagccacaga ttgctgcact gaaggaagag acagaagaag aagttcagga cactcggctc
4440

tga
4443

<210> 26
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 26
atgcagagga gccactgga gaaagcctcc gtggtgagta aactcttttt tagttggacc
60

agacccatcc tgcgaaaagg atacaggcag cgcctcgagt tgtcagatat ctaccagatt
120

ccttctgtgg actcagctga caatttgagt gagaagctgg agcgggagtg ggatagagag
180

ctggcgagca aaaaaaacc caagcttatc aatgctctgc gccgctgctt tttctggagg
240

ttcatgtttt atgggatctt cctgtacctg ggggaggtca ccaaagctgt tcagccgctc
300

cttcttgccc gcatcatcgc cagctatgac cctgataata aagaagaaag gtctattgct
360

atztatctgg gaattggcct ctgcttgctc ttcatcgctc gcacccttct gctgcaccct
420

gccatttttg gccttcacca catcgcatg caaatgagaa ttgccatgtt ctccctcatt
480

tacaaaaaga ccctgaaact ttcctcaaga gtgttagata aaatatccat tggtcagctg
540

gtcagcctgc tgtccaacaa tcttaacaaa tttgatgaag gcttggcgct ggcccacttc
600

gtgtggattg cacctctgca ggtggccctg ttgatgggac ttatatggga gctgcttcaa
660

gcctctgctt tctgtgggct gggctttttg attgtactgg cactttttca ggctgggctc
720

ggaagaatga tgatgaaata cagagatcag cgggccggga agatatcaga gcgacttgtg
780

atcaccagtg aaatgattga aaatattcag agcgtgaaag cctactgctg ggaagaagcc
840

atggagaaga tgattgagaa cctgaggcag acagagctca agctcactcg gaaggctgct
900

tatgttcgct atttcaacag cagcgccttc ttcttcagtg gcttctttgt tgtcttcctg
960

tctgttctgc catatgcact gataaaaggc attattttac gaaagatctt caccaccatc
1020

agtttttgca tcgttctcag gatggccgctc acaagacagt tcccctgggc tgtgcagacc
1080

tggtacgatt ccttgggggc catcaacaag attcaagatt tcttgcaaaa acaagaatat
1140

aaaacttttag aatacaacct caccaccact gaagtgggtca tggaaaatgt gacagccttt
1200

tgggaggagg gttttggaga attgttcgag aaggcaaagc agaataacaa caacaggaag
1260

acgagcaatg gggacgactc tctcttcttc agcaactttt cactgctcgg gaccctgtg
1320

ttgaaagata taaacttcaa gatcgagagg ggccagctct tggctgtggc aggctccact
1380

ggagctggta aaacatctct tctcatggtg atcatggggg aactggagcc ttccgaagga
1440

aaaatcaagc acagtgggag aatctcattc tgcagccagt tttcctggat catgcccggc
1500

accattaagg aaaacatcat atttggagtg tcctatgatg agtaccgcta ccggtcagtc
1560

atcaaagcct gtcagttgga ggaggacatc tccaagtttg cagagaaaga caacattgtg
1620

cttggagagg ggggtatcac tctttctgga ggacaaagag ccaggatctc tttggcccgg
1680

gcagtctaca aggatgcaga cctctacttg ttggacagtc ccttcggcta cctcgacgtg
1740

ctgactgaaa aagaaatfff tgaaagctgt gtgtgcaaac tgatggcaaa caagaccagg
1800

attcttgtca ccagcaagat ggaacatctg aagaaagcgg acaaaattct gattctgcat
1860

gaagggagct cctacttcta tggaacattt agcgagcttc agaacctaca gccagacttc
1920

tcctccaaat taatgggctg tgactccttc gaccagttct ctgcagaaag aagaaactct
1980

atactcacag agacctcca ccgcttctcc cttgagggag atgccccagt ttcttggaca
2040

gaaaccaaga agcagtcctt taagcagact ggcgagtttg gtgaaaagag gaaaaattca
2100

attctcaatc caattaacag tattcgcaag ttcagcattg tccagaagac acccctccag
2160

atgaatggca tcgaagaaga tagtgacgag ccgctggaga gacggctgag tctggtgcc
2220

gattcagaac agggggaggc catcctgcc ccgatcagcg tcatttccac agggcccaca
2280

ttacaagcac ggcgccggca gagtgtttta aatctcatga ccattcagt gaaccagggc
2340

caaaatatcc acaggaagac tacagcttct acccggaag tgtctctggc ccctcaggcc
2400

aatctgaccg agctggacat ctacagcagg aggctctccc aggaaacagg gctggaaata
2460

tctgaagaga ttaatgaaga ggatcttaaa gagtgcttct ttgatgacat ggagagcatc
2520

cccgcggtga ccacatggaa cacctacctt agatatatta ctgtccacaa gagcctcata
2580

tttgtcctca tctggtgcct ggttatffff ctcgctgagg tggcggccag tcttgttgtg
2640

ctctggctgc tgggcaacac tcctctccag gacaagggca atagtactca cagcagaaat
2700

aattcttatg ccgtcatcat tacaagcacc tccagctact acgtgttcta catctatgtg
2760

ggcgtggctg acaccctcct ggccatgggt ttcttccggg gctgccttt ggtgcacacc
2820

ctcatcacag tgtcaaaaat tctgcaccat aaaatgcttc attctgtcct gcaggcaccc
2880

atgagcactt tgaacacatt gaaggctggc ggcacccctca acagattttc taaagatatt
2940

gctatcctgg atgatctcct cccctgaca atctttgact ttatccagct tctgctgac
3000

gtgattggag ccatagcagt ggttgctgtc ctgcagccct acatttttgt ggccaccgtg
3060

cccgtgattg ttgcctttat tatgctcaga gcttacttcc tgcaaacttc tcaacagctc
3120

aaacagctag aatctgaggg ccggagcccc atttttaccc acctggtgac ttccctgaag
3180

ggactgtgga ctctgagagc attcgggcga cagccttact ttgagacact gttccacaag
3240

gccctgaact tgcacactgc caactggttt ctttacctga gcacactccg ctgggtccag
3300

atgcggatag agatgatctt cgtcatcttt tttatagctg taaccttcat ttctatcctt
3360

acaacaggag aaggagaggg caggggtgga atcatcctca cgctggctat gaacataatg
3420

tccaccttgc agtgggccgt gaattccagt atagatgtgg attctctaata gaggagtgtc
3480

tcccgggtgt ttaaattcat tgatatgcct actgagggga aaccaccaa gtcaacaaaa
3540

ccttataaga atggacagct gagcaaggtg atgataattg agaacagcca cgtgaagaag
3600

gatgacattt ggcccagcgg gggccagatg actgtgaagg acctgacggc caagtacacc
3660

gaagggtgaa atgccatttt ggaaaacatc agcttctcaa tctctcctgg gcagagagtt
3720

ggattgctgg gtcgcacggg cagcggcaaa tcaaccctgc tcagtgcctt ccttcggctc
3780

ctgaatacag aaggcgaaat ccaaattgac ggggtgagct gggacagcat caccctgcag
3840

cagtggagaa aagcatttgg ggtcattcca cagaaagttt tcatcttctc tggcactttc
3900

agaaagaacc tggacccta tgagcagtg agcgaccagg agatctggaa ggttgcat
3960

gaagttggcc tgcggagtgt gatagaacaa tttcctggca agctggattt tgtgctggta
4020

gatggaggct gcgctgctgtc ccacggccac aaacagctga tgtgcctcgc ccgctccgtt
4080

ctttcaaagg ccaaaatctt gcttttggat gagcccagtg ctcacctcga cccagtgacc
4140

tatcagataa tccgcaggac cttaaagcaa gcttttgccg actgcaccgt catactgtgt
4200

gagcaccgga ttgaagcaat gctggaatgc cagcagtttc tggatgatcga ggagaataag
4260

gtccggcagt acgacagcat ccagaagttg ttgaatgagc gcagcctttt ccgccaggcc
4320

atctccccat ctgacagagt caagctgttt ccacatagga actcctctaa gtgcaagtcc
4380

aagccccaga tcgctgccct caaggaggaa actgaggaag aggtgcagga taccgcctg
4440

tga
4443

<210> 27
<211> 4443
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Химически синтезированный олигонуклеотид

<400> 27
atgcaacgga gtcctctgga aaaagcctct gtcgtatcta agcttttctt cagttggaca
60

cgcccgattht tgagaaaggg ttatcggcaa cgcttggaac ttagtgacat ctaccaaatt
120

ccaagtgtag actcagccga taacttgagc gaaaagctcg aacgagagtg ggatcgagaa
180

ctggctagca aaaaaaatcc caaactcata aatgccctgc gacgctgttt cttttggcga
240

tttatgtttt acggtattht cctttattht ggtgaggtca cgaaggctgt acagccactg
300

ctgctgggtc gcatcattgc ctcttacgac cctgacaaca aagaggagcg gtcaatagct
360

atctaccttg gtataggact ttgcttgctc ttcatagtcc gcacgttgct tctccaccct
420

gctatattht gtctccatca cattgggatg caaatgcgga tcgcatgtt cagtcttata
480

tataaaaaga ctcttaaact ttccagccgg gttctggata agatctctat tgggtcaactg

540

gtatctctttt tgtctaacaa cctgaataag ttcgacgagg gccttgcatt ggcccatttt
600

gtatggattg cccctttgca agtcgccctc ctgatgggat tgatctggga actcctgcaa
660

gctagtgcctt tttgcggatt gggattcctc atagtccttg cgctctttca ggcgggactt
720

ggacgcatga tgatgaagta tcgcgaccaa cgagctggca agatcagtga acggccttga
780

ataaccagtg aaatgataga gaacatccag agcgtaaaag cttactgttg ggaagaagcg
840

atggaaaaga tgattgagaa ccttcgccag acagaactta aacttacacg aaaggccgct
900

tatgtccggt acttcaactc ttcagcattt ttttttagtg gcttctttgt agtgttcctg
960

tccgtccttc cgtatgcact tatcaagggt ataatactta ggaaaatctt cacaacaatc
1020

agtttttgca tagtccttcg catggcagta actcgccaat ttccctgggc agttcagacg
1080

tggtacgact cacttggcgc aattaacaaa attcaagatt tcttccaaaa gcaagagtat
1140

aaaaccttgg aatacaacct taccaccaca gaagttgtaa tggaaaatgt cacagccttc
1200

tgggaggaag gtttcggcga actttttgag aaggcgaagc aaaataacaa taatcggaaa
1260

acatcaaacg gtgacgattc actgttcttt tctaacttta gccttcttgg gacgcccgtc
1320

ctgaaggaca taaactttta gattgaacgg ggtcaacttc tcgcggtcgc agggagtact
1380

ggagcgggga aaacgagcct gctgatggtg ataatggggg agttggagcc ctgagaaggc
1440

aagatcaagc atagtggtag aattagcttc tgcagtcaat ttagttggat tatgccgggc
1500

acgatcaaag aaaatataat ctttggggta tcctacgatg aatacaggta ccgatcagtg
1560

ataaaagcgt gccagcttga agaagacatt tcaaagtttg ctgagaagga taatatcgta
1620

cttggaagaag gaggtatcac cctgtctggg ggtcaacgag cgaggatctc cctggcacgc
1680

gccgtctaca aggacgcgga cctctatctg ttggattcac cgttcggata tttggacgtg

1740

cttacggaga aagaaatatt tgagagctgt gtttgcaagc tcatggcaaa taaaaccaga
1800

atattggtta caagcaagat ggagcatctt aagaaagcag ataaaatcct gatattgcac
1860

gagggctctt catacttcta cgggacgttt tctgagttgc agaacctcca gccggatttc
1920

agctctaagc tgatgggctg tgattccttt gatcagttta gtgcggaaag acgaaacagt
1980

atactcaccg aaacactgca caggttctct ctggagggcg acgccccggt ttcttgga
2040

gagacgaaga agcagtcctt caaacagaca ggcgagtttg gggagaaaag gaaaaatagc
2100

atactcaacc cgattaacag cattcgcaag ttcagtatag tacaaaagac cccgttgca
2160

atgaacggta tagaggaaga ttctgatgag cactggaaa gacggctttc tctcgttccg
2220

gacagtgaac agggagagge aatactgcct cggatcagcg ttatctctac aggacctact
2280

ttgcaagctc ggcgccgaca gtcagtcttg aatcttatga ctcatagtgt taatcaaggc
2340

cagaatatcc atcgcaagac caccgcaagt acaaggaaa tgagcttggc acctcaagca
2400

aaccttactg aacttgatat ctactcacgg cgactttcac aggagaccgg acttgaaatt
2460

agtgaagaaa ttaacgagga ggacctcaag gagtgccttct tcgatgacat ggaatcaatc
2520

cccgagtc caacctggaa cacttatctg aggtatataa cagttcacia ggcctcatt
2580

tttgtactta tttggtgttt ggtaattttc ctggcggagg ttgctgcttc tttggtcgtc
2640

ctttggctcc tcggaatac accgctcaa gacaaaggca actctacca tagtaggaac
2700

aattcatatg cagtgattat aaccagtaca tcatcttatt acgttttcta tatttatgtc
2760

ggggtagctg acacgctgtt ggcgatgggc ttctttaggg gcctcccctt ggtacacacc
2820

cttatcacgg tgagtaaaat cctgcatcac aaaatgcttc attctgtact ccaagcgccg
2880

atgagtacgc ttaatacgct gaaagcagga gggatactga atcggttcag caaggacatc

2940

gccattctgg atgacctgct tccattgaca atatttgatt tcattcagct ccttctcata
3000

gttattggag ccatagcggg ggtggctgtg cttcagcctt atatattcgt tgccacagtt
3060

cccgttatag tggcatttat aatgctcagg gcctactttc tccagacttc ccagcagttg
3120

aagcaactcg aatcagaagg aaggtcacct attttcacac atcttgtgac ttccttgaag
3180

ggcttgtgga cgctgcgggc cttcggaaga caaccatatt ttgaaactct cttccacaaa
3240

gctttgaatc ttcatactgc gaactgggtc ctgtatttga gtactttgcg ctggttccag
3300

atgaggatag aaatgatatt cgttatcttc tttatcgcgg ttacgttcat aagtatcctc
3360

actacggggg agggtgaggg tagagtgggc ataatactga ccctcgccat gaacattatg
3420

tccaccctgc agtgggcggg aaacagcagc atagatgtgg attctttgat gcgcagtggt
3480

agcagggttt ttaagtttat cgatatgccg acggaaggaa agcccactaa aagcacgaaa
3540

ccctataaaa atggacagct tagcaaagta atgataatcg agaatagcca tgtgaaaaag
3600

gatgacatat ggccttcggg aggccaaatg actgttaaag atctgaccgc taaatatacc
3660

gagggcggca acgcaatact cgaaaacata agctttttcca taagccccgg ccaacgcgtg
3720

ggtcttctgg ggaggactgg ctccggaaaa tcaacgttgc ttagcgcgtt tttgcggctc
3780

cttaacactg aaggtgagat ccaaatagat ggcgttagtt gggactctat aacactgcaa
3840

caatggcgga aagctttcgg cgtcatacct cagaaggtgt tcattcttag cggaacgttc
3900

aggaagaact tggatcccta cgaacaatgg agtgatcaag aaatatggaa agtggcagat
3960

gaggtaggct tgcgcagtggt cattgaacaa ttcccaggga aactcgactt tgtactgggtg
4020

gacggcggtt gcgtcttgct acacgggcac aaacagttga tgtgtttggc ccgcagtggt
4080

ttgtctaagg cgaagattct gttgctcgac gaaccgagtg ctcatcttga tcccgtcacc

4140

taccaaataca tcagaaggac gttgaagcaa gctttcgccg actgcactgt aatcctttgt
4200

gagcatagga tcgaagcaat gctcgagtgc caacagttct tggttataga ggagaataag
4260

gttcggcaat acgactcaat acagaaactg cttaatgagc ggtcactctt tcgacaagct
4320

atctctccta gtgacagggt aaagcttttt cctcatcgga attccagcaa gtgtaagagt
4380

aaaccacaga tcgccgcct taaagaggag accgaagaag aggtgcagga tacgagactt
4440

tag
4443

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения кистозного фиброза (CF), предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, композиции, содержащей мРНК, кодирующую белок-регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR),

где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1,

где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,4 мг/мл,

где стадия введения предусматривает ингаляцию.

2. Способ по п.1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,5 мг/мл.

3. Способ по п.1, где концентрация мРНК составляет по меньшей мере 0,6 мг/мл.

4. Способ по п.1, где концентрация мРНК находится в диапазоне от 0,4 мг/мл до 0,8 мг/мл.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию распыляют перед ингаляцией.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию хранят в виде замороженной стерильной суспензии до введения.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию хранят в одноразовом флаконе до введения.

12. Способ по п.11, где одноразовый флакон содержит менее 5,0 мл композиции.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где дозировка мРНК, кодирующей белок CFTR, находится в диапазоне от 8 мг до 24 мг.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 5'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 4.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, дополнительно содержит последовательность 3'-нетранслируемой области (UTR) под SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, инкапсулирована в наночастицу.

17. Способ по п.16, где наночастица представляет собой липосому.

18. Способ по п.17, где липосома содержит один или более катионных липидов, один или более не-катионных липидов и один или более PEG-модифицированных липидов.

19. Способ по п.18, где липосома содержит не более трех отличающихся липидных компонентов.

20. Способ по п.19, где один отличающийся липидный компонент представляет собой катионный липид на основе стерина.

21. Способ по любому из пп.17-20, где липосома имеет размер менее приблизительно 100 нм.

22. Способ по п.21, где липосома имеет размер, находящийся в диапазоне от 40 нм до 60 нм.

23. Способ по п.19, где не более трех отличающихся липидных компонентов представляют собой катионный липид, некаатионный липид и PEG-модифицированный липид.

24. Способ по любому из пп.19-23, где липосома содержит холестеринсодержащий сложный эфир имидазола (ICE), 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DOPE) и 1,2-димиристоил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (DMG-PEG-2K).

25. Способ по п.24, где ICE и DOPE присутствуют в молярном соотношении $>1:1$.

26. Способ по п.24, где ICE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>10:1$.

27. Способ по п.24, где DOPE и DMG-PEG-2K присутствуют в молярном соотношении $>5:1$.

28. Способ по п.12, где одноразовый флакон содержит от 3,0 до 4,0 мл композиции.

29. Способ по п.28, где одноразовый флакон содержит 3,2 мл композиции.

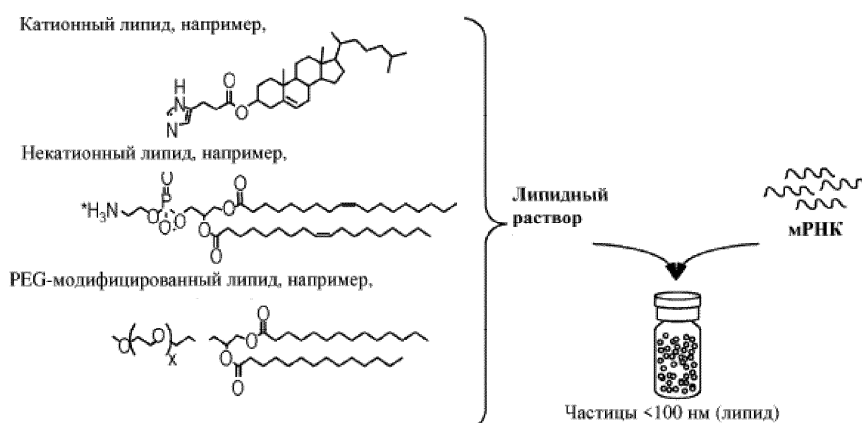
30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мРНК, кодирующая белок CFTR, содержит полинуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 91%, или по меньшей мере на 92%, или по меньшей мере на 93%, или по меньшей мере на 94%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 96%, или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99%, или на 100% идентичную по отношению к любой из SEQ ID NO: 6 до SEQ ID NO: 27.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию хранят в форме лиофилизированного сухого порошка.

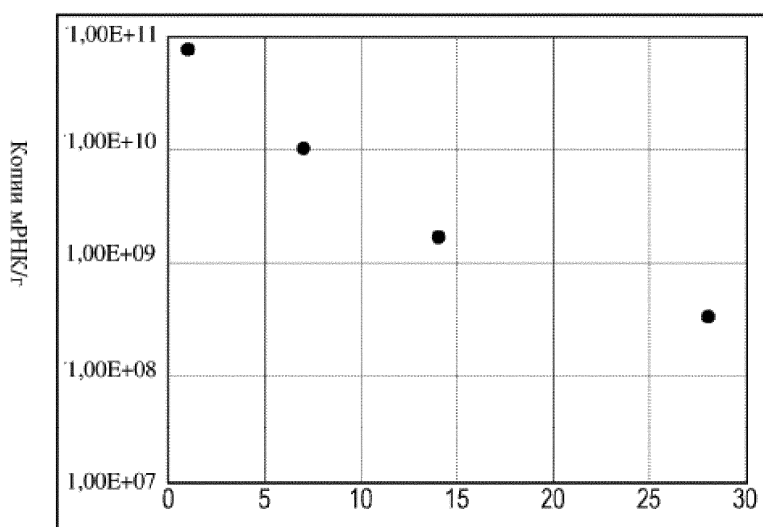
32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композиция в лиофилизированной форме является стабильной в замороженном состоянии в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 10 лет без потери фармакологической или биологической активности мРНК, кодирующей белок CFTR.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где композицию в лиофилизированной форме дополнительно восстанавливают в водном растворе перед введением.

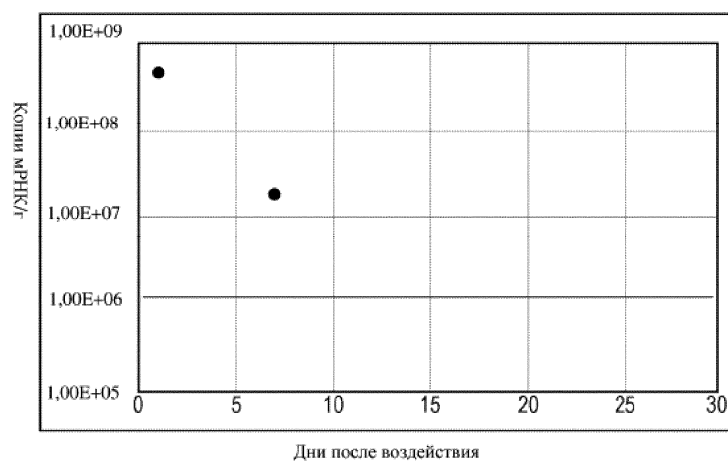
34. Способ по п.33, где водный раствор представляет собой очищенную воду.



Фиг. 1

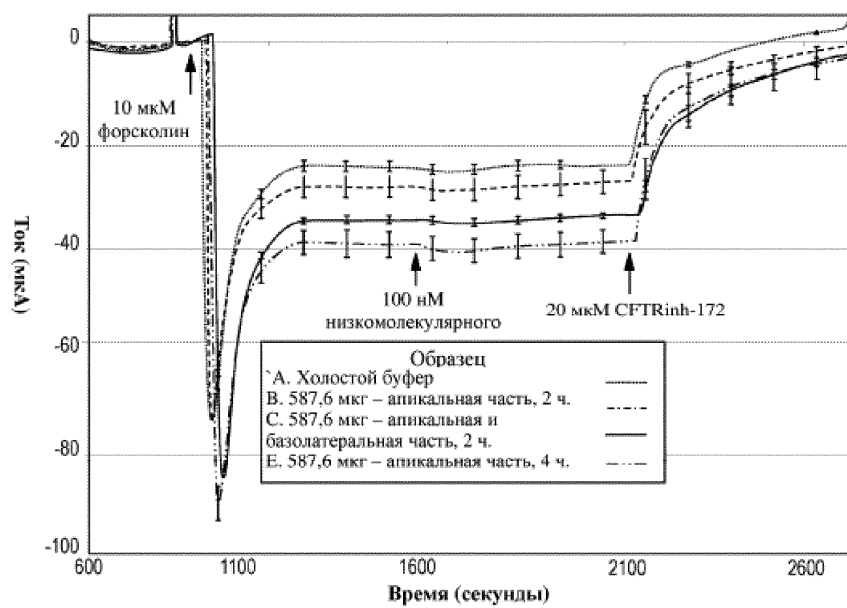


Фиг. 2

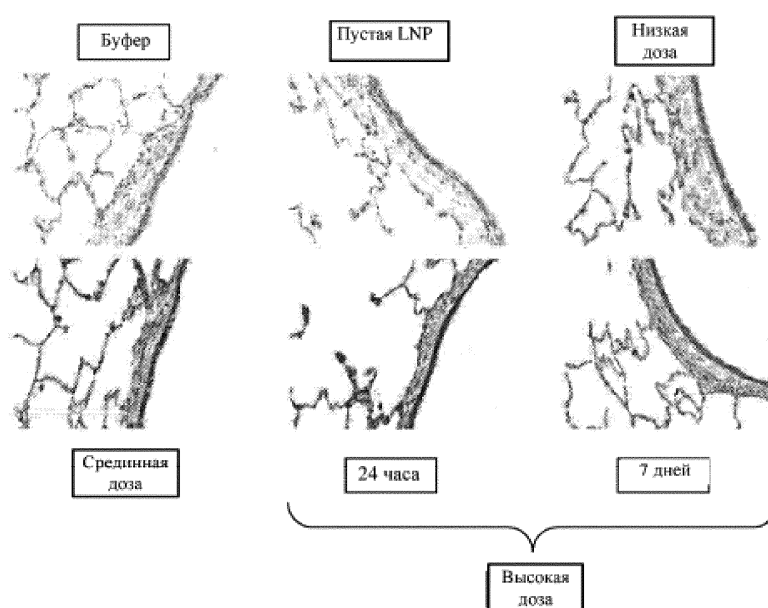


Дни после воздействия

Фиг. 3



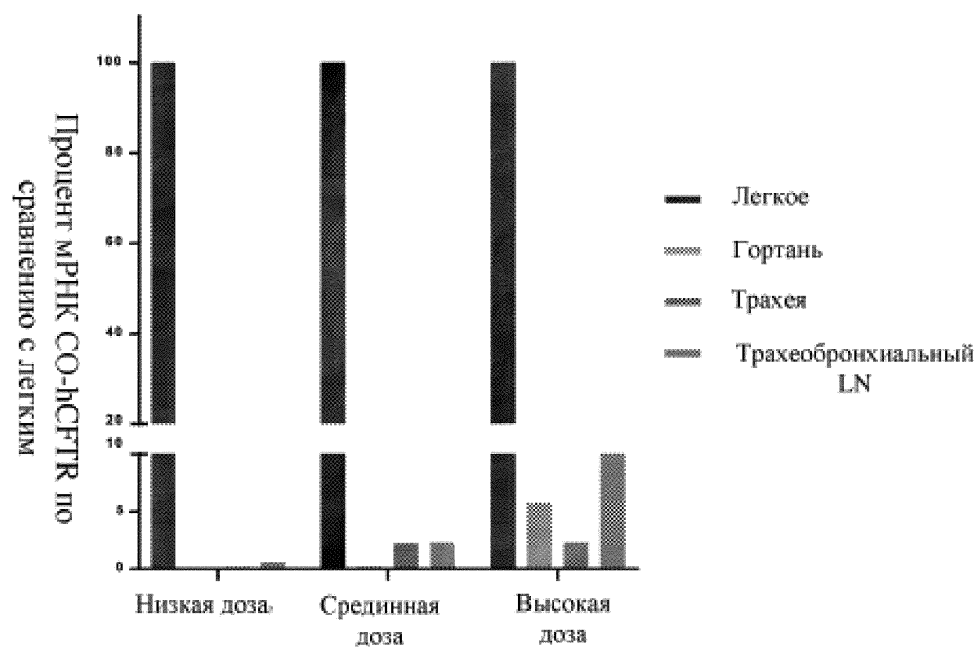
Фиг. 4



Фиг. 5

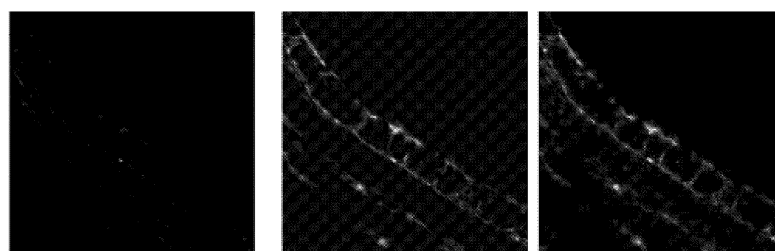


Фиг. 6



Фиг. 7

Бронхиальные эпителиальные
клетки верхних дыхательных путей
Группа 1, 10% трегалоза

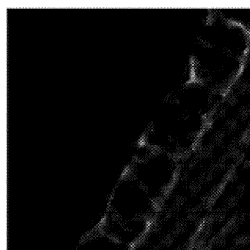


CFTR

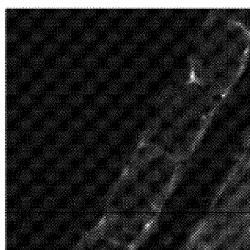
ZO1
Фиг. 8A

Слитое

Бронхиальные эпителиальные
клетки верхних дыхательных путей
Группа 3, 500 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 60 минут

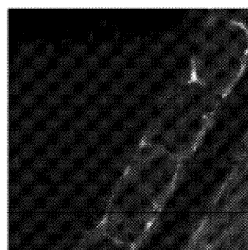


CFTR



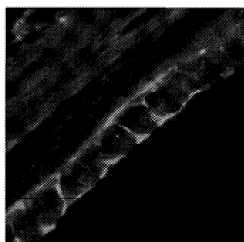
ZO1

Фиг. 8B

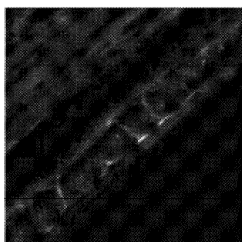


Слитое

Бронхиальные эпителиальные клетки
верхних дыхательных путей
Группа 5, 1000 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 120 минут

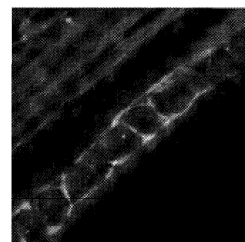


CFTR



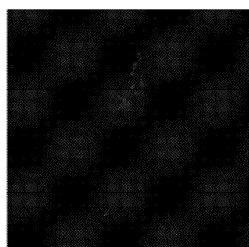
ZO1

Фиг. 8C

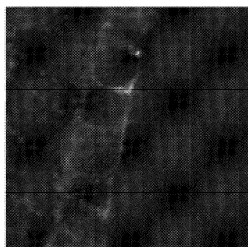


Слитое

Бронхиальные эпителиальные клетки
нижних дыхательных путей
Группа 1, 10% трегалоза

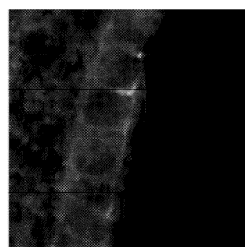


CFTR



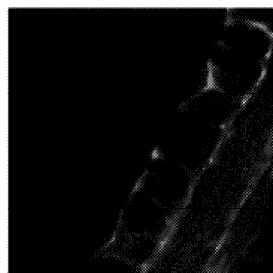
ZO1

Фиг. 9A

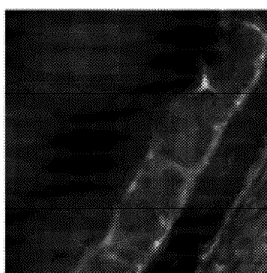
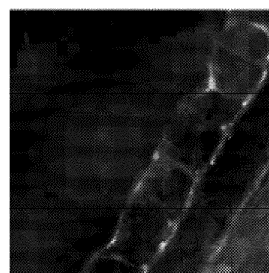


Слитое

Бронхиальные эпителиальные клетки
нижних дыхательных путей
Группа 3, 500 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 60 минут

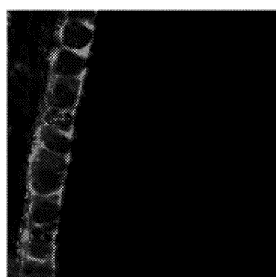


CFTR

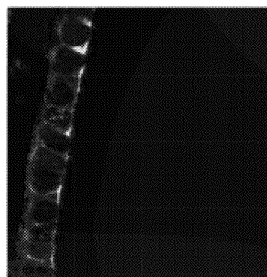
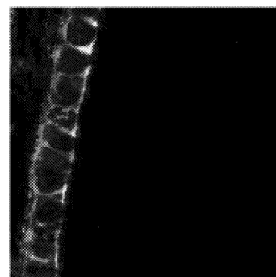
ZO1
Фиг. 9B

Слитое

Бронхиальные эпителиальные клетки
нижних дыхательных путей
Группа 5, 1000 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 120 минут



CFTR

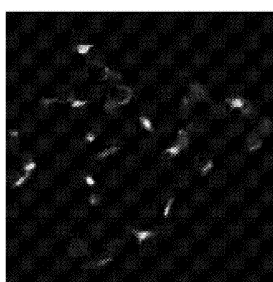
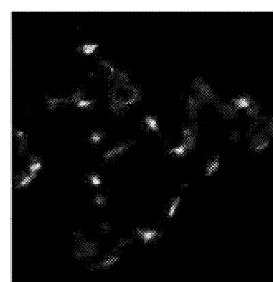
ZO1
Фиг. 9C

Слитое

Альвеолярная область
Группа 1, 10% трегалоза
Альвеолярная область
Группа 1, 10% трегалоза

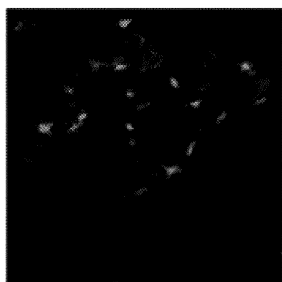


CFTR

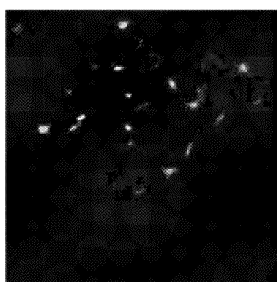
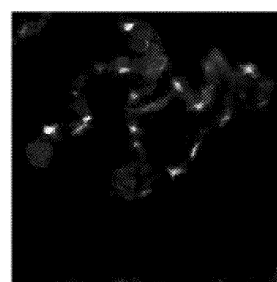
ZO1
Фиг. 10A

Слитое

Альвеолярная область
Группа 3, 500 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 60 минут

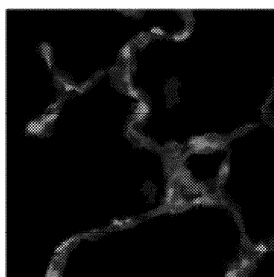


CFTR

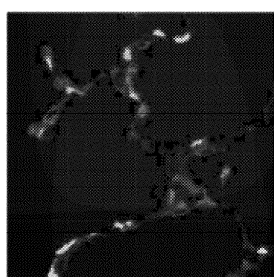
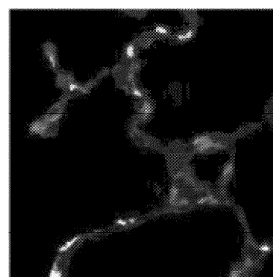
ZO1
Фиг. 10B

Слитое

Альвеолярная область
Группа 5, 1000 мкг/кг мРНК CFTR,
воздействие 120 минут



CFTR

ZO1
Фиг. 10C

Слитое



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
