

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293469** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.02.28

(51) Int. Cl. *C12N 15/67* (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.28

(54) **КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ТРЕМ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ**

(31) 63/031,941

(32) 2020.05.29

(33) US

(86) PCT/US2021/034999

(87) WO 2021/243290 2021.12.02

(71) Заявитель:

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

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение в целом относится к способам модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или кодируемого ею полипептида, содержащей эндогенную ORF, имеющую кодон преждевременной терминации, которые предусматривают введение эффекторной молекулы на основе гРНК, имеющей не встречающуюся в природе модификацию.

A1

202293469

202293469

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576060EA/085

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ TREM И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Для данной заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 63/031941, поданной 29 мая 2020 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены модифицированные эффекторные молекулы на основе тРНК (TREM, например, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM), а также связанные с ними композиции и варианты их применения. TREM или связанную с ней композицию можно применять среди прочего для модулирования параметра продуцирования (например, параметра экспрессии и/или параметра передачи сигнала) РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или кодируемого ею полипептида, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), имеющую кодон преждевременной терминации (PTC). Соответственно, в одном аспекте в настоящем изобретении представлен способ модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида в клетке, при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида, за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования в клетке. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида у субъекта, при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность, за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования у субъекта. В одном варианте осуществления

параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала и/или параметр экспрессии, например, описанный в данном документе.

В другом аспекте в данном документе представлен способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность, за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке.

В еще одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность, за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта.

В одном аспекте в данном документе представлен способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM содержит фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность; приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида у субъекта, при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность, за счет чего осуществляется

модулирование параметра продуцирования у субъекта. В одном варианте осуществления параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала и/или параметр экспрессии, например, описанный в данном документе.

В одном аспекте в данном документе представлен способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM содержит фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с PTC в ORF; приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта, за счет чего осуществляется лечение субъекта. В одном варианте осуществления PTC предусматривает UAA, UGA или UAG.

В еще одном аспекте в данном документе раскрыт способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с PTC, за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке. В одном варианте осуществления PTC предусматривает UAA, UGA или UAG.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с PTC, за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта. В одном варианте осуществления PTC предусматривает UAA, UGA или UAG.

В одном аспекте в данном документе представлен способ повышения экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM в количестве и/или в течение времени, достаточных для повышения экспрессии белка, при этом композиция на основе TREM (i) имеет антикодон, который спаривается с PTC, (ii) распознает аминоксил-тРНК-синтазу, специфичную для Trp, Tyr, Cys, Glu, Lys, Gln, Ser, Leu, Arg или Gly, (iii) содержит последовательность

формулы A или (iv) содержит одну или несколько из модификаций, представляющих собой 2'-O-МОЕ, псевдоуридин или 5,6-дигидроуридин. В одном варианте осуществления РТС предусматривает UAA, UGA или UAG. В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (i). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (ii). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (iii). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (iv). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает два из (i) - (iv). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает три из (i) - (iv). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает каждый из (i) - (iv).

В одном аспекте в данном документе представлен способ повышения экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (РТС), который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM в количестве и/или в течение времени, достаточных для повышения экспрессии белка, при этом композиция на основе TREM (i) имеет антикодон, который спаривается с РТС, (ii) распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Trp, Tyr, Cys, Glu, Lys, Gln, Ser, Leu, Arg или Gly, (iii) содержит последовательность формулы B или (iv) содержит одну или несколько из модификаций, представляющих собой 2'-O-МОЕ, псевдоуридин или 5,6-дигидроуридин. В одном варианте осуществления РТС предусматривает UAA, UGA или UAG. В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (i). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (ii). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (iii). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает (iv). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает два из (i) - (iv). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает три из (i) - (iv). В одном варианте осуществления композиция на основе TREM предусматривает каждый из (i) - (iv).

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, кодон, имеющий первую последовательность, содержит мутацию (например, точечную мутацию, например, нонсенс-мутацию), приводящую к образованию кодона преждевременной терминации (РТС), выбранного из UAA, UGA или UAG. В одном варианте осуществления кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA. В одном варианте осуществления кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA. В одном варианте осуществления кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG.

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, UGA или UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или

фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая сохраняет, например, поддерживает вторичную и/или третичную структуру полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, UGA или UAG, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая поддерживает свойство, например, функцию, полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, UGA или UAG, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая не изменяет, например, поддерживает параметр продуцирования, например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала мРНК, соответствующей ORF, или полипептида, кодируемого ORF. В одном варианте осуществления параметр продуцирования сравнивают с мРНК, соответствующей полипептиду, или кодируемым ею полипептидом, в остальном подобной ORF, имеющей премутацию, например, аминокислоту дикого типа, встроенную в положение, соответствующее кодону с первой последовательностью или РТС.

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, TREM или фрагмент TREM содержит последовательность формулы А. В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы В.

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для любой из 20 аминокислот. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Trp, Tyr, Cys, Glu, Lys, Gln, Ser, Leu, Arg или Gly. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Trp. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Tyr. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Cys. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Glu. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Lys. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Gln. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Ser. В одном варианте осуществления

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Leu. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Arg. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Gly.

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат одну или несколько из модификаций, представляющих собой 2'-О-МОЕ, псевдоуридин или 5,6-дигидроуридин. В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат модификацию, представляющую собой 2'-О-МОЕ. В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат модификацию, представляющую собой псевдоуридин. В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат модификацию, представляющую собой 5,6-дигидроуридин.

В одном аспекте в данном документе представлена TREM, содержащая последовательность формулы А:

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

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

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

В одном варианте осуществления TREM содержит признак (a). В одном варианте осуществления TREM содержит признак (b). В одном варианте осуществления TREM содержит признак (c). В одном варианте осуществления TREM содержит признак (d). В

одном варианте осуществления TREM содержит признак (e). В одном варианте осуществления TREM содержит признак (f). В одном варианте осуществления TREM содержит два из признаков (a) - (f). В одном варианте осуществления TREM содержит три из признаков (a) - (f). В одном варианте осуществления TREM содержит четыре из признаков (a) - (f). В одном варианте осуществления TREM содержит пять из признаков (a) - (f). В одном варианте осуществления TREM содержит все из признаков (a) - (f).

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

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

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

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

В одном варианте осуществления TREM сохраняет способность поддерживать синтез белка. В одном варианте осуществления TREM сохраняет способность загружаться синтетазой. В одном варианте осуществления TREM сохраняет способность связываться фактором элонгации. В одном варианте осуществления TREM сохраняет способность вводить аминокислоту в пептидную цепь. В одном варианте осуществления TREM сохраняет способность поддерживать элонгацию. В одном варианте осуществления TREM сохраняет способность поддерживать инициацию трансляции.

В одном варианте осуществления [домен ASt 1] и/или [домен ASt 2], содержащие не встречающуюся в природе модификацию, сохраняют способность инициировать образование полипептидной цепи или элонгировать полипептидную цепь.

В одном варианте осуществления [домен ACH], содержащий не встречающуюся в природе модификацию, сохраняет способность опосредовать спаривание с кодоном.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления $y=1$ для [домен DH (DHD)], и DHD содержит нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию. В одном варианте осуществления DHD, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, сохраняет способность опосредовать распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы.

В одном варианте осуществления $y=1$ для линкера [L3], и L3 содержит нуклеотид,

имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, для применения в способе, раскрытом в данном документе.

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

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM является синтетическим.

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

В одном варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, домен TREM содержит совокупность нуклеотидов, каждый из которых имеет не встречающуюся в природе модификацию. В одном варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация предусматривает модификацию азотистого основания, модификацию сахара (например, рибозы) или модификацию остова. В одном варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию сахара (например, рибозы). В одном варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой 2'-модификацию рибозы, например, 2'-ОМе-, 2'-галоген- (например, 2'-F), 2'-МОЕ- или 2'-дезоксид-модификацию. В одном варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, например фосфотиоатную модификацию.

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

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

В одном варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 10.

В одном варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 11.

В одном варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 12.

В одном варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 13.

В одном варианте осуществления любого из TREM, коровых фрагментов TREM или

фрагментов TREM, раскрытых в данном документе, не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 14.

Дополнительные признаки любого из вышеупомянутых TREM, коровых фрагментов TREM, фрагментов TREM, композиций и препаратов на основе TREM, способов получения композиций и препаратов на основе TREM, а также способов применения композиций и препаратов на основе TREM включают один или несколько из следующих вариантов осуществления.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1A - 1C представлены графики, на которых изображены данные сквозного прочтения в клетках кодонов преждевременной терминации (PTC) в иллюстративных репортерах заболеваний (фиг. 1A - фактор IX в положении 298 (FIX^{R298X}); фиг. 1B - трипептидилпептидаза 1 в положении 208 ($TPPI^{R208X}$); и фиг. 1C - родственная протокадгерину фактор 15 в положении 245 ($PCDH15^{R245X}$)) после обработки немодифицированной по аргинину некогнатной TREM и модифицированной по аргинину некогнатной TREM (TREM-Arg-TGA-Biotin-47), как описано в примере 15.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены способы модулирования в клетке или у субъекта параметра продуцирования (например, параметра экспрессии и/или параметра передачи сигналов) РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или кодируемого ею полипептида, содержащей эндогенную ORF, имеющую кодон преждевременной терминации (PTC), которые предусматривают введение композиции, содержащей эффекторные молекулы на основе тРНК (TREM), в клетку или субъекту. В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит TREM, коровый фрагмент *TREM* или фрагмент *TREM*, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, например, описанную в данном документе. Также в данном документе раскрыты способы модулирования экспрессии белка у субъекта или в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), имеющую первую последовательность, например мутацию, например кодон преждевременной терминации (PTC), и способы лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон преждевременной терминации (PTC). Кроме того, в данном документе раскрыты TREM, содержащие не встречающуюся в природе модификацию, способы их получения и композиции на их основе.

Как раскрыто в данном документе, TREM представляют собой сложные молекулы,

которые могут опосредовать множество клеточных процессов. Композиции на основе TREM, например, фармацевтические композиции на основе TREM, например, TREM, содержащих не встречающуюся в природе модификацию, можно вводить в клетку, ткань или субъекту для модулирования данных функций. К TREM по настоящему изобретению относятся TREM, коровые фрагменты TREM и фрагменты TREM. TREM, коровые фрагменты TREM или фрагменты TREM можно модифицировать с помощью не встречающихся в природе модификаций, например, для повышения уровня и/или активности (например, стабильности) TREM.

Не ограничиваясь какой-либо теорией в каждом случае, считается, что в некоторых вариантах осуществления введение композиции на основе TREM субъекту или в клетку, у которых имеются эндогенная ORF, имеющая PTC, приводит к считыванию PTC, например, экспрессии, например, повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем и/или активности) полипептида, кодируемого ORF, имеющей PTC. В одном варианте осуществления введение композиции на основе TREM приводит к модулированию, например, повышению параметра продуцирования РНК, соответствующей полноразмерной ORF, или полипептида, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты, содержащей полноразмерную ORF. В некоторых вариантах осуществления PTC предусматривает стоп-кодон UAG, UGA или UAA. В некоторых вариантах осуществления TREM содержит антикодон, который спаривается со стоп-кодоном, например, распознает стоп-кодон, например, стоп-кодон, выбранный из UAA, UGA или UAG, и опосредует встраивание аминокислоты в положении, соответствующем стоп-кодону. В некоторых вариантах осуществления параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала и/или параметр экспрессии, например, описанный в данном документе.

Определения

Термины "получить" или "получение", используемые в данном документе, относятся к получению присвоенного значения, например числового значения, путем "прямого получения" или "опосредованного получения" физической величины или физического значения. "Прямое получение" относится к выполнению процесса (например, выполнению аналитического способа) для получения значения. "Опосредованное получение" относится к получению значения от другой стороны или другого источника (например, от сторонней лаборатории, которая непосредственно получила величину или значение).

Термин "изоакцептор", используемый в данном документе, относится к совокупности молекул тРНК или TREM, где каждая молекула из совокупности содержит разную встречающуюся в природе последовательность антикодона, и каждая молекула из совокупности опосредует встраивание одной и той же аминокислоты, при этом аминокислота представляет собой аминокислоту, которая естественным образом соответствует антикодонам из совокупности.

Термин "стоп-кодон", используемый в данном документе, относится к непрерывной последовательности из трех нуклеотидов в матричной РНК, которая определяет

терминацию трансляции. Например, UAG, UAA, UGA (в РНК) и TAG, TAA или TGA (в ДНК) являются стоп-кодонами. Стоп-кодона также известны как янтарные (UAG), охровые (UAA) и опаловые (UGA).

Термины "кодон преждевременной терминации" или "РТС", используемые в данном документе, относятся к стоп-кодону, который встречается в открытой рамке считывания (ORF) ДНК или мРНК. В одном варианте осуществления РТС находится в положении выше встречающегося в природе стоп-кодона в ORF. В одном варианте осуществления РТС, который находится выше встречающегося в природе стоп-кодона, например в ORF, приводит к модулированию параметра продуцирования соответствующей мРНК или соответствующего полипептида, кодируемого данной ORF. В одном варианте осуществления РТС может отличаться от премутационной последовательности точечной мутацией (или быть полученным в результате точечной мутации), например нонсенс-мутацией. В одном варианте осуществления РТС может отличаться от премутационной последовательности генетическим изменением (или быть полученным в результате генетического изменения), например, аномалией, отличной от точечной мутации, например, сдвигом рамки считывания, делецией, вставкой, перестройкой, инверсией, транслокацией, дубликацией или трансверсией. В одном варианте осуществления РТС приводит к продуцированию усеченного белка, который лишен нативной активности или который ассоциирован с мутантным, болезненным или другим нежелательным фенотипом.

Используемый в данном документе термин "заболевание или нарушение, ассоциированное с РТС" включает без ограничения заболевание или нарушение, при котором клетки экспрессируют или в какой-то момент времени экспрессировали полипептид, кодируемый ORF, содержащей РТС. В некоторых вариантах осуществления заболевание, ассоциированное с РТС, выбрано из пролиферативного нарушения (например, рака), генетического нарушения, нарушения обмена веществ, иммунопатологического нарушения, воспалительного нарушения или неврологического нарушения. Иллюстративные заболевания или нарушения, ассоциированные с РТС, представлены в любой из таблиц 15, 16 и 17.

Используемая в данном документе фраза "ORF, имеющая РТС" относится к открытой рамке считывания (ORF), которая содержит кодон преждевременной терминации (РТС). В одном варианте осуществления ORF, имеющая РТС, ассоциирована с заболеванием или нарушением, ассоциированным с РТС, например, описанными в данном документе, например, заболеванием или нарушением, перечисленными в любой из таблиц 15, 16 и 17. В одном варианте осуществления ORF, имеющая РТС, не ассоциирована с заболеванием или нарушением, ассоциированным с РТС.

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

нуклеотид.

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

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

Используемый в данном документе термин "неприродным образом модифицированный нуклеотид" относится к нуклеотиду, содержащему не встречающуюся в природе модификацию на фрагменте сахара, азотистого основания или фосфата или в них.

Используемый в данном документе термин "не встречающаяся в природе последовательность" относится к последовательности, в которой аденин заменен остатком, отличным от аналога аденина, цитозин заменен остатком, отличным от аналога цитозина, гуанин заменен остатком, отличным от аналога гуанина, а урацил заменен остатком, отличным от аналога урацила. Аналог относится к любому возможному производному рибонуклеотидов А, G, С или U. В одном варианте осуществления последовательность, имеющая производное любого из рибонуклеотидов А, G, С или U, представляет собой не встречающуюся в природе последовательность.

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

"Параметр продуцирования" относится к параметру экспрессии и/или параметру передачи сигнала. В одном варианте осуществления параметр продуцирования представляет собой параметр экспрессии. Параметр экспрессии включает параметр

экспрессии полипептида или белка, кодируемого эндогенной ORF, имеющей первую последовательность или РТС; или параметр экспрессии РНК, например матричной РНК, кодируемой эндогенной ORF, имеющей первую последовательность или РТС. В одном варианте осуществления параметр экспрессии может включать:

- (a) трансляцию белка;
- (b) уровень экспрессии (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (c) посттрансляционную модификацию полипептида или белка;
- (d) фолдинг (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (e) структуру (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (f) трансдукцию (например, полипептида или белка);
- (g) компартиментализацию (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (h) встраивание (например, полипептида, или белка, или мРНК) в надмолекулярную структуру, например, встраивание в мембрану, протеасому или рибосому;
- (i) встраивание в мультимерный полипептид, например, гомо- или гетеродимер, и/или
- (j) стабильность.

В одном варианте осуществления параметр продуцирования представляет собой параметр передачи сигнала. Параметр передачи сигнала может включать:

- (1) модулирование сигнального пути, например, клеточного сигнального пути, который расположен ниже или выше белка, кодируемого эндогенной ORF, имеющей первую последовательность или РТС;
- (2) модулирование судьбы клеток;
- (3) модулирование занятости рибосомы;
- (4) модулирование трансляции белка;
- (5) модулирование стабильности мРНК;
- (6) модулирование фолдинга и структуры белка;
- (7) модулирование белковой трансдукции или компартиментализации и/или
- (8) модулирование стабильности белка.

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

В одном варианте осуществления TREM является ненативной, что установлено по

структуре или способу ее получения.

В одном варианте осуществления TREM содержит одну или несколько из следующих структур или характеризуется одним или несколькими из следующих свойств:

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

(a) домен присоединения аминокислоты, который связывает аминокислоту, например, домен акцепторного стебля (AStD), где AStD содержит последовательность РНК, достаточную для опосредования, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, присоединения аминокислоты, например, его когнатной аминокислоты или некогнатной аминокислоты, и переноса аминокислоты (AA) при инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи. Как правило, AStD содержит 3'-концевой аденозин (ССА) для загрузки акцепторного стебля, что является частью распознавания синтетазы. В одном варианте осуществления AStD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе AStD, например, AStD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 9. В одном варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог AStD, например, AStD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 9, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью AStD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью AStD. (Специалист средней квалификации может определить приемлемую соответствующую последовательность для любого из доменов, стеблей, петель или других признаков последовательности, упомянутых в данном документе, исходя из последовательности, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 9. Например, специалист средней квалификации может определить последовательность, которая соответствует AStD, исходя из последовательности тРНК, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 9.)

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

В одном варианте осуществления AStD содержит остатки $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7$ и остатки $R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}$ формулы I_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В одном варианте осуществления AStD содержит остатки $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7$ и остатки $R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}$ формулы II_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В одном варианте осуществления AStD содержит остатки $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7$ и остатки $R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}$ формулы III_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот;

(a'-1) линкер, содержащий остатки R_8-R_9 консенсусной последовательности,

представленной в разделе "Консенсусная последовательность", например, линкерную область 2;

(b) домен дигидроуридиновой шпильки (DHD), где DHD содержит достаточную последовательность РНК, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы, например, действовать как сайт распознавания для аминоксил-тРНК-синтетазы для загрузки аминокислоты в TREM. В одних вариантах осуществления DHD опосредует стабилизацию третичной структуры TREM. В одном варианте осуществления DHD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе DHD, например, DHD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 9. В одном варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог DHD, например, DHD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 9, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью DHD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью DHD.

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

В одном варианте осуществления DHD содержит остатки R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} формулы I $_{ZZZ}$, где $_{ZZZ}$ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В одном варианте осуществления DHD содержит остатки R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} формулы II $_{ZZZ}$, где $_{ZZZ}$ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В одном варианте осуществления DHD содержит остатки R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} формулы III $_{ZZZ}$, где $_{ZZZ}$ обозначает любую из двадцати аминокислот;

(b'-1) линкер, содержащий остаток R_{29} консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", например, линкерную область 3;

(c) антикодон, который связывает соответствующий кодон в мРНК, например, домен антикодонной шпильки (ACHD), где ACHD содержит достаточную последовательность, например, антикодонный триплет, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, спаривание (с неоднозначными парами или без них) с кодоном. В одном варианте осуществления ACHD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе ACHD, например, ACHD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 9. В одном варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог ACHD, например, ACHD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 9, при этом данный фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью ACHD, а в других вариантах осуществления

не характеризуется активностью ACHD.

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

В одном варианте осуществления ACHD содержит остатки $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ формулы I ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В одном варианте осуществления ACHD содержит остатки $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ формулы II ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот.

В одном варианте осуществления ACHD содержит остатки $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ формулы III ZZZ, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот;

(d) домен вариабельной петли (VLD), где VLD содержит достаточную последовательность РНК, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы, например, действовать как сайт распознавания для аминоксил-тРНК-синтетазы для загрузки аминокислоты в TREM. В одних вариантах осуществления VLD опосредует стабилизацию третичной структуры TREM. В одном варианте осуществления VLD модулирует, например повышает, специфичность TREM, например, в отношении ее когнатной аминокислоты, например, VLD модулирует функцию когнатного адаптора TREM. В одном варианте осуществления VLD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе VLD, например, VLD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 9. В одном варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог VLD, например, VLD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 9, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью VLD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью VLD.

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

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

x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271);

(е) домен тиминовой шпильки (THD), где THD содержит достаточную последовательность РНК, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание рибосомы, например, действовать как сайт распознавания рибосомы для формирования комплекса TREM-рибосома во время трансляции. В одном варианте осуществления THD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе THD, например, THD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 9. В одном варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог THD, например, THD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 9, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью THD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью THD.

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

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

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

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

(e'1) линкер, содержащий остаток R_{72} консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", например, линкерную область 4;

(f) в физиологических условиях он содержит стеблевую структуру и одну или несколько петлевых структур, например, 1, 2 или 3 петли. Петля может содержать домен, описанный в данном документе, например, домен, выбранный из (a) - (e). Петля может содержать один или несколько доменов. В одном варианте осуществления стеблевая или петлевая структура характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающейся в природе стеблевой или петлевой структурой, например, стеблевой или петлевой структурой, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 9. В одном варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог стеблевой или петлевой структуры, например, стеблевой или петлевой структуры, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 9, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью стеблевой или петлевой структуры, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью стеблевой или петлевой

структуры;

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

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

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

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

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

(l) структуру, которая обеспечивает связывание рибосомы;

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

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

(o) способность модулировать судьбу клеток;

(p) способность модулировать занятость рибосомы;

(q) способность модулировать трансляцию белка;

(r) способность модулировать стабильность мРНК;

(s) способность модулировать фолдинг и структуру белка;

(t) способность модулировать трансдукцию или компартиментализацию белка;

(u) способность модулировать стабильность белка или

(v) способность модулировать сигнальный путь, например, клеточный сигнальный путь.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления TREM содержит:

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

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

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

В одном варианте осуществления TREM опосредует трансляцию белка.

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

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

В одном варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, которая на по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична или

отличается не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 30 рибонуклеотидами от последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, или ее фрагмент или функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, или ее фрагмент или функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 9, или ее фрагмент или функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления TREM содержит домен TREM, например, домен, описанный в данном документе, который характеризуется по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с или отличается не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 10 или 15 рибонуклеотидами от РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, или его фрагмент или функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления TREM содержит домен TREM, например, домен, описанный в данном документе, содержащий последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, или его фрагмент или функциональный фрагмент. В одном варианте осуществления TREM содержит домен TREM, например, домен, описанный в данном документе, содержащий последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 9, или его фрагмент или функциональный фрагмент.

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

В одном варианте осуществления TREM является аминокислотной, например, загруженной аминокислотой с помощью аминокислот-тРНК-синтетазы.

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

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

(например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, полученный в результате расщепления в THD) или внутренний фрагмент (например, полученный в результате расщепления в одном или нескольких из ACHD, DHD или THD).

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

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

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

Используемый в данном документе термин "сниженная экспрессия" относится к снижению по сравнению с контролем, например, в случае, когда измененная контрольная область или добавление средства приводит к сниженной экспрессии рассматриваемого продукта, она снижается по сравнению с аналогичной в остальном клеткой без изменения или добавления.

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

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

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

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

(a) отличается по меньшей мере одним нуклеотидом или одной посттранскрипционной модификацией от ближайшей последовательности тРНК в эталонной клетке, например, клетке, в которую вводится экзогенная нуклеиновая кислота;

(b) была введена в клетку, отличную от клетки, в которой она транскрибировалась;

(c) присутствует в клетке, отличной от той, в которой она встречается в природе; или

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

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

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

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

Используемый в данном документе термин "посттранскрипционный процессинг" в отношении рассматриваемой молекулы, например, TREM, РНК или тРНК, относится к ковалентной модификации рассматриваемой молекулы. В одном варианте осуществления ковалентная модификация происходит посттранскрипционно. В одном варианте осуществления ковалентная модификация происходит котранскрипционно. В одном варианте осуществления модификацию выполняют *in vivo*, например, в клетке, используемой для получения TREM. В одном варианте осуществления модификацию

выполняют *ex vivo*, например, ее проводят на TREM, выделенной или полученной из клетки, которая продуцирует TREM.

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

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

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

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

композиция является стерильной. В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере 0,5 г, 1,0 г, 5,0 г, 10 г, 15 г, 25 г, 50 г, 100 г, 200 г, 400 г или 500 г (например, что определено по массе сухого вещества) TREM.

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

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

В одном варианте осуществления по меньшей мере X% TREM в композиции на основе TREM имеют не встречающуюся в природе модификацию в первом положении и менее Y% имеют не встречающуюся в природе модификацию во втором положении, где X составляет 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 99,5, а Y составляет 20, 20, 5, 2, 1, 0,1 или 0,01. В некоторых вариантах осуществления нуклеотид в первом и втором положении является одним и тем же, например, оба представляют собой аденин. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды в первом и втором положениях являются различными, например, один представляет собой аденин, а другой представляет собой тимин.

Используемые в данном документе термины "спаривается с" или "спаривание" относятся к соответствию кодона и антикодона и включают полностью комплементарные пары кодон:антикодон, а также "неоднородные" пары, в которых третье положение не обязательно должно быть комплементарным. Полностью комплементарное спаривание относится к спариванию всех трех положений кодона с соответствующим антикодоном согласно правилу спаривания оснований Уотсона-Крика. Неоднородное спаривание относится к комплементарному спариванию первого и второго положения кодона с соответствующим антикодоном согласно правилу спаривания оснований Уотсона-Крика и гибкому спариванию в третьем положении кодона с соответствующим антикодоном

Используемый в данном документе термин "субъект" включает любой организм, такой как человек или другое животное. В одних вариантах осуществления субъектом является позвоночное животное (например, млекопитающее, птица, рыба, рептилия или амфибия). В одних вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, например, человек. В одних вариантах осуществления субъектом способа является отличное от человека млекопитающее. В одних вариантах осуществления субъектом является отличное от человека млекопитающее, такое как отличный от человека примат

(например, мартышки, обезьяны), копытное животное (например, крупный рогатый скот, буйвол, овца, коза, свинья, верблюд, лама, альпака, олень, лошади, ослы), хищник (например, собака, кошка), грызун (например, крыса, мышь) или зайцеобразное (например, кролик). В одних вариантах осуществления субъектом является птица, такая как представитель птичьих таксонов Galliformes (например, куры, индейки, фазаны, перепела), Anseriformes (например, утки, гуси), Paleaognathae (например, страусы, эму), Columbiformes (например, голуби, горлицы) или Psittaciformes (например, попугаи). Субъектом может быть мужчина или женщина любой возрастной группы, например, субъект детского возраста (например, младенец, ребенок, подросток) или взрослый субъект (например, совершеннолетний молодой человек, взрослый человек среднего возраста или пожилой взрослый человек). Отличный от человека субъект может быть трансгенным животным.

Термины "модифицированный", "замещающий", "производный" и аналогичные термины при их использовании или применении в отношении продукта относятся только к конечному продукту или структуре конечного продукта и не ограничиваются каким-либо способом получения или изготовления продукта, если такое иное прямо не указано в настоящем изобретении.

Заглавия, заголовки, подзаголовки, нумерация или другие буквенно-цифровые иерархические структуры включены только для удобства чтения, а отсутствие явных формулировок наоборот не указывает на порядок исполнения, порядок важности, величину или другое значение.

Кодоны преждевременной терминации (РТС) и ORF, содержащие РТС

Мутации лежат в основе многих заболеваний. Например, точечная мутация в открытой рамке считывания (ORF) гена, которая создает преждевременный стоп-кодон (РТС), может привести к измененной экспрессии и/или активности полипептида, кодируемого таким геном. В таблице 1 представлены одиночные мутации в кодонах, кодирующих аминокислоты, которые могут привести к образованию стоп-кодона. В одном варианте осуществления РТС, раскрываемый в данном документе, содержит мутацию, раскрытую в таблице 1.

В одном варианте осуществления кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, раскрытую в таблице 1. В одном варианте осуществления немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой исходную последовательность кодона, представленную в таблице 1, а аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой исходную а. к., представленную в таблице 1.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон и опосредуют встраивание исходной а. к., представленной в таблице 1, в положение стоп-кодона. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон и опосредуют встраивание аминокислоты, принадлежащей к той же группе, что и исходная а. к., например, как

показано в таблице 2. Другие генетические аномалии, такие как вставки и/или делеции, также могут приводить к образованию РТС в ORF.

Таблица 1. Выбранные аминокислоты и стоп-кодоны

Исходная а. к.	Исходный кодон	Одна мутация, приводящая к появлению стоп-кодона
TRP	UGG	UGA
TYR	UAU	UAA
	UAC	UAG
CYS	UGU	UGA
	UGC	UGA
GLU	GAA	UAA
	GAG	UAG
LYS	AAA	UAA
	AAG	UAG
GLN	CAA	UAA
	CAG	UAG
SER	UCA	UGA
	UCG	UAG
LEU	UUA	UAA ИЛИ UGA
	UUG	UAG
ARG	CGA	UGA
GLY	GGA	UGA

Таблица 2. Аминокислоты и группы аминокислот

Группа	Аминокислота
Неполярная, алифатическая группа R	лейцин
	метионин
	изолейцин
	глицин
	аланин
	валин
Полярная, незаряженная группа R	серин
	треонин
	цистеин
	пролин
	аспарагин

Положительно заряженная группа R	глутамин
	лизин
	аргинин
	гистидин
Отрицательно заряженная группа R	аспартат
	глутамат
Неполярная, ароматическая группа R	фенилаланин
	тирозин
	триптофан

Среди прочего в данном документе раскрыты эндогенные ORF, содержащие кодон, имеющий первую последовательность, например, мутацию, например, РТС. ORF с РТС, например, описанная в данном документе, может присутствовать в любом гене или быть частью любого гена. Например, ORF может присутствовать в любом гене или быть частью любого гена в геноме человека.

В одном варианте осуществления раскрываемый в данном документе РТС присутствует в гене, раскрытом в любой из таблиц 4, 6 или 3. Иллюстративные гены с ORF, содержащие РТС, представлены в таблице 3.

Таблица 3 Иллюстративные гены с ORF, имеющими РТС

A2ML1	ARFGEF1	CACNA1G	CNOT1	DLG4
AARS1	ARFGEF2	CACNA1S	COG1	DLL1
AARS2	ARHGAP21	CACNA2D1	COL11A2	DNA2
ABCA13	ARHGEF9	CACNA2D2	COL13A1	DNM1L
ABCB11	ARMC4	CACNB2, NSUN6	COL4A1	DNMT1
ABCG5	ARV1	CAD	COL4A2	DNMT3A
ABHD5	ARX	CAMTA1	COL4A4	DNMT3B
ACAD8	ASCC3	CARS2	COL9A1	DPH1
ACADL	ASH1L	CCDC140	COQ4	DPYD-AS1
ACSF3	ASPH	CCDC8	COQ6	DSEL
ACTA2	ASXL2	CCM2	COX14	DSPP
ACTC1,	ATAD3A	CD40LG	CPE	DUOXA1
ACTN2	ATP2A2	CDAN1	CPEB1-AS1	DUOXA2
ACVR1	ATP6V1B1	CDH15	CREBBP	DVL1
ADAR	ATP8A2	CDK11A	CRELD1	EARS2
ADAT3	AUH	CEBPA	CSNK2A1	EBF3

ADCY5	AUTS2	CELF5	CSNK2B	EBP
ADIPOQ	AVPR2	CELSR2	CSTA	EDAR
ADIPOQ-AS1	B3GLCT	CEP135	CTNND2	EFHC1
ADIPOR1	B4GAT1	CEP164	CTSA	EFNB1
AFF2	BCAP31	CEP83	CTSC	EFTUD2
ALG11	BCL11A	CETP	CUL3	EIF2B5
ALG14	BCL11B	CFI	CYLD	ELANE
ALG6	BCORL1	CHAMP1	CYP11A1	EMC1
ALOXE3	BEND2	CHAT	DAG1	EMC1-AS1
AMER1	BGN	CHD1	DARS2	ENO3
AMH	BMP4	CHD4	DCX	ENTPD5
AMMECR1	BRD4	CHD8	DDHD2	EP300
AMN	BRPF1	CHRM2	DDR2	EPM2A
ANK2	BRSK2	CHRN1	DEAF1	ERLIN2
ANK3	BUB1B	CIC	DENND5A	EVC
ANKS6	BUB1B-PAK6	CLCN7	DGAT1	EZH2
ANOS1	C8G	CLTC	DHFR	FAM111A
AP1S1	CACNA1E	CNGA3	DIAPH3	FAM126A
AP3B2	CACNA1F	CNKSR2	DISP1	FAN1
FANCD2	GJB6	ISLR2	LOC110673972	MTR
FANCE	GJC2	ITGA3	LOC112997540	MYCBP2
FASTKD2	GK	ITGA8	LOC113788297	MYCNOS
FAT1	GLI2	ITGB6	LOC349160	MYH7B
FBN2	GNAI1	JMJD1C	LONP1	MYL3
FBP1	GNB1L	KANK1	LORICRIN	MYOM1
FDXR	GNE	KANSL1	LPIN1	MYPN
FGA	GNRH1	KBTBD13	LPIN2	MYT1L
FGD1	GNS	KCNA2	LRP2	NAA15
FGF10	GPAA1	KCNB1	LRRTM4	NAGA
FGFR1	GPD1L	KCND2	MAB21L2	NARS2
FGFR2	GRIN2A	KCNE3	MAF	NAXE
FIBP	GTPBP3	KCNMA1	MARS1	NCAPH2
FLAD1	HACE1	KCNQ5	MARS2	NCF2
FLG-AS1	HADH	KCTD7	MASP1	NDP

FLVCR1	HADHB	KIDINS220	MBOAT7	NDP-AS1
FLVCR2	HDAC4	KIF21B	MCM3AP	NDRG1
FMN2	HERC1	KIF6	MCM3AP-AS1	NDUFA2, TMCO6
FOXA2	HESX1	KIT	MED13	NDUFAF1
FOXC1	HIBCH	KLHL40	MED17	NDUFAF5
FOXC2	HNF4A	KLHL41	MEGF10	NDUFAF6
FOXC2-AS1	HNRNPH2	KNL1	MET	NDUFAF7
FOXP2	HPRT1	KRAS	MGAT2	NDUFS1
FREM1	HRG	LAMB1	MIB1	NDUFS3
FRYL	HUWE1	LAMB2	MICU1	NEFH
FTL	IARS1	LAMC3	MIR302CHG	NEK8
FUS	IBA57	LARP7	MIR5004	NEXMIF
GABRG2	IDH2	LARS1	MIR6501	NFIA
GAN	IFNAR1	LCT	MITD1	NFKB1
GATA2	IFT122	LEMD3	MMP13	NHEJ1
GATA4	IFT80	LGI4	MMP21	NICN1
GATAD1	IGF2	LIAS	MNX1	NID1
GDF5	ILDR1	LINS1	MNX1-AS2	NKX2-1
GDF5-AS1	ILK, TAF10	LIPC	MPDU1	NLRP1
GFM1	INF2	LIPT1	MRPS22	NLRP3
GH-LCR	INS-IGF2	LOC101448202	MSL3	NOD2
GHRHR	INSR	LOC106804612, HBA2	MSRB3	NONO
GHSR	IRAK1BP1	LOC107303338	MT-ND2	NOTCH3
GJA1	IRAK3	RARS2	SETD1B	SPTLC1
NPHP4	PLEKHG5	RAX	SETD2	SRD5A3
NPR2	PLEKHM2	RBM10	SETX	SRPX2
NR2F2	PLK4	RELN	SFTA3	SSBP2
NR5A1	PLPBP	RERE	SHANK2	ST3GAL3
NRL, PCK2	PNKD	RFT1	SHH	ST3GAL5
NRXN1	PNPLA1	RMND1	SIN3A	STAMPB
NT5DC1	POC1A	RNASEH1	SIX3	STAT3
NTRK2	POLG2, MILR1	RNF17	SKI	STIL

NUBPL	POMGNT2	ROR2	SLC13A5	STX11
NUS1	PPM1D	RP2	SLC16A1	STX1B
OCRL	PPP3CA	RPL11	SLC16A2	SUCLA2
OPTN	PRDM1	RPS19	SLC17A8	SYN1
P4HA1	PRDM12	RRM2B	SLC18A3	SYN2
PAK6	PREPL	RS1	SLC20A2	SYNJ1
PBX1	PRICKLE1	RUNX2	SLC25A4	TAB2
PCARE	PRKAG2	RXYLT1	SLC25A46	TACR3
PCDH12	PROS1	S100BPB	SLC2A1	TBCD
PDCD10	PRPF31	SALL4	SLC39A8	TBL1XR1
PDE11A-AS1	PRPF8	SAMD9	SLC52A2	TBX1
PDE4D	PRPS1	SAR1B	SLC6A3	TBX18
PDE6A	PRSS1, TRB	SASH3	SLC6A8	TCIRG1
PDHX	PSAT1	SBF2	SLC6A9	TELO2
PDLIM3	PSMD12	SBF2-AS1	SLC7A9	TFAP2A
PDP1	PSTPIP1	SCAMP4	SMAD2	TFG
PDSS1	PTCHD1	SCLT1	SMAD9	TGIF1
PEX5	PTF1A	SCN10A	SMARCA2	THAP1
PHF21A	PTPN23	SCN11A	SMC3	TINF2
PHF8	PTPRQ	SCN1B	SMOC2	TLK2
PHKA2	PTRH2	SCN3A	SNTA1	TMEM43
PHKB	PUS1	SCN4A	SNX14	TMIE
PIEZO1	PYCR2	SCN4B	SNX22	TMPO
PIGG	QARS1	SCN8A	SOCS1	TMPRSS15
PIGL	RAB3GAP1, ZRANB3	SCO2	SOX11	TMTC3
PIGM	RAB3GAP2	SCYL1	SOX17	TNFAIP3
PIGP	RAC1	SEMA4A	SPATA5	TNFRSF11A
PIK3CA	RAF1	SEPTIN9	SPATA7	TOE1
PIN4, ERCC6L	RAG1	SET	SPRED1	TOR1AIP1
PLAT	RARB	SETD1A	SPTBN2	TPK1
TPM1	UTP14C	ZEB1		
TRAPPC9	VPS53	ZFHX4		
TRIM37	WDR19	ZFPM2		

TRIM59-IFT80	WDR26	ZFPM2-AS1		
TRIO	WDR62	ZIC1		
TRIP12	WDR81	ZIC2		
TRIP4	WNT1	ZMYND11		
TRPM1	WNT10A	ZNF335		
TSEN54	WRAP53	ZNF423		
TUBA4A	WWOX	ZNF469		
TUBGCP4	YARS1			
TUBGCP6	YARS2			
TWNK	YY1			
TXNRD2	ZAP70			
UBA2	ZBTB20			
UBA5	ZBTB24			
UMOD	ZC4H2			
UNC5B	ZDHHC9			

Заболевания или нарушения, ассоциированные с РТС

Раскрываемую в данном документе композицию на основе TREM можно применять для лечения нарушения или заболевания, ассоциированного с РТС, например, описанного в данном документе. Иллюстративные заболевания или нарушения, ассоциированные с РТС, перечислены в таблицах 4, 5 и 6.

В одном варианте осуществления у субъекта имеется заболевание или нарушение, представленное в любой из таблиц 4-6. В одном варианте осуществления клетка ассоциирована с нарушением или заболеванием, например, получена от субъекта, у которого имеется нарушение или заболевание, перечисленные в любой из таблиц 4-6.

Например, нарушение или заболевание может быть выбрано из левого столбца таблицы 4. В качестве другого примера нарушение или заболевание выбрано из левого столбца таблицы 4, а в вариантах осуществления РТС присутствует в гене, выбранном из правого столбца таблицы 4, например, в любом из генов, представленных в правом столбце таблицы 4. В некоторых вариантах осуществления РТС присутствует в гене, соответствующем нарушению или заболеванию, указанному в левом столбце таблицы 4. В качестве дополнительного неограничивающего примера РТС может присутствовать в положении, представленном в таблице 4.

В качестве другого примера нарушение или симптом выбрано из нарушения или заболевания, представленного в таблице 5.

В качестве еще одного примера нарушение или симптом выбрано из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6. В одном варианте осуществления нарушение или симптом выбрано из нарушения или заболевания, представленных в таблице 6, и в

некоторых вариантах осуществления РТС присутствует в любом гене, представленном в таблице 6. В одном варианте осуществления нарушение или симптом выбрано из нарушения или заболевания, представленных в таблице 6, и РТС присутствует в соответствующем гене, представленном в таблице 6, например, в гене, соответствующем заболеванию или нарушению. В одном варианте осуществления нарушение или симптом выбрано из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6, и РТС не находится в гене, представленном в таблице 6.

В одном варианте осуществления любого из способов, раскрытых в данном документе, РТС присутствует в любом положении в пределах ORF гена, например, выше встречающегося в природе стоп-кодона.

Таблица 4. Иллюстративные заболевания или нарушения

Заболевание/нарушение или белок	Иллюстративная точечная мутация
Точечные мутации с заменой G на A	
Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы	NM 000110.3(DPYD):c.1905+1G>A
Синдром Нунан	NM 005633.3(SOS1):c.2536G>A (p.Glu846Lys)
Синдром Линча	NM 000251.2(MSH2):c.212-1G>A
Семейный рак молочной железы и яичников 1	NM 007294.3(BRCA1):c.963G>A (p.Trp321Ter)
Кистозный фиброз	NM 000492.3(CFTR):c.57G>A (p.Trp19Ter)
Анемия, связанная с дефицитом G6PD	NM 000402.4(G6PD):c.292G>A (p.Val98Met)
AVPR2 X-сцепленный нефрогенный несахарный диабет	NM 000054.4(AVPR2):c.878G>A (p.Trp293Ter)
FANCC Анемия Фанкони, группа комплементации C	NM 000054.4(AVPR2):c.878G>A (p.Trp293Ter)
FANCC Анемия Фанкони, группа комплементации C	NM 000136.2(FANCC):c.1517G>A (p.Trp506Ter)
IL2RG X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит	NM 000206.2(IL2RG):c.710G>A (p.Trp237Ter)
Наследственно заболевание, обусловленное дефицитом фактора VIII, вызванным мутациями в гене F8	NM 000132.3(F8):c.3144G>A (p.Trp1048Ter)

LDLR Семейная гиперхолестеринемия	NM 000527.4(LDLR):c.1449G>A (p.Trp483Ter)
CBS Гомоцистинурия, вызванная дефицитом CBS	NM 000071.2(CBS):c.162G>A (p.Trp54Ter)
HBB Бета-талассемия	NM 000518.4(HBB):c.114G>A (p.Trp38Ter)
ALDOB Наследственная фруктозурия	NM 000035.3(ALDOB):c.888G>A (p.Trp296Ter)
DMD Мышечная дистрофия Дюшенна	NM 004006.2(DMD):c.3747G>A (p.Trp1249Ter)
SMAD4 Синдром ювенильного полипоза	NM 005359.5(SMAD4):c.906G>A (p.Trp302Ter)
BRCA2 Семейный рак молочной железы, семейный рак молочной железы и яичников 2	NM 000059.3(BRCA2):c.582G>A (p.Trp194Ter)
GRIN2A Фокальная эпилепсия с нарушением речевой функции и с или без умственной отсталости	NM 000833.4(GRIN2A):c.3813G>A (p.Trp1271Ter)
SCN9A Врожденная аутосомно-рецессивная нечувствительность к боли	NM 002977.3(SCN9A):c.2691G>A (p.Trp897Ter)
TARDBP Боковой амиотрофический склероз 10 типа	NM 007375.3(TARDBP):c.943G>A (p.Ala315Thr)
CFTR Наследственный кистозный фиброз с панкреатитом, не отвечающие на аталурен - эффективность	NM 000492.3(CFTR):c.3846G>A (p.Trp1282Ter)
UBE3A Синдром Ангельмана	NM 130838.1(UBE3A):c.2304G>A (p.Trp768Ter)
SMPD1 Болезнь Нимана-Пика типа А	NM 000543.4(SMPD1):c.168G>A (p.Trp56Ter)
USH2A Синдром Ашера типа 2А	NM 206933.2(USH2A):c.9390G>A (p.Trp3130Ter)

MEN1 Наследственный синдром предрасположенности к раку	NM 130799.2(MEN1):c.1269G>A (p.Trp423Ter)
C8orf37 Пигментный ретинит 64	NM 177965.3(C8orf37):c.555G>A (p.Trp185Ter)
MLH1 Синдром Линча	NM 000249.3(MLH1):c.1998G>A (p.Trp666Ter)
TSC2 Туберозный склероз 21, синдром туберозного склероза 46	NM 000548.4(TSC2):c.2108G>A (p.Trp703Ter)
NF1 Нейрофиброматоз 1 типа	NM 000267.3(NF1):c.7044G>A (p.Trp2348Ter)
MSH6 Синдром Линча	NM 000179.2(MSH6):c.3020G>A (p.Trp1007Ter)
SMN1 Спинальная мышечная атрофия III типа, болезнь Кугельберга-Веландера	NM 000344.3(SMN1):c.305G>A (p.Trp102Ter)
SH3TC2 Болезнь Шарко-Мари-Тута типа 4С	NM 024577.3(SH3TC2):c.920G>A (p.Trp307Ter)
DNAH5 Первичная цилиарная дискинезия	NM 001369.2(DNAH5):c.8465G>A (p.Trp2822Ter)
MECP2 Синдром Ретта	NM 004992.3(MECP2):c.311G>A (p.Trp104Ter)
ADGRV1 Синдром Ашера типа 2С	NM 032119.3(ADGRV1):c.7406G>A (p.Trp2469Ter)
AHI1 Синдром Жубера 3	NM 017651.4(AHI1):c.2174G>A (p.Trp725Ter)
PRKN Болезнь Паркинсона 2	NM 004562.2(PRKN):c.1358G>A (p.Trp453Ter)
COL3A1 Синдром Элерса-Данлоса 4 типа	NM 000090.3(COL3A1):c.3833G>A (p.Trp1278Ter)
BRCA1 Семейный рак молочной железы, семейный рак молочной железы и яичников	NM 007294.3(BRCA1):c.5511G>A (p.Trp1837Ter)

1	
МУВРС3 Первичная семейная гипертрофическая кардиомиопатия	NM_000256.3(MUVPC3):c.3293G>A (p.Trp1098Ter)
APC Семейный аденоматозный полипоз 1	NM_000038.5(APC):c.1262G>A (p.Trp421Ter)
BMPR2 Первичная легочная гипертензия	NM_001204.6(BMPR2):c.893G>A (p.W298*)
Точечные мутации с заменой Т на С	
Болезнь Вильсона	NM_000053.3(ATP7B):c.3443T>C (p.Ile1148Thr)
Гипомиелинизирующая лейкодистрофия 2 типа	NM_020435.3(GJC2):c.857T>C (p.Met286Thr)
X-сцепленный рецессивный вариант синдрома Альпорта	NM_000495.4(COL4A5):c.438+2T>C
Болезнь Лея	NC_012920.1:m.9478T>C
Болезнь Гоше 1 типа	NM_001005741.2(GBA):c.751T>C (p.Tyr251His)
Дисплазия почек, пигментная дистрофия сетчатки, мозжечковая атаксия и дисплазия скелета	NM_014714.3(IFT140):c.4078T>C (p.Cysl360Arg)
Синдром Марфана	NM_000138.4(FBN1):c.3793T>C (p.Cysl265Arg)
Дефицит УДФ-глюкозо-гексозо-1-фосфат-уридилтрансферазы	NM_000155.3(GALT):c.482T>C (p.Leu161Pro)
Семейная гиперхолестеринемия	NM_000527.4(LDLR):c.694+2T>C
Семейный эпизодический болевой синдром 3	NM_001287223.1(SCN11A):c.1142T>C (p.Ile381Thr)
Нейрогепатопатия навахо	NM_002437.4(MPV17):c.186+2T>C
LMNA-дефицитная врожденная мышечная дистрофия	NM_170707.3(LMNA):c.1139T>C (p.Leu380Ser)
Наследственное заболевание, обусловленное дефицитом	NM_000132.3(F8):c.5372T>C (p.Met1791Thr)

фактора VIII	
Синдром секреторной диареи при инсулинзависимом сахарном диабете	NM_014009.3(FOXP3):c.970T>C (p.Phe324Leu)
Наследственное заболевание, обусловленное дефицитом фактора IX	NM_000133.3(F9):c.1328T>C (p.Ile443Thr)
Семейный рак молочной железы, семейный рак молочной железы и яичников 2, наследственный синдром предрасположенности к раку	NM_000059.3(BRCA2):c.316+2T>C
Сердечная аритмия	NM_000238.3(KCNH2):c.1945+6T>C
Болезнь Танжера	NM_005502.3(ABCA1):c.4429T>C (p.Cysl477Arg)
Дилатационная кардиомиопатия 1АА	NM_001103.3(ACTN2):c.683T>C (p.Met228Thr)
X-сцепленная умственная отсталость 3	NM_005334.2(HCFC1):c.-970T>C
Тазово-плечевая мышечная дистрофия 2В типа	NM_003494.3(DYSF):c.1284+2T>C
Вителлиформная макулярная дистрофия 5	NM_016247.3(IMPG2):c.370T>C (p.Phe124Leu)
Пигментный ретинит	NM_000322.4(PRP2):c.736T>C (p.Trp246Arg)

Таблица 5. Дополнительные иллюстративные нарушения	
5q-синдром	Синдром Адамса-Оливера 1
Синдром Адамса-Оливера 3	Синдром Адамса-Оливера 5
Синдром Адамса-Оливера 6	Синдром Алажиля 1
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром IA типа	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром V типа
Аутосомно-доминантная глухота-2А	Мальформации головного мозга с дефектами мочевыводящих путей или без них (BRMUTD)
Синдром Карнея 1 типа	Синдром CHARGE
Ключично-черепная дисплазия	Синдром Куррарино

Синдром Дениса-Драша/синдром Фрейзера Задержка умственного развития с признаками дизморфии (DIDOD)	Задержка в развитии, Ожирение Синдром Ди Джорджи (TBX1- ассоциированный)
Синдром Драве Синдром Элерса-Данлоса (классического типа)	Ретракционный синдром Дуэйна Синдром Элерса-Данлоса (сосудистого типа)
Синдром Фейнгольда 1 типа	Фронтотемпоральная лобарная дегенерация с включениями TDP43 (FTFD- TDP),
GRN-связанный Синдром цефалополисиндактилии Грейга	Синдром дефицита GFUT1 Наследственная гемorragическая телеангиэктазия 1 типа
Аринэнцефалия 3 Аринэнцефалия 5 Гипопаратиреоз и аномалии почек (HDR)	Аринэнцефалия 4 Синдром Холта-Орама Нейросенсорная глухота Синдром Клифстры 1
Синдром Клиппеля-Треноне (AAGF- связанный) Синдром Марфана	Дисхондростеоз Лери-Вейля Умственная отсталость и характерные черты лица с пороками сердца или без них (MRFACD)
Умственная отсталость Умственная отсталость Умственная отсталость	аутосомно-доминантная 1 аутосомно-доминантная 19 аутосомно-доминантная 29
Наследственный онихоартроз (NPS) Синдром Питта-Хопкинса Синдром Ретта (врожденный вариант)	Синдром Фелана-МакДермида Первичная легочная гипертензия 1 Синдром Смита-Магениса (RAI1- ассоциированный)
Синдром Сотоса 1 Синдром Стиклера I типа SYNGAP1-связанная задержка умственного развития	Синдром Сотоса 2 Надклапанный аортальный стеноз Синдром Тричера Коллинза
Трихоринофалангеальный синдром I типа Синдром Ван дер Вуда 1	Ульнарно-маммарный синдром Синдром Ваарденбурга 1 типа

Синдром Ваарденбурга 2А типа

Синдром Ваарденбурга 4С типа

Таблица 6. Иллюстративные гены с ORF, содержащими РТС, и иллюстративные нарушения

Ген	Заболевание/нарушение
AAAS	Дефицит глюкокортикоидов с ахалазией
AAGAB	Папулезный ладонно-подошвенный кератоз
AASS	Гиперлизинемия
ABCA1	Болезнь Танжера
ABCA12, SNHG31	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 4В
ABCA3	Дисфункция метаболизма легочного сурфактанта 3 типа
ABCA4	Кристаллическая корнеоретинальная дистрофия Биетти, дегенерация палочек и колбочек, палочко-колбочковая дистрофия 3, макулярная дистрофия, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 19, болезнь Штаргардта, болезнь Штаргардта 1
ABCB4	Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 3, внутрипеченочный холестаз беременных 3
ABCC2	Синдром Дабина-Джонсона
ABCC6	Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев 2, генерализованный эластолиз, папулы, эластическая псевдоксантома, слабая форма
ABCC8	Наследственный гиперинсулинизм 1 типа, наследственная гиперинсулинемическая гипогликемия
ABCC9	Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия 10, первичная дилатационная кардиомиопатия
ABCD1	Адренолейкодистрофия, спастическая походка, спастическая параплегия
ABHD12	Полинейропатия и катаракта, атаксия, потеря слуха, пигментный ретинит
ABRAXAS1	Наследственный синдром рака молочной железы и яичников
ACAD9	Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы 9
ACADM	Дефицит ацилкоэнзим-А-дегидрогеназы жирных кислот с углеродной цепью средней длины

ACADS	Дефицит бутирил-КоА-дегидрогеназы
ACADVL	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью
ACAN	Рассекающий остеохондрит, спондилоэпифизарная дисплазия, типа Кимберли
ACAT1	Дефицит ацетил-КоА-ацетилтрансферазы
ACBD5	Дистрофия сетчатки с лейкодистрофией
ACBD6, LHX4, LHX4-AS1	Карликовость-дефекты гипофиза и мозжечка-синдром "пустого" турецкого седла
ACE	Дисплазия почек
ACOX1	Дефицит пероксисомальной ацил-КоА-оксидазы
ACP5	Спондилоэнхондродисплазия с иммунной дисрегуляцией
ACP5, ZNF627	Спондилоэнхондродисплазия с иммунной дисрегуляцией
ACTA1	Врожденная миопатия с избытком тонких филаментов
ACTB	Синдром Барайтсера-Винтера
ACVRL1	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия 1 типа, первичная легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия на фоне наследственной геморрагической телеангиэктазии, наследственная геморрагическая телеангиэктазия 2 типа
ACY1	Неврологические состояния, ассоциированные с дефицитом аминоксиллазы 1
ADA	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, тяжелый комбинированный иммунодефицит, обусловленный дефицитом ADA
ADAM10	Ретикулярная акропигментация Китамуры
ADAMTS17	Синдром Вейля-Маркезани 4
ADAMTS2	Синдром Элерса-Данлоса дерматопараксисного типа
ADAMTSL4	Эктопия хрусталика и зрачка
ADAMTSL4	Эктопия хрусталика, ectopia хрусталика 2, изолированная аутосомно-рецессивная ectopia хрусталика и зрачка
ADCY3	Индекс массы тела, локус количественного признака 19
ADCY3, CENPO	Индекс массы тела, локус количественного признака 19
ADGRG1	Двусторонняя лобно-теменная полимикрогирия
ADGRG2	Врожденная двусторонняя аплазия семявыносящего протока

	вследствие мутации CFTR, X-сцепленная врожденная двусторонняя аплазия семявыносящего протока
ADGRG6	Врожденный множественный артрогрипоз, синдром летальных врожденных контрактур 9
ADGRV1	Фебрильные судороги 4 типа, редкая генетическая глухота, дистрофия сетчатки, семейный синдром Ашера 2С типа
ADNP	Синдром Хельсмуртеля-ван дер Аа, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, врожденные генетические заболевания
AEBP1	Синдром Элерса-Данлоса классического 2 типа
AGA	Аспартилглюкозаминурия
AGK	Синдром Сенджера
AGK, DENND11	Катаракта, врожденный синдром Сенджера аутосомно-рецессивного 5 типа
AGL	Болезнь накопления гликогена, болезнь накопления гликогена IIIa, болезнь накопления гликогена IIIb, болезнь накопления гликогена III типа
AGPAT2	Врожденная генерализованная липодистрофия 1 типа
AGRN	Врожденный миастенический синдром
AGT	Дисплазия почек
AGTR1	Дисплазия почек
AGXT	Первичная гипероксалурия I типа
AHDC1	Брадифазия и задержка развития языковых навыков, общая задержка развития, задержка умственного развития, мышечная гипотония, неонатальная гипотония, синдром обструктивного апноэ во сне, синдром Ся-Гиббса
AHI1	Синдром Жубера, синдром Жубера 3, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит
AHR	Пигментный ретинит 85
AIRE	Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, полигландулярный аутоиммунный синдром 1 типа с обратимой метафизарной дисплазией
ALB	Анальбуминемия
ALDH18A1	Эластолиз-помутнение роговицы-олигофренический синдром
ALDH3A2	Синдром Шегрена-Ларссона

ALDH5A1	Дефицит сукцинат-полуальдегид-дегидрогеназы
ALDH7A1	Пиридоксин-зависимая эпилепсия, судороги
ALDOB	Наследственная фруктозурия
ALG1	ALG1-CDG, врожденное нарушение гликозилирования
ALG3	ALG3-CDG
ALMS1	Синдром Альстрема
ALOX12B	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 2
ALPK3	Семейная гипертрофическая кардиомиопатия 27, гипертрофическая кардиомиопатия
ALPL	Гипофосфатазия, младенческая форма гипофосфатазии
ALS2	Боковой амиотрофический склероз 2 типа, детский восходящий наследственный спастический паралич, ювенильный первичный боковой склероз
ALX4	Незаращение теменного отверстия 2
AMPD2	Мостомозжечковая гипоплазия 9 типа
AMT	Некетотическая гиперглицинемия
ANAPC1	Синдром Ротмунда-Томсона 1 типа
ANGPTL3, DOCK7	Семейная гипобеталипопротеинемия 2 типа
ANKRD1	ANKRD1-связанная дилатационная кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, первичная дилатационная кардиомиопатия
ANKRD11	Аномальная форма лица, клинодактилия 5-го пальца, кондуктивная тугоухость, брадифазия и задержка развития языковых навыков, общая задержка развития, врожденные генетические заболевания, задержка умственного развития, синдром KBG, птоз, судороги, короткая стопа, короткая ладонь, односторонний крипторхизм
ANO10	Аутосомно-рецессивное мозжечковая атаксия, аутосомно-рецессивная спиноцеребеллярная атаксия 10
ANO5	ANO5-связанные нарушения, контрактура ахиллова сухожилия, повышенный уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови, гнатодиафизарная дисплазия, тазово-плечевая мышечная дистрофия, амиотрофия нижних конечностей, слабость мышц нижних конечностей, мышечная дистрофия Миоши 3, заболевания мышц,

	поликистозная дисплазия почек 2L типа
ANTXR1	Одонтогтрихомелический синдром
AP1B1	Аутосомно-рецессивный синдром кератита-ихтиоза-глухоты
AP3B1	Синдром Германского-Пудлака 2
AP4B1, AP4B1-AS1	Врожденные генетические заболевания, аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 47
AP4M1	Аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 50
AP5Z1	Аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 48
APC	Аденоматозный полипоз ободочной и толстой кишки, аденоматозный полипоз толстой кишки с врожденной холестеатомой, полипозный синдром с опухолями головного мозга 2, карцинома толстой кишки, аденокарцинома толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, фиброидная болезнь, агрессивный фиброматоз, полипоз двенадцатиперстной кишки, семейный аденоматозный полипоз, семейный аденоматозный полипоз 1, семейный синдром множественных полипов, синдром Гарднера, полипоз желудка, гепатоцеллюлярная карцинома, наследственный синдром предрасположенности к раку, гиперпластический полипоз толстой кишки, полип толстой кишки, злокачественное колоректальное новообразование, новообразование желудка, новообразование толстой кишки, наследственная предрасположенность к периапулярной аденоме
APOA1, APOA1-AS	Семейная гипоальфаполипротеинемия
APOB	Семейная гипобеталипопротеинемия 1 типа, семейная нормотриглицеридемическая гипобеталипопротеинемия
APOC2	Аполипопротеин С-II (Ниймеген), дефицит аполипопротеина С2
APOC2, APOC4-APOC2	Аполипопротеин С-II (Падова), дефицит аполипопротеина С2
APTX	Атаксия с окуломоторной апраксией 1 типа
AR	Синдром резистентности к андрогенам, X-сцепленная бульбо-спинальная мышечная атрофия, синдром частичной нечувствительности к андрогенам

ARCN1	Карликовость и задержка развития, микрогнатия тазобедренного сустава с микроцефалией
ARG1, MED23	Дефицит аргиназы
ARHGEF18	Пигментный ретинит 78
ARID1A	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 14
ARID1B	Немота, блефарофимоз, синдром Коффина-Сириса 1, констипация, сниженный вес тела, отсутствие прибавки в весе, врожденные генетические заболевания, задержка умственного развития, длинные ресницы, микроцефалия, рецидивирующие респираторные инфекции, судороги, карликовость, толстая красная нижняя губа, тонкая красная верхняя губа, умеренная степень
ARID2	Синдром Коффина-Сириса 6
ARL2BP	Пигментный ретинит 82 с транспозицией внутренних органов или без
ARMC2	Мужское бесплодие с тератозооспермией как следствием моногенной мутации, недостаточность сперматогенной функции 38, дефект хвостика сперматозоида
ARMC2, ARMC2-AS1	Мужское бесплодие с тератозооспермией как следствием моногенной мутации, недостаточность сперматогенной функции 38
ARMC5	Адренкортикотропин-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников 2
ARSA	Метахроматическая лейкодистрофия, дефицит псевдоарилсульфатазы А, в позднем младенческом возрасте
ARSB	Метахроматическая лейкодистрофия, мукополисахаридоз 6 типа
ART4	Группа крови, система Домброка
ASAH1	Болезнь Фарбера, спинальная мышечная атрофия-прогрессирующий синдром миоклонической эпилепсии
ASL	Дефицит аргининосукцинатазы
ASPA, SPATA22	Болезнь Канавана, семейная форма, губчатая дегенерация центральной нервной системы
ASPM	Микроцефалия, первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия, первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия 1, первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия 5
ASS1	Цитруллинемия I типа
ASXL1	Синдром Боринга-Опица, врожденные генетические заболевания

ASXL3	Синдром Бейнбриджа-Ропера
ATF6	Ахроматопсия, ахроматопсия 7
ATL1	Наследственная спастическая параплегия 3А
ATM	Синдром атаксии-телеангиэктазии, семейный рак молочной железы, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, новообразования яичников
ATM, C11orf65, ATP13A2	Синдром атаксии-телеангиэктазии, атаксия-телеангиэктазия без иммунодефицита, рак молочной железы, семейный рак молочной железы, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, новообразование молочной железы, предрасположенность к синдрому Куфора-Ракеба
ATP1A2	Аномалия нейронной миграции, врожденный множественный артрогрипоз, эпилепсия, водянка плода
ATP2A1	Миопатия Броди
ATP2C1	Семейная доброкачественная пузырчатка
ATP6V0A2	ALG9-связанное врожденное нарушение гликозилирования, эластолиз с остеодистрофией
ATP6V0A4	Дистальный почечный тубулярный ацидоз, аутомно-рецессивный
ATP7A	Эластолиз, X-сцепленный синдром курчавых волос (болезнь Менкеса)
ATP7B	Врожденные генетические заболевания, болезнь Вильсона
ATRX	X-сцепленный синдром альфа-талассемии и задержки умственного развития 1 типа, задержка умственного развития, синдром умственной отсталости с дизморфическими чертами лица, X-сцепленный синдром умственной отсталости с дизморфическими чертами лица, X-сцепленный
AXIN2	Синдром олигодентии и колоректального рака
B3GALNT1	Фенотип р
B3GALNT2	11, мышечная дистрофия с дистрогликанопатией (врожденная с аномалиями головного мозга и глаз) а типа
B3GALT6	Спондило-эпи-(мета)-физарная дисплазия
B4GALNT1	Наследственная спастическая параплегия 26, врожденные генетические заболевания

B4GALT7	Синдром Элерса-Данлоса прогероидного типа
B9D1	Синдром Жубера, синдром Меккеля, синдром Меккеля-Грубера 9 типа
B9D2	Синдром Жубера
BAG3	BAG3-связанный кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия IHH, врожденные генетические заболевания, миофибриллярная миопатия, первичная дилатационная кардиомиопатия
BAP1	Наследственный синдром предрасположенности к раку, предрасположенность к развитию опухолей, связанная с герминативными мутациями BAP1
BARD1	Рак молочной железы, семейный рак молочной железы, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, предрасположенность к трижды негативному раку молочной железы
BBS1	Синдром Барде-Бидля
BBS1, ZDHHC24	Синдром Барде-Бидля, синдром Барде-Бидля 1
BBS10	Синдром Барде-Бидля, синдром Барде-Бидля 1, синдром Барде-Бидля 10, синдром Барде-Бидля 6/10, врожденные генетические заболевания, дистрофия сетчатки, дигенный пигментный ретинит
BBS2	Синдром Барде-Бидля, синдром Барде-Бидля 2, синдром Барде-Бидля 1/2, синдром Барде-Бидля 2/6, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, дигенный пигментный ретинит 74
BBS5	Синдром Барде-Бидля 5
BBS9	Синдром Барде-Бидля
BCKDHA	Болезнь "кленового сиропа", болезнь "кленового сиропа" 1А типа
BCKDHB	Классическая болезнь "кленового сиропа", болезнь "кленового сиропа", болезнь "кленового сиропа" 1В типа, 1В типа
BCOR	Окуло-фацио-кардиодентальный синдром
BCS1L	BCS1L-связанные нарушения, синдром GRACILE, синдром Лея, дефицит митохондриального комплекса III, синдром Бьернстада ядерного 1 типа
BEST1	Бестрофинопатия, дистрофия сетчатки, аутосомно-рецессивная вителлиформная макулярная дистрофия 2 типа

BET1	Прогрессирующая мышечная слабость, судороги
BFSP1	Множественные типы катаракты 33
BLM	Синдром Блума, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку
BMP1	Несовершенный остеогенез XIII типа
BMP2	Костные аномалии с аномалиями сердца, дизморфизмом лица, карликовостью или без них
BMPR1A	Наследственный синдром предрасположенности к раку, синдром ювенильного полипоза
BMPR2	Первичная легочная гипертензия
BNC1	Первичная недостаточность яичников 16
BOLA3	Синдром множественных митохондриальных дисфункций 2
BPNT2	Хондродисплазия с вывихами суставов GPAPP типа
BPTF	Нарушение нейроонтогенеза с признаками дизморфии и аномалиями дистальных отделов конечностей
BRAT1	Врожденные генетические заболевания, нарушение нейроонтогенеза с атрофией мозжечка и с судорогами или без них, ригидность и мультифокальный судорожный синдром с летальным исходом у новорожденных
BRCA1	Рак молочной железы и/или яичников, карцинома молочной железы, рак молочной железы и яичников, группа комплементации S, дисгерминома, анемия Фанкони, семейный рак молочной железы, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, инфильтративная протоковая карцинома молочной железы, новообразование яичника, новообразование молочной железы, новообразования яичников, серозная поверхностная папиллярная аденокарцинома яичников, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы 4, точечный порокератоз ладонных и подошвенных участков, рабдомиосаркома (заболевание), билатеральный рак молочной железы, семейная предрасположенность к раку молочной железы 1 типа

BRCA2	Астма, BRCA2-связанные нарушения, рак молочной железы и/или яичников, карцинома молочной железы, рак молочной железы и яичников, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, диффузная внутренняя глиома варолиева моста, эктопическое окостенение, семейный рак молочной железы, анемия Фанкони, локальные эпилептические припадки, генетический неприобретенная первичная недостаточность яичников, предрасположенность к глиоме 3, головная боль, наследственный опухолевый синдром, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, врожденные генетические заболевания, злокачественная опухоль предстательной железы, медуллобластома, мигрень, мышечная слабость, новообразование молочной железы, нефролитиаз, ожирение, новообразования яичников, рак яичников, рак поджелудочной железы 2, полидактилия, короткая продолжительность концентрации внимания, растяжки, стрии, пищеводно-трахеальный свищ, предрасположенность к развитию опухолей, связанная с герминативными мутациями BAP1, опухоль Вильмса 1, группа комплементации D1, семейная 1, семейная 2
BRIP1	BRIP1-связанные нарушения, рак молочной железы, карцинома толстой кишки, семейный рак молочной железы, анемия Фанкони, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, новообразование яичников, новообразование молочной железы, различные формы рака яичников, новообразования яичников, пищеводно-трахеальный свищ, группа комплементации J, с ранним началом
BRWD3	X-сцепленная умственная отсталость 93
BSND	Болезнь Барттера 4а типа
BTD	Дефицит биотинидазы
BTK	Агаммаглобулинемия, X-сцепленная агаммаглобулинемия, X-сцепленная агаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста небрутоновского типа
C11orf65, ATM	Синдром атаксии-телеангиэктазии, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром

	предрасположенности к раку
C12orf4	Аутосомно-рецессивный 66, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, задержка умственного развития, умственная отсталость, мышечная гипотония
C12orf65	Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 7, спастическая параплегия
C19orf12	Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 4 типа, аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 43
C1QB	Дефицит C1q
C1S	Дефицит компонента c1s системы комплемента
C2	Дефицит компонента 2 системы комплемента
C2CD3	Рото-лице-пальцевой синдром xiv
C5	Болезнь Лейнера
C6	Дефицит компонента 6 системы комплемента, иммунодефицит, обусловленный дефицитом "позднего" компонента системы комплемента
C7	Дефицит компонента 7 системы комплемента
C8B	Дефицит компонента 6 системы комплемента, дефицит компонента 8 системы комплемента II типа
C8orf37	Палочко-колбочковая дистрофия 16
C8orf37	Пигментный ретинит 64
CA2	Остеопороз с почечным тубулярным ацидозом
CABP4	Врожденная стационарная куриная слепота 2B типа
CACNA1A	42 типа, бульбарный паралич, эпилептическая энцефалопатия, эпизодическая атаксия, эпизодическая атаксия 2 типа, рецидивирующие респираторные инфекции и эпилепсия, ранняя младенческая, 2 типа
CACNA1C	Синдром удлиненного интервала QT
CACNA2D4	Глазные аномалии, дистрофия колбочек сетчатки 4
CAPN1	Аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 76
CAPN3	Отсутствие рефлекса ахиллова сухожилия, потеря функциональной активности кальпаина-3 мышечных волокон, аритмия, гипертрофия икроножной мышцы, врожденная мышечная дистрофия, контрактуры суставов нижних конечностей, затруднения при ходьбе, EMG:

	миопатические аномалии, EMG: нейропатические изменения, контрактура локтевого сустава, повышенный уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови, тазово-плечевая мышечная дистрофия, тазово-плечевая мышечная слабость, тазово-плечевая мышечная дистрофия, мигрень, мышечная слабость, заболевания мышц, мышечная дистрофия, миозит, парестезия, положительный тест Ромберга, прогрессивная спинальная мышечная атрофия, рецессивная, мышечная слабость надплечья, эозинофильная, 2А типа
CASK	Умственная отсталость и микроцефалия с гипоплазией варолиева моста и мозжечка
CASP14	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 12
CASQ2	Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия 2
CASR	Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 1 типа, врожденные генетические заболевания
CAST	Шелушение кожи при лейконихии, акральные крапчатые кератозы и врожденная узловатость пальцев кисти, хейлит
CAST, ERAP1	Шелушение кожи при лейконихии, акральные крапчатые кератозы и врожденная узловатость пальцев кисти, хейлит
CAT	Акаталаземия, японский вариант акаталазии
CATSPER1	Недостаточность сперматогенной функции 7
CAV1	Врожденная генерализованная липодистрофия 3 типа
CAV3, SSUH2	Синдром удлиненного интервала QT
CBL	Подобное синдрому Нунана нарушение с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или без него
CBS	ПОЛИМОРФИЗМ ЦИСТАТИОНИН-БЕТА-СИНТЕТАЗЫ, классическая гомоцистурия, гомоцистурия
CC2D1A	Аутосомно-рецессивная умственная отсталость 3, задержка психосоциального развития и умственная отсталость
CC2D2A	Синдром Жубера, синдром Жубера 9, синдром Меккеля 6 типа, синдром Меккеля-Грубера
CCBE1	Синдром лимфедемы-лимфангиэктазий-умственной отсталости 1 (Хеннекама)
CCDC103	Первичная цилиарная дискинезия
CCDC28B	Синдром Барде-Бидля, синдром Барде-Бидля 1, модификатор

CCDC39	Первичная цилиарная дискинезия 14, первичная цилиарная дискинезия
CCDC40	Первичная цилиарная дискинезия 15, первичная цилиарная дискинезия
CCDC47	Общая задержка развития с дизморфическими признаками, синдром трихо-гепато-нейрологического развития и шерстистые волосы, дисфункция печени, зуд
CCDC65	Первичная цилиарная дискинезия 27, синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия
CCDC78	Центронуклеарная миопатия 4 типа
CCDC88C	Врожденная гидроцефалия 1
CCN6	Прогрессирующая псевдоревматоидная дисплазия
CCNH, RASA1	Капиллярная мальформация-артериовенозная мальформация
CCNO	Первичная цилиарная дискинезия 29, синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия
CCNQ	Синдром, характеризующийся синдактилией, телекантусом, атрезией заднего прохода и пороками развития урогенитального тракта
CD19	Вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит 3
CD247	Имунодефицит, обусловленный дефектом в cd3-дзета
CD36	Малярия с церебральным осложнением, предрасположенность к дефициту гликопротеина IV тромбоцитов
CD46	Атипичный гемолитико-уремический синдром 2
CD55	СИСТЕМА ГРУПП КРОВИ КРОМЕР, ФЕНОТИП Dg(a-), энтеропатия с потерей белка (заболевание)
CDC14A	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 32
CDC73	Аденома околощитовидной железы, карцинома околощитовидной железы
CDH1	Блефарохейлодонтический синдром 1, рак молочной железы, карцинома эндометрия, семейный рак молочной железы, наследственный синдром предрасположенности к раку, наследственный диффузный рак желудка, злокачественная опухоль предстательной железы, дольковое новообразование яичника
CDH11	Брахиоскелетогенитальный синдром
CDH23	Глухота, врожденные генетические заболевания, множественные аденомы гипофиза 5, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивный 12 синдром Ашера 1D типа

CDH23, C10orf105	Редкая генетическая глухота
CDH23, CDH23-AS1	ДИГЕННЫЙ СИНДРОМ АШЕРА ID/F ТИПА, синдром Ашера 1 типа, синдром Ашера 1D типа
CDH3	Врожденный гипотрихоз с ювенильной макулярной дистрофией, синдром ЕЕМ, гипотрихоз с ювенильной макулярной дистрофией, макулярная дистрофия
CDHR1	Палочко-колбочковая дистрофия 15, врожденный амавроз Лебера, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит 65
CDK10	Синдром Аль-Каисси
CDK13	Врожденные пороки сердца и нарушение умственного развития, дизморфические черты лица
CDK5RAP2	Первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия 3
CDKL5	Подобный синдрому Ангельмана атипичный синдром Ретта, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 2, эпилептическая энцефалопатия, врожденные генетические заболевания
CDKN2A	Наследственный синдром предрасположенности к раку, наследственная меланома кожи, синдром меланомы-рака поджелудочной железы, новообразование
CDSN, PSORS1C1	Синдром шелушения кожи 1
CEL	Диабет зрелого возраста у молодых 8 типа
CELA2A	Ишемическая болезнь сердца, диабет, семейная частичная липодистрофия 6, гипертоническое нарушение, гипертриглицеридемия
CENPF	Синдром Стромма
CENPJ	Врожденная микроцефалия, задержка умственного развития, перисильвиарная полимикрогирия, первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия, первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия 1, первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия 6, синдром Секеля 4, лиссэнцефалия умеренной степени III типа
CEP120	Синдром Жубера 31
CEP152	Синдром Секеля

СЕР290	Аномалия почек, синдром Барде-Бидля 14, слепота, СЕР290-связанные нарушения, мозжечковая киста, гипоплазия червя мозжечка, общая задержка развития, гиперэхогенные образования в почках, синдром Жубера, синдром Жубера 5, врожденный амавроз Лебера 10, синдром Меккеля, синдром Меккеля-Грубера, нефронофтиз, поликистозная дисплазия почек, дистрофия сетчатки, синдром Сениора-Локена 6, 4 типа
СЕР290, С12orf29	Синдром Барде-Бидля 14, синдром Жубера, синдром Жубера 5, синдром Меккеля-Грубера, нефронофтиз
СЕР41	Синдром Жубера 15
СЕР78	Палочко-колбочковая дегенерация, палочко-колбочковая дистрофия и потеря слуха 1, нейросенсорная потеря слуха
CFAP251	Мужское бесплодие с тератозооспермией, обусловленное моногенной мутацией, несиндромное мужское бесплодие, обусловленное нарушением подвижности сперматозоидов, недостаточность сперматогенной функции 18, недостаточность сперматогенной функции 33, астенозооспермия, дисплазия митохондриальной оболочки, множественные морфологические аномалии жгутика сперматозоидов
CFAP410	Осевая спондилометафизарная дисплазия, дистрофия сетчатки с макулярной стафиломой или без нее
CFAP43	Недостаточность сперматогенной функции 19
CFAP44	Недостаточность сперматогенной функции 20
CFHR5	Дефицит CFHR5
CFTR	Бронхоэктаз с повышенным уровнем хлорида в потовой жидкости 1 или без него, CFTR-связанные нарушения, врожденная двусторонняя аплазия семявыносящего протока, обусловленная мутацией CFTR, кистозный фиброз, наследственный панкреатит, врожденные генетические заболевания, ответ на аталурен - эффективность
CFTR, CFTR- AS1	CFTR-связанные нарушения, врожденная двусторонняя аплазия семявыносящего протока, обусловленная мутацией CFTR, кистозный фиброз
CFTR, LOC111674472	Бронхоэктаз с повышенным уровнем хлорида в выпоте 1 или без него, CFTR-связанные нарушения, врожденная двусторонняя аплазия

	семьявыносящего протока, обусловленная мутацией CFTR, кистозный фиброз, наследственный панкреатит
CFTR, LOC111674475	Бронхоэктаз с повышенным уровнем хлорида в потовой жидкости 1 или без него, CFTR-связанные нарушения, врожденная двусторонняя аплазия семьявыносящего протока, обусловленная мутацией CFTR, кистозный фиброз, наследственный панкреатит, врожденные генетические заболевания, ответ на аталурен - эффективность
CFTR, LOC111674477	Кистозный фиброз
CFTR, LOC113633877	Бронхоэктаз с повышенным уровнем хлорида в выпоте 1 или без него, CFTR-связанные нарушения, врожденная двусторонняя аплазия семьявыносящего протока, обусловленная мутацией CFTR, кистозный фиброз, наследственный панкреатит
CFTR, LOC113664106	Бронхоэктаз с повышенным уровнем хлорида в выпоте 1 или без него, врожденная двусторонняя аплазия семьявыносящего протока, обусловленная мутацией CFTR, кистозный фиброз, наследственный панкреатит
CHD2	CHD2-связанное нарушение, эпилептическая энцефалопатия, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза с началом в детском возрасте
CHD7	Ассоциация с CHARGE, гипогонадизм с аносмией, гипогонадотропный гипогонадизм 5 с аносмией или без нее
CHEK2	3 типа, астроцитомы, В-лимобластный лейкоз/лимфома, рак молочной железы и колоректальный рак, рак молочной железы, CHEK2-связанная предрасположенность к раку, колит, врожденные пороки сердца, диффузная внутренняя глиома варолиева моста, семейный рак молочной железы, гематокезия, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный рак, наследственный синдром предрасположенности к раку, воспаление толстой кишки, лейомиосаркома, синдром Ли-Фраумени, синдром Ли-Фраумени 2, злокачественная опухоль предстательной железы, новообразование молочной железы без дополнительных уточнений, остеосаркома, новообразования яичников, рак предстательной железы, предрасположенность к соматической тромбоцитопении множественных типов

CHM	Дистрофия сетчатки
CHRDL1	Мегалокорнеа
CHRNA1	Врожденный миастенический синдром
CHRNA2	Аутосомно-доминантная ночная лобно-долевая эпилепсия
CHRNA3	CHRNA3-связанное патологическое состояние
CHRND	Синдром множественных птериgiumов летального типа
CHRNE	врожденный миастенический синдром 4a типа, врожденный миастенический синдром 4C, врожденный миастенический синдром медленных каналов
CHRNE, C17orf107	врожденный миастенический синдром 4a, 4b типов, врожденный миастенический синдром 4C, врожденный миастенический синдром медленных каналов, быстрых каналов
CHRNG	Аутосомно-рецессивный синдром множественных птериgiumов, CHRNG-связанные нарушения, врожденные генетические заболевания, синдром множественных птериgiumов летального типа
CHST14	Синдром Элерса-Данлоса мышечно-контрактурного типа
CHST3	Спондилоэпифизарная дисплазия с врожденными вывихами суставов
CHSY1	Синдром преаксиальной брахидактилии Темтами
CIB1	Предрасположенность к бородавчатой эпидермодисплазии 3 типа
CIITA	Синдром "голых" лимфоцитов 2
SKAP2L	Синдром Филиппи
CLCN1	Аутосомно-доминантная болезнь Шарко-Мари-Тута промежуточного типа, врожденная миотония, EMG: миопатические аномалии, мышечные заболевания, врожденная миотония, аутосомно-доминантная форма, аутосомно-рецессивная форма
CLCN2	Эпилепсия, лейкоэнцефалопатия с атаксией, ювенильная миоклональная 8
CLCN5	X-сцепленный рецессивный нефролитиаз, X-сцепленный рецессивный нефролитиаз с почечной недостаточностью
CLDN1, CLDN16	Синдром неонатального ихтиоза-склерозирующего холангита
CLIC5	Аутосомно-рецессивная глухота
CLN3	Ювенильный восковидный липофусциноз нейронов, восковидный липофусциноз нейронов

CLN5, FBXL3	Восковидный липофусциноз нейронов, восковидный липофусциноз нейронов 5
CLRN1	Редкая генетическая глухота, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, синдром Ашера 3А типа
CNGA1, LOC101927157	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит 49
CNGB1	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 45
CNGB3	Глазные аномалии, ахроматопсия, ахроматопсия 3, CNGB3-связанные нарушения, палочко-колбочковая дистрофия, врожденный амавроз Лебера рецессивного типа, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, болезнь Штаргардта
CNNM2	Почечная гипомагниемия 6
CNNM4	Синдром Джалили
CNTNAP1	Синдром летальных врожденных контрактур 7
CNTNAP2	Питта-Хопкинса-подобный синдром 1
COASY	Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 6
COG4	Врожденное нарушение гликозилирования 2J типа
COG5	Врожденное нарушение гликозилирования 2i типа
COG5, DUS4L, DUS4L- BCAP29	Врожденное нарушение гликозилирования 2i типа
COL10A1	Метафизарная хондродисплазия, тип Шмида
COL11A1	Фиброхондрогенез 1
COL12A1	Врожденная мышечная дистрофия Ульриха 2
COL17A1	Буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз, пограничный локализованный вариант нехерлитцевского типа
COL18A1	Первичная закрытоугольная глаукома, синдром Кноблоха 1
COL18A1, SLC19A1	Синдром Кноблоха 1, макулярная дистрофия, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит
COL1A1	Синдром Элерса-Данлоса, кортикальный детский гиперостоз, несовершенный остеогенез, несовершенный остеогенез I типа, несовершенный остеогенез III типа, несовершенный остеогенез с нормальной склерой, постменопаузный остеопороз, доминантная форма, дефицит проколлагенпротеиназы, рецессивный,

	перинатальный, летальный
COL1A2	COL1A2-связанное нарушение, синдром Элерса-Данлоса, врожденные генетические заболевания, несовершенный остеогенез I типа, аутосомно-рецессивный, сердечно-клапанная форма, классического типа
COL2A1	Синдром спондилопериферической дисплазии-короткой локтевой кости, синдром Стиклера 1 типа
COL3A1	Синдром Элерса-Данлоса 4 типа
COL4A3, MFF-DT	Аутосомно-рецессивный вариант синдрома Альпорта
COL4A5	X-сцепленный рецессивный вариант синдрома Альпорта 1
COL5A1	Синдром Элерса-Данлоса классического типа
COL5A2	Синдром Элерса-Данлоса классического типа, синдром Элерса-Данлоса классического типа 2
COL6A1	Миопатия Бетлема 1
COL6A2	Миопатия Бетлема 1, врожденная мышечная дистрофия Ульриха 1
COL6A3	Миопатия Бетлема 1
COL7A1	Дистрофический буллезный эпидермолиз, зудящий буллезный эпидермолиз, рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, транзистный буллезный дермолиз новорожденных, аутосомно-доминантный
COL9A2	Синдром Стиклера 5 типа
COLEC10	Синдром ЗМС 3
COLEC10, LOC101927513	Синдром ЗМС 3
COLQ	Врожденный миастенический синдром, недостаточность ацетилхолинэстеразы концевой пластинки
COQ2	Первичный дефицит коэнзима Q10, первичный 1
COQ8A	ADCK3-связанные нарушения 4 типа, первичный дефицит коэнзима Q10
COQ9	Первичный дефицит коэнзима Q10 5 типа
COX15	Кардиоэнцефаломиопатия, синдром Лея, синдром Лея, обусловленный дефицитом митохондриального комплекса IV, обусловленный

	дефицитом цитохром-С-оксидазы 2, летальный младенческий
CP	Церулоплазмин белфаст, дефицит ферроксидазы, гемосидероз, обусловленный системной ацерулоплазминемией
CPAMD8	Дисгенезия переднего сегмента глаза 8
CPLANE1	Общая задержка развития, желтуха, синдром Жубера, синдром Жубера 1, синдром Жубера 17, рото-лице-пальцевой синдром 6 типа, характерные результаты MRI при синдроме Жубера
CPOX	Копропорфирия
CPS1	Врожденная гипераммониемия I типа
CPSF1	Миопия 27
CPT2	Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы II, младенческая форма, летальная у новорожденных, мышечная форма, стресс-индуцированная
CRB1	Врожденный амавроз Лебера 8 типа
CRB2	Фокальный сегментарный гломерулосклероз 9, стероид-резистентный нефротический синдром
CRIP1	Дwarfизм инфантильный, карликовость с микроцефалией и характерными чертами лица
CRPPA	7 типа, врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия с аномалиями головного мозга и глаз, мышечная дистрофия-дисгликанопатия (тазового пояса), типа A7, с типа
CRTAP	Несовершенный остеогенез 7 типа
CRX	Врожденный амавроз Лебера 7 типа
CRYAB	Альфа-В-кристаллопатия, дилатационная кардиомиопатия III
CRYBA4, CRYBB1	Катаракта, аутомно-рецессивная 3, врожденная, ядерная
CRYBB2	Множественные типы врожденной катаракты 3
CSGALNACT1	Умеренная дисплазия скелета с гиперподвижностью суставов и преждевременным созреванием костей скелета
CSPP1	Синдром Жубера 21, синдром Меккеля-Грубера
CSRP3	Кардиоваскулярный фенотип
CSTB	Врожденные генетические заболевания, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, синдром Унферрихта-Лундборга

CTC1	Цереброретинальная микроангиопатия с кальцификациями и кистами, цереброретинальная микроангиопатия с кальцификациями и кистами 1, врожденный дискератоз
CTCF	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 21
CTNNB1	Экссудативная витрореинопатия 7, экссудативная витреоретинопатия 1, гепатоцеллюлярная карцинома, врожденные генетические заболевания, аутосомно-доминантная умственная отсталость 19
CTNND1, TMX2- CTNND1	Блефаро-хейло-одонтический синдром 2
CTNS	Цистиноз, ювенильный нефропатический цистиноз, нефропатический цистиноз, глазной цистиноз
CTSD	Восковидный липофусциноз нейронов 10
CTSH	Вариант с неизвестной значимостью
CTU2	Синдром наружных половых органов промежуточного типа, дизморфизм лица, микроцефалия, агенезия почек
CUBN	Мегалобластная анемия, обусловленная врожденным нарушением метаболизма
CUL4B	X-сцепленный синдром умственной отсталости, тип Кабесаса
CUL7	Синдром 3М 1
CWC27	Пигментный ретинит с костными аномалиями или без них
CWF19L1	Аутосомно-рецессивная спинально-церебеллярная атаксия 17
CYB5R3	Метгемоглобинемия 2 типа
CYBB	X-сцепленный хронический гранулематоз
CYP11B1, LOC106799833	Дефицит стероид-11-бета-монооксигеназы
CYP17A1	Дефицит 20-лиазы, комбинированный частичный дефицит 17-альфа-гидроксилазы/17, полный комбинированный дефицит 17-альфа-гидроксилазы/17, дефицит стероид-17-альфа-монооксигеназы
CYP1B1	Дисгенезия переднего сегмента глаза 6 А типа, CYP1B1-связанные нарушения, врожденная глаукома, врожденная колобома глаза, глаукома, глаукома 3, иридо-корнео-трабекулярная дисгенезия b, врожденная, первичная врожденная, первичная младенческая
CYP21A2,	Классическая врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная

LOC106780800	дефицитом 21-гидроксилазы
CYP21A2, TNXB, LOC106780800	Классическая врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы
CYP24A1	Инфантильная гиперкальцемия 1 типа
CYP26C1	Гипоплазия зрительного нерва
CYP27A1	Болезнь накопления холестерина
CYP27B1	Витамин-Д-зависимый рахит 1 типа
CYP2C19	CYP2C19: без функции, ответ на клопидогрел, мефенитоин, прогуанил, токсичность/ADR, ответ на amitriptilin - эффективность, ответ на циталопрам - эффективность, ответ на кломипрамин - эффективность, ответ на клопидогрел - эффективность, плохая метаболизация
CYP2D6	Дебризохин, ответ на дейтетрабеназин, ответ на тамоксифен, токсичность/ADR, ответ на трамадол, ответ на amitriptilin - дозировка, ответ на антидепрессанты - дозировка, ответ на кломипрамин - дозировка, ответ на дезипрамин - дозировка, ответ на доксепин - дозировка, ответ на имипрамин - дозировка, ответ на нортриптилин - дозировка, плохая метаболизация, ответ на тамоксифен - эффективность, ответ на тримипрамин - дозировка
CYP2U1	Аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 56
CYP4F22	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 5
CZ1P-ASNS, ASNS	Дефицит аспарагинсинтетазы
DBH	Ортостатическая гипотензия 1
DBT	Болезнь "кленового сиропа", болезнь "кленового сиропа" 2 типа
DCAF17	Гипогонадизм, алоpecia, сахарный диабет, умственная отсталость и отклонения на электрокардиограмме
DCLRE1C	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, тяжелый комбинированный иммунодефицит, обусловленный дефицитом DCLRE1C, частичный
DCN	Врожденная дистрофия стромы роговицы
DDHD1	Аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 28
DDRGK1	Спондилоэпиметафизарная дисплазия типа Шохат
DDX3X	Брадиказия и задержка развития языковых навыков, общая задержка

	развития, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, умственная отсталость, микроцефалия, X-сцепленная 102
DDX41	Острый миелодный лейкоз, семейная предрасположенность к миелопролиферативным/лимфолиферативным новообразованиям (множественных типов)
DEPDC5	DEPDC5-связанное нарушение, семейная фокальная эпилепсия с переменными очагами
DES	Мышечная дистрофия, миофибриллярная миопатия 1, нейромышечное заболевание, первичная дилатационная кардиомиопатия, тазового пояса, 2R типа
DGKE	Нефротический синдром 7 типа
DGUOK	Синдром истощения митохондриальной ДНК, синдром истощения митохондриальной ДНК 3 типа, прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК, аутосомно-рецессивная 4 типа, гепатоцеребральная, гепатоцеребральная форма, обусловленная дефицитом DGUOK
DHCR7	Синдактилия 2-3 пальцев стопы, врожденная микроцефалия, повышенный уровень 7-дегидрохолестерина, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, врожденные генетические заболевания, новорожденный, малый для данного гестационного возраста, синдром Смита-Лемли-Опица
DHN	Нарушение формирования пола 46, XY, 7 типа
DHTKD1	2-аминоадипиновая 2-оксоадипиновая ацидурия
DIAPH1	Судороги и микроцефалический синдром, кортикальная слепота
DICER1	DICER1-связанный синдром предрасположенности к плевропульмональной бластеме, наследственный синдром предрасположенности к раку
DIPK1A, RPL5	Анемия Даймонда-Блэкфана 6
DLD	Болезнь "кленового сиропа" 3 типа
DLG3	X-сцепленная умственная отсталость 90
DLL3, PLEKHG2	Лейкодистрофия и приобретенная микроцефалия с дистонией или без нее, аутосомно-рецессивный спондилококостальный дизостоз 1
DLX3	Несовершенный амелогенез, трихо-денто-костный синдром IV типа
DLX4	Расщелина верхней губы и неба 15

DMD	Мышечная дистрофия Беккера, мышечная дистрофия Дюшенна
DMP1	Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический витамин-D-рефрактерный рахит
DNAAF2	Первичная цилиарная дискинезия
DNAAF4, DNAAF4- CCPG1	Первичная цилиарная дискинезия
DNAH1	Несиндромное мужское бесплодие вследствие нарушения подвижности сперматозоидов, недостаточность сперматогенной функции 18
DNAH11	Первичная цилиарная дискинезия 7, первичная цилиарная дискинезия
DNAH17	Недостаточность сперматогенной функции 39
DNAH5	Первичная цилиарная дискинезия 3, первичная цилиарная дискинезия
DNAI1	Синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия
DNAI2	Первичная цилиарная дискинезия 9, первичная цилиарная дискинезия
DNAJB2	Болезнь Шарко-Мари-Тута, спинальная мышечная атрофия, аутосомно-рецессивная, дистальная, 5 типа
DNAJC12	Умеренная гиперфенилаланинемия без дефицита bh4
DNAL1	Первичная цилиарная дискинезия 16, первичная цилиарная дискинезия
DNM2	Болезнь Шарко-Мари-Тута, доминантная, промежуточного В типа
DNMBP	Катаракта 48
DOCK6	Синдром Адамса-Оливера 2
DOCK6, LOC105372273	Синдром Адамса-Оливера, синдром Адамса-Оливера 2
DOCK8	Синдром гипериммуноглобулинемии Е с рецидивирующими инфекциями, врожденные генетические заболевания, аутосомно-рецессивные
DOK7	Врожденный миастенический синдром, врожденные генетические заболевания, миастения, семейный синдром Пена-Шокейра I типа, тазового пояса
DOLK	Врожденное нарушение гликозилирования 1M типа
DONSON	Микроцефалия и аномалии конечностей, синдром микроцефалии и микромелии, карликовость
DPY19L2	Недостаточность сперматогенной функции 9

DPYD	Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы, ответ на фторурацил - другое
DRAM2	Палочко-колбочковая дистрофия 21, дистрофия сетчатки
DRC1	Первичная цилиарная дискинезия 21, синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия
DSC2	Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия 11 типа, семейная аритмогенная правожелудочковая дисплазия 11 типа, с умеренной ладонно-подошвенной кератодермией и шерстистыми волосами
DSC2, DSCAS	Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия 11 типа
DSG1	Ладонно-подошвенная кератодермия I типа, очаговая или диффузная, полосчатая
DSG1, DSG1-AS1	Эритродермия и гиперигея, врожденная, гипотрихоз с ладонно-подошвенной кератодермией
DSG2	Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, остановка сердца, кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия, доминантная гипертрофическая кардиомиопатия 10 типа
DSG2, DSG2-AS1	Дилатационная кардиомиопатия 1BB
DSG4, DSG1-AS1	Гипотрихоз 6
DSP	Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия, остановка сердца, кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, DSP-связанные нарушения, дилатационная кардиомиопатия с шерстистыми волосами и кератодермией, ладонно-подошвенный полосчатый кератоз II типа, некомпактная левожелудочковая кардиомиопатия, смертельный акантолитический буллезный эпидермолиз, синдром удлиненного интервала QT 1, первичная дилатационная кардиомиопатия, синдром хрупкости кожи-шерстистых волос-ладонно-подошвенной кератодермии, желудочковая тахикардия и агенезия зубов, дилатационная, кератодермия типа 8 с шерстистыми волосами
DST	Простой буллезный эпидермолиз, нейропатия, аутосомно-рецессивная 2, наследственная сенсорная автономная, VI типа

DUOX2	Врожденный гипотиреоз, семейный тиреоидный дисгормоногенез, врожденные генетические заболевания, незобная эутиреоидная гипертиротропинемия, тиреоидный дисгормоногенез 6
DVL3	Синдром Робинова, аутосомно-доминантный 1, аутосомно-доминантный 3
DYNC2H1	Торакоасфиксическая дистрофия Жене, синдром полидактилии с короткими ребрами, синдром полидактилии с короткими ребрами III типа, торакальная дисплазия с короткими ребрами 3 с полидактилией или без нее
DYNC2I1	Торакальная дисплазия с короткими ребрами 8 с полидактилией или без нее
DYNC2I2	Торакоасфиксическая дистрофия Жене, торакальная дисплазия с короткими ребрами 11 с полидактилией или без нее
DYNC2LI1	Торакальная дисплазия с короткими ребрами 15 с полидактилией
DYRK1A	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 7
DYSF	Аутосомно-рецессивная тазово-плечевая мышечная дистрофия 2В типа, мышечная дистрофия Миоши 1, большеберцовая дистальная миопатия, качественные или количественные дефекты дисферлина
ECEL1	Дистальный артрогрипоз 5D типа, врожденные генетические заболевания
ECHS1	Врожденные генетические заболевания, дефицит митохондриальной короткоцепочечной еноил-КоА-гидратазы 1
ECM1	Липоидный протеиноз
EDA	X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия
EDARADD	Эктодермальная дисплазия 11b, аутосомно-рецессивная, гипогидротического/волосистого/зубного типа
EDN3	Врожденная центральная гиповентиляция, доминантная, болезнь Гиршпрунга, болезнь Гиршпрунга, синдром Ваарденбурга, синдром Ваарденбурга 4В типа
EDNRB, EDNRB-AS1	Редкая генетическая глухота
EFEMP2	Аутосомно-рецессивный эластолизис 1В типа, аутосомно-рецессивный эластолизис 1А типа
EHMT1	Синдром Клифстры 1

EIF2AK3	Дисплазия Уолкотта-Раллисона
EIF2AK4	Аутосомно-рецессивное окклюзионное поражение легочных вен 2
EIF2B2	Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, овариолейкодистрофия
EIF2S3	Синдром МЕНМО
ELN	Врожденные генетические заболевания, надклапанный стеноз устья аорты
ELOVL4	Дистрофия сетчатки, болезнь Штаргардта 3
ELP1	Семейная дизавтономия
ELP2	ELP2-связанные нарушения, умственная отсталость, аутосомно-рецессивные 58
EMD	Кардиоваскулярный фенотип, мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 1, нейромышечное заболевание, X-сцепленное
ENAM	Несовершенный амелогенез, несовершенный амелогенез - гипопластический аутосомно-доминантный - локальный IC типа
ENG	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, наследственная геморрагическая телеангиэктазия 1 типа
ENG, LOC102723566	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия 1 типа
EOGT	Синдром Адамса-Оливера, синдром Адамса-Оливера 4
EPB42	Сфероцитоз 5 типа
EPCAM	Диарея, связанная с врожденной пучковой энтеропатией 5 типа
EPG5	Синдром Вичи
EPHB4	Капиллярная мальформация-артериовенозная мальформация 2
EPHB4, SLC12A9	Капиллярная мальформация-артериовенозная мальформация 2
EPOR	Первичная семейная полицитемия, обусловленная мутацией рецептора EPO
ERCC2	Вариант метахроматической лейкодистрофии, трихотиодистрофия 1, пигментная ксеродерма, группа D, светочувствительная
ERCC3	Пигментная ксеродерма, группа комплементации b
ERCC4	Синдром Коккейна, анемия Фанкони, синдром Хатчинсона-Гилфорда, острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток, прогероидный синдром XFE, пигментная ксеродерма, группа

	комплементации Q, группа F
ERCC5, BIVM-ERCC5	Пигментная ксеродерма, группа G
ERCC6	Цереброокулофациоскелетный синдром 1, синдром Коккейна B, синдром Де Санта-Каска
ERCC8	Синдром Коккейна A типа
ERCC8, ERCC8-AS1	Синдром Коккейна A типа
ERCC8, NDUFAF2	Синдром Коккейна типа A, дефицит митохондриального комплекса I ядерного 10 типа
ERF	Краниосиностоз 1, краниосиностоз 4
ERI1	Аномалии пальцев, грубые черты лица, общая задержка развития, односторонняя агенезия почек
ESCO2	Синдром фокомелии SC-Робертса
ESRP1	Аутосомно-рецессивная глухота 109
ESRRB	Редкая генетическая глухота
ETFDH	Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы
ETHE1	Этилмалоновая энцефалопатия
EVC2	Синдром Карри-Холла, синдром Эллиса-Ван Кревельда
EXOSC3	Мостомозжечковая гипоплазия 1b типа
EXPH5	Буллезный эпидермолиз, аутосомно-рецессивный, неспецифический
EXT1	Хондросаркома, множественный врожденный экзостоз, множественные экзостозы 1 типа, спорадические
EXT2	Множественные экзостозы 2 типа
EYA1	Бранхио-ото-ренальный синдром, синдром Мельника-Фрейзера, редкая генетическая глухота
EYA4	Глухота, дилатационная кардиомиопатия 1J, редкая генетическая глухота, аутосомно-доминантная 10
EYA4, TARID	EYA4-связанные нарушения
EYS	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 25
F13A1	Дефицит фактора XIII, A-субъединицы
F13B	Дефицит фактора XIII, b-субъединицы
F2	Врожденный дефицит протромбина
F5	Дефицит фактора V

F8	Наследственное заболевание, обусловленное дефицитом фактора VIII
F9	Наследственный дефицит фактора IX, тромбофилия, X-сцепленная, обусловленная дефектом фактора IX
FA2H	Спастическая параплегия 35
FAH	Тирозинемия I типа
FAM161A	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 28
FAM20A	Несовершенный амелогенез 1G типа
FANCA	Анемия Фанкони, группа комплементации A
FANCB	Анемия Фанкони, группа комплементации B
FANCC	Анемия Фанкони, наследственный синдром предрасположенности к раку, группа комплементации C
FANCC, AOPEP	Анемия Фанкони, наследственный синдром предрасположенности к раку, пищеводно-трахеальный свищ, группа комплементации C
FANCF	Анемия Фанкони, группа комплементации F
FANCM	Анемия Фанкони, герминогенная опухоль яичников, недостаточность сперматогенной функции 28
FARS2	Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 14
FARSB	Интерстициальное заболевание легких и печени, интерстициальное заболевание легких Раджаб с кальцификацией головного мозга
FAS	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
FAT4	Синдром Ван Мальдергема
FBN1	Акромикрическая дисплазия, острое расслоение аорты, кардиоваскулярный фенотип, эктопия хрусталика, семейная аневризма грудной аорты, семейная аневризма грудной аорты и расслоение аорты, гелеофизическая дисплазия 2, врожденные генетические заболевания, синдром MASS, синдром Марфана/синдром Лойса-Дитца/семейные аневризмы грудной аорты и расслоения аорты, синдром липодистрофии Марфана, синдром Марфана, синдром жесткой кожи, синдром Вейля-Маркезани 2, аутосомно-доминантный, изолированный
FBN1, LOC113939944	Синдром Марфана/синдром Лойса-Дитца/семейные аневризмы грудной аорты и расслоения аорты, синдром Марфана
FBXL4	Врожденные генетические заболевания, синдром истощения митохондриальной ДНК, синдром истощения митохондриальной ДНК

	13 (энцефаломиопатический тип)
FERMT1	Синдром Киндлера
FEZF1-AS1, FEZF1	Гипогонадотропный гипогонадизм 22 с аносмией
FGD4	Болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Шарко-Мари-Тута 4 типа
FGF16	Сращение 4 и 5 пястных костей
FGF3	Глухота с аплазией лабиринта, микроотией и микродонтией (LAMM)
FGG	Афибриногенемия, врожденная гипофибриногенемия
FH	Дефицит фумаразы, наследственный синдром предрасположенности к раку, наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак
FIG4	Болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Шарко-Мари-Тута 4 типа, синдром Юниса-Варона 4J типа
FKBP10	Синдром Брука 1, несовершенный остеогенез 12 типа
FKBP14, FKBP14-AS1	Врожденная мышечная дистрофия, синдром Элерса-Данлоса с прогрессирующим кифосколиозом, врожденные генетические заболевания, гиперподвижность суставов, мышечная гипотония, вальгусная стопа, пояснично-грудной сколиоз и потеря слуха, миопатия
FKRP	Тазово-плечевая мышечная дистрофия-дистрогликанопатия С5 типа
FKTN	Врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия с аномалиями головного мозга и глаз, врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия без умственной отсталости, FKTN-связанные нарушения, врожденная мышечная дистрофия Фукуяма, тазово-плечевая мышечная дистрофия-дистрогликанопатия, врожденная мышечная дистрофия Уокера-Варбурга А4 типа, В4 типа, С4 типа
FLCN	Наследственный синдром предрасположенности к раку, множественные фолликулярные фибромы, первичный спонтанный пневмоторакс
FLG	2, дерматит, FLG-связанное нарушение, вульгарный ихтиоз, атопический, предрасположенность
FLNA	Перивентрикулярная узловатая гетеротопия 1
FLNB	Синдром спондилокарпотарзального синостоза
FLNC	26, 4, кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, доминантного типа, миофибриллярная миопатия, миопатия, дистальная, семейная

	гипертрофическая, связанная с филамином С
FLNC, FLNC-AS1	26, 4, кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, доминантного типа, миофибриллярная миопатия, миопатия, дистальная, семейная гипертрофическая, связанная с филамином С
FLT4	7, врожденные пороки сердца, множественных типов
FMR1	Задержка умственного развития
FOXF1	Синдром персистирующей легочной гипертензии у новорожденных
FOXG1	Наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, синдром Ретта, врожденный вариант
FOXL2	Синдром блефарофимоза, птоза и обратного эпиканта 1 типа
FOXN1	Аутосомно-доминантная, младенческая, Т-клеточная лимфопения, Т-клеточный иммунодефицит с дистрофией ногтей или без нее, с дистрофией ногтей, врожденная алопеция
FOXP1	Умственная отсталость с расстройством речи и признаками аутизма или без него
FOXRED1	Синдром Лея, дефицит митохондриального комплекса I ядерного 1 типа
FRAS1	Синдром Фрейзера 1
FREM2	Криптофтальм, синдром Фрейзера 2, синдром Фрейзера 1, изолированный, односторонний или двусторонний
FSHB	Гипогонадотропный гипогонадизм 24 без аносмии
FSIP2	Недостаточность сперматогенной функции 34
FSIP2, FSIP2-AS1	Недостаточность сперматогенной функции 34
FTCD	Дефицит глутамат-формиминотрансферазы
FTSJ1	X-сцепленная умственная отсталость 9
FUCA1	Фукозидоз
FYCO1	Катаракта 18
FZD4, PRSS23	Экссудативная ретинопатия, семейная экссудативная витреоретинопатия
G6PC	Болезнь накопления гликогена, болезнь накопления гликогена, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатазы IA типа
GAA	Болезнь накопления гликогена II типа
GABRA1	19, эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, ранняя младенческая,

	ювенильная миоклональная 5
GABRA6	GABRA6-связанное нарушение
GALC	Дефицит галактозилцерамид-бета-галактозидазы
GALM	Галактоземия IV
GALNS	MPS-IV-A, синдром Моркио, мукополисахаридоз
GALT	Дефицит УДФ-глюкозо-гексозо-1-фосфат-уридилтрансферазы
GAMT	Синдром дефицита креатина в головном мозге, дефицит гуанидиноацетат-метилтрансферазы
GAREM2, HADHA	Дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью, дефицит митохондриального трифункционального белка
GATA1	Острый мегакариобластный лейкоз
GATA3	Синдром гипопаратиреоз-глухота-болезнь почек
GATA6	Аномалия структуры сердечно-сосудистой системы, врожденная диафрагмальная грыжа, агенезия поджелудочной железы и врожденный порок сердца, персистирующий артериальный ствол
GATAD1, PEX1	Глухота, гипоплазия эмали, дефекты ногтей, нарушение биогенеза пероксисом 1А (синдром Цельвегера)
GATAD2B	GATAD2B-связанное нарушение, умственная отсталость, аутосомно-доминантная 18
GBA	Острый нейропатический синдром Гоше, болезнь Гоше, болезнь Гоше 3С типа, синдром Гоше, подострый нейропатический синдром Гоше 1 типа
GBA, LOC106627981	Болезнь Гоше, болезнь Гоше, летальная в перинатальном периоде, 1 типа
GBE1	Болезнь накопления гликогена, болезнь накопления гликогена IV, классическая печеночная, летальная в перинатальном периоде, нейромышечная IV типа
GCDH	Глутарикацидурия 1 типа
GCH1	Дистония 5
GCK	Диабет зрелого типа у молодых, диабет зрелого типа у молодых 2 типа
GDAP1	Болезнь Шарко-Мари-Тута, рецессивная, промежуточная форма А, 4А типа
GDF1, CERS1	Гетеротаксис

GDF9	Первичная недостаточность яичников 14
GFER	Митохондриальные заболевания
GHR	Синдром Ларона с повышенным содержанием сывороточного Gh-связывающего белка, изолированная дисфункция рецептора соматотропина лароновского типа
GJB1	Нейропатия X Шарко-Мари-Тута, болезнь Шарко-Мари-Тута
GJB2	Двусторонняя звукопроводящая тугоухость, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, глухота, доминантная, GJB2-связанные нарушения, GJB2/GJB3, GJB2/GJB6, тугоухость, потеря слуха, иглисто-подобный ихтиоз с глухотой, врожденные генетические заболевания, синдром кератита с ихтиозом и глухотой, синдром кератита-ихтиоза-глухоты, врожденная узловатость пальцев кисти, калечащая кератодермия, несиндромная потеря слуха, несиндромная потеря слуха и глухота, синдром ладонно-подошвенная кератодермия-глухота, редкая генетическая глухота, рецессивная, тяжелая нейросенсорная тугоухость, X-сцепленная 2, аутосомно-доминантная, аутосомно-доминантная 3a, аутосомно-рецессивная 1A, аутосомно-рецессивная 1b, синдром глухоты с лейконихией, дигенный
GJB3	Аутосомно-доминантная глухота 2b
GLA, RPL36A-HNRNPH2	Болезнь Фабри
GLB1	GLB1-связанные нарушения, GM1-ганглиозидоз, GM1-ганглиозидоз 2 типа, GM1-ганглиозидоз 3 типа, GM1-ганглиозидоз, младенческий GM1-ганглиозидоз, MPS-IV-B, мукополисахаридоз I типа с поражением сердца
GLDC	Некетотическая гиперглицинемия
GLDN	Синдром летальных врожденных контрактур 11
GLI3	Синдром цефалополисиндактилии Грейга, синдром Паллистера-Холла, постаксиальная полидактилия, полидактилия 4 A1/B типа
GLIS3	Неонатальный сахарный диабет с врожденным гипотиреозом
GLMN	Гломовенозные мальформации
GLRA1	Гиперэкплексия 1
GNAS	Прогрессирующая костная гетероплазия, псевдогипопаратиреоз, псевдопсевдогипопаратиреоз

GNAT2	Ахроматопсия 4
GNB5	Нарушение умственного развития с сердечной аритмией, нарушение с задержкой речевого развития и дефицитом внимания-гиперактивностью/нарушение когнитивных функций с сердечной аритмией или без нее
GNPAT	Точечная хондродисплазия тазобедренного или плечевого сустава 2 типа
GNPTAB	GNPTAB-связанные нарушения, врожденные генетические заболевания, альфа-/бета-муколипидоз III типа, муколипидоз, муколипидоз II типа, полидистрофия псевдо-Гурлера
GNPTG	Муколипидоз, гамма-муколипидоз III типа
GORAB	Остеодипластическая геродермия
GOSR2, LRRC37A2	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия
GPC3	Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля, опухоль Вильмса 1
GPC4	Синдром Кейперта
GPC6	Аутосомно-рецессивная омодисплазия
GPC6, GPC6- AS2	Аутосомно-рецессивная омодисплазия
GPI	Гемолитическая несфероцитарная анемия, обусловленная дефицитом глюкозофосфат-изомеразы
GNPMB	ПЕРВИЧНО ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ КОЖНЫЙ АМИЛОИДОЗ 3 ТИПА
GPR143	Глазной альбинизм I типа
GPR179	Врожденная стационарная куриная слепота, дистрофия сетчатки 1E типа
GPSM2	Синдром Чадли-Маккаллоу, GPSM2-связанные нарушения, редкая генетическая глухота
GRHL2	Глухота, аутосомно-доминантная 28
GRHL3	Синдром Ван дер Вуда 2
GRHPR	Нефрокальциноз, нефролитиаз, первичная гипероксалурия II типа
GRIN2B	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 6
GRIP1	Синдром Фрейзера 3
GRN	Фронтотемпоральная деменция

GRXCR1	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 25
GSDME	Аутосомно-доминантная глухота 5
GUCY2C, C12orf60	Мекониевый илеус
GUSB	Мукополисахаридоз 6 типа, мукополисахаридоз 7 типа
GYG1	Болезнь накопления гликогена XV, миопатия с полиглюкозановыми тельцами 2
GYS1	Болезнь накопления гликогена в мышцах 0
GYS2	Болезнь накопления гликогена, болезнь накопления гликогена, обусловленная дефицитом печеночной гликоген-синтазы
GZF1	Миопия с гиперподвижностью суставов, карликовость
H1-4	Врожденные генетические заболевания, синдром Рахмана
H6PD	Дефицит кортизонредуктазы 1
HADHA	HADHA-связанные нарушения, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью, дефицит митохондриального трифункционального белка
HADHA, GAREM2	HADHA-связанные нарушения, врожденные генетические заболевания, дефицит LCHAD, дефицит LCHAD с острым жировым гепатозом беременных, дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью, дефицит митохондриального трифункционального белка
HAX1	Аутосомно-рецессивная тяжелая врожденная нейтропения 3
HBA2, LOC106804612	Альфа-плюс талассемия
HBB, LOC106099062, LOC107133510	Анемия, большая бета-талассемия, бета-плюс-талассемия, бета-талассемия, эритроцитоз 6, локус количественного признака фетального гемоглобина 1, HBB-связанные нарушения, болезнь Hb SS, анемия с тельцами Хайнца, гемоглобин E, болезнь гемоглобина E, болезнь гемоглобина E/бета-талассемия, болезнь гемоглобина M, гемоглобинопатия, малярия, восприимчивость к малярии, альфа-талассемия, бета-талассемия, устойчивость к семейной бета ⁰ талассемии, доминантного типа с тельцами включениями
HBB, LOC107133510,	Бета-талассемия

LOC110006319	
HCN4	Синдром Бругада 8, синдром дисфункции синусового узла 2, аутосомно-доминантный
HEXA	Врожденные генетические заболевания, болезнь Тея-Сакса
HEXB	Болезнь Сандхоффа у детей
HFM1	Первичная недостаточность яичников 9
HGD	Алкаптонурия
HGSNAT	MPS-III-C, мукополисахаридоз, пигментный ретинит 73, синдром Санфилиппо
HIVER2	Синдром, подобный синдрому Ангельмана, умственная отсталость, аутосомно-доминантная 43
HJV	Гемохроматоз типа 2A
HLCS	Дефицит синтетазы холокарбоксилаз
HMCN1	Возрастная дегенерация желтого пятна 1
HMGB3	Синдромный микрофтальм 13
HMGCL	Дефицит гидроксиметилглутарил-КоА-лиазы
HNF1A	Светлоклеточная карцинома почки 20, сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, аденома печени, диабет зрелого типа у молодых, семейный диабет зрелого типа у молодых, инсулинозависимый 3 типа
HNF1B	Синдром семейных гипопластических почечных кист и диабета, гломерулостоз почек
HNRNPK	Синдром Ау-Клайна
HNRNPU	Эпилептическая энцефалопатия
HOXA1	Атабаскский синдром дисгенезии ствола мозга, синдром Босли-Салиха-Алорейни
HOXA11	Лучелоктевой синостоз с амегакариоцитарной тромбоцитопенией 1
HOXD13	Синполидактилия 1
HPGD	HPGD-связанные нарушения 1 типа, аутосомно-рецессивная первичная гипертрофическая остеоартропатия
HPS1	Синдром Германского-Пудлака, синдром Германского-Пудлака 1
HPS5	Синдром Германского-Пудлака, синдром Германского-Пудлака 5
HPS6	Синдром Германского-Пудлака, синдром Германского-Пудлака 6
HPSE2	Урофациальный синдром 1
HR	Атрихия с папулезными очагами

HSD17B10	Заболевание HSD10
HSD17B4	Дефицит бифункционального пероксисомального фермента, синдром Перро
HSPA9	Сидеробластная анемия 4 типа, синдром Even-plus
HSPB1	Болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Шарко-Мари-Тута аксонального 2F типа, дистальная наследственная моторная нейронопатия 2B типа
HSPG2	Летальный синдром, подобный синдрому Книста, синдром Шварца-Джампела
HYAL1	Дефицит гиалурон-глюкозаминидазы
HYDIN	Первичная цилиарная дискинезия 5
ICAM4	Фенотип Ландштейнера-Винера
IDS	MPS-II, мукополисахаридоз
IDS, LOC106050102	MPS-II, мукополисахаридоз
IDUA	Синдром Гурлер, MPS-I-H/S, MPS-I-S, мукополисахаридоз, мукополисахаридоз 1 типа
IDUA, SLC26A1	Синдром Гурлер, MPS-I-H/S, MPS-I-S, мукополисахаридоз, мукополисахаридоз 1 типа
IFIH1	Синдром Айкарди-Гутьереса 7, синдром Синглтона-Мертена 1
IFNGR1	Диссеминированная атипичная микобактериальная инфекция, дефицит рецептора IFN-гамма 1, иммунодефицит 27b, наследственные иммунодефицитные заболевания
IFNGR2	Иммунодефицит 28
IFT140	Пигментный ретинит 80
IFT140, LOC105371046	Торакоасфиксическая дистрофия Жене, синдром Жубера с торакоасфиксической дистрофией Жене, дисплазия почек, мозжечковая атаксия и дисплазия скелета, пигментная дистрофия сетчатки
IFT172	Торакальная дисплазия с короткими ребрами 10 с полидактилией или без нее
IFT52	Синдром полидактилии с короткими ребрами, торакальная дисплазия с короткими ребрами 16 с полидактилией или без нее
IGF1	Задержка роста, обусловленная дефицитом инсулин-подобного фактора типа 1

IGF1R	Врожденные генетические заболевания
IGFALS	Дефицит кислотолабильных субъединиц
IGHM	Агаммаглобулинемия, небрутоновского типа
IGHMBP2	1, аутосомно-доминантная дистальная наследственная моторная нейропатия, болезнь Шарко-Мари-Тута, дистальная спинальная мышечная атрофия, врожденные генетические заболевания, спинальная мышечная атрофия, аутосомно-рецессивная, аксональная, дистальная, 2S типа
IGLL1	Агаммаглобулинемия 2, аутосомно-рецессивная
IGSF1	Центральный гипотиреоз и увеличение яичек
IGSF3	Дефект слезного канала
IKBKG	Эктодермальная дисплазия и иммунодефицит 1, иммунодефицит без ангидротической эктодермальной дисплазии, атипичный пигментный дерматоз
IL12B	Иммунодефицит 29
IL12RB1	Иммунодефицит 30
IL2RB	Ихтиоз (заболевание)
IL2RG	Комбинированный иммунодефицит, X-сцепленный, X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит
IL36RN	Генерализованный пустулезный псориаз
IL7R	B-клеточно-положительный, NK-клеточно-положительный, T-клеточно-отрицательный аутосомно-рецессивный тяжелый комбинированный иммунодефицит
INPP5E	Дистрофия сетчатки
INPPL1	Опсизмодисплазия
INTU	Синдром Мора, рото-лице-пальцевой синдром 17
IQCB1	Дисплазия почек и аплазия сетчатки
IQCE	Постаксиальная полидактилия A7 типа
IQSEC2	Умственная отсталость, тяжелая задержка умственного развития, X-сцепленная 1
IRAK4	Иммунодефицит, обусловленный дефицитом интерлейкин-1 рецептор-ассоциированной киназы-4
IRF2BPL	Аномальные движения и судороги, потеря речи, нарушение нейроонтогенеза с регрессией, нарушение нейроонтогенеза

IRF6	Синдром Ван дер Вуда
IRS4	Врожденный незобный гипертиреоз 9 типа
ISCA2	Синдром множественных митохондриальных дисфункций 4
ISG15	Иммунодефицит 38 с кальцинозом базальных ганглиев
ITGA7	Врожденная мышечная дистрофия, обусловленная дефицитом интегрина альфа-7
ITGB2	Недостаточность адгезии лейкоцитов
ITGB4	Пограничный буллезный эпидермолиз с атрезией привратника
ITPA	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, дефицит инозин-трифосфатазы, 35
ITPR1	Синдром Гиллеспи
IVD	Изовалериановая ацидемия, дефицит изовалерил-КоА-дегидрогеназы III типа
JAG1	Синдром Алажилля 1, артериопеченочная дисплазия, порок развития сердца
JAK3	В-клеточно-положительный, НК-клеточно-отрицательный тяжелый комбинированный иммунодефицит, Т-клеточно-отрицательный аутосомно-рецессивный тяжелый комбинированный иммунодефицит
KAT6A	Наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, умственная отсталость, аутосомно-доминантная 32
KAT6B	Синдром блефарофимоза-задержки умственного развития, SBBYS типа
KAT6B, DUPD1	Синдром блефарофимоза-задержки умственного развития, генитопателлярный синдром, врожденные генетические заболевания, SBBYS типа
KATNIP	Синдром Жубера 26
KCNA1	Эпизодическая атаксия типа 1
KCNA5	Семейная фибрилляция предсердий 7 типа
KCNC1	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 7
KCNE1	Синдром удлиненного интервала QT
KCNH2	Сердечная аритмия, кардиоваскулярный фенотип, врожденный синдром удлиненного интервала QT, синдром удлиненного интервала QT, синдром удлиненного интервала QT 1/2, синдром удлиненного интервала QT 2, дигенный

KCNK18	Мигрень с аурой или без нее 13
KCNQ1	Сердечная аритмия, кардиоваскулярный фенотип, врожденный синдром удлиненного интервала QT, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена 1, KCNQ1-связанные нарушения, подтип LQT1, синдром удлиненного интервала QT, синдром удлиненного интервала QT 1, редкая генетическая глухота, рецессивный синдром Романо-Уорда
KCNQ1-AS1, KCNQ1	Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена 1
KCNQ1, KCNQ1-AS1	Кардиоваскулярный фенотип, синдром удлиненного интервала QT, синдром удлиненного интервала QT 1
KCNQ1, KCNQ1OT1	Врожденный синдром удлиненного интервала QT, подтип LQT1, синдром удлиненного интервала QT
KCNQ2	Доброкачественные семейные неонатальные судороги 1, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 7, эпилептическая энцефалопатия, врожденные генетические заболевания, судороги
KCNQ3	Задержка умственного развития, судороги
KCNQ4	Аутосомно-доминантная несиндромная глухота 2А
KCNT1	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 14, ночная лобная эпилепсия 5
KCNV2	Дистрофия колбочек с избыточной реакцией палочек, прогрессирующая дистрофия колбочек (без вовлечения палочек), дистрофия сетчатки, болезнь Штаргардта
KDM5B	Аутосомно-рецессивная задержка умственного развития 65
KDM5C	Тип Класа-Йенсена, умственная отсталость, X-сцепленная, синдромная
KDM6A	Синдром Кабуки 2
KERA	Плоская роговица 2
KHDC3L	Рецидивирующая хорионаденома 2 типа
KIAA0586	Врожденная гипоплазия мозжечка, умственная отсталость, синдром Жубера, синдром Жубера 23, дистрофия сетчатки, палочко-колбочковая дистрофия, торакальная дисплазия с короткими ребрами 14 с полидактилией

KIAA0753	Рото-лице-пальцевой синдром XV
KIAA0825	Постаксиальная полидактилия, постаксиальная полидактилия А1 типа, А10 типа
KIAA1549	Пигментный ретинит 86
KIF11	Микроцефалия с хориоретинопатией или без нее, лимфедемой или умственной отсталостью
KIF7	Акрокаллезный синдром, синдром Жубера 12
KIFBP	Синдром Шпринтцена-Гольдберга
KISS1R	Гипогонадотропный гипогонадизм 8 без аносмии
KIZ	Пигментный ретинит 69
KMT2A	Синдром Видемана-Штайнера
KMT2B	Дистония 28 с началом в детском возрасте
KMT2C	Синдром Клифстры, обусловленной точечной мутацией
KMT2D	Ассоциация с CHARGE, синдром Кабуки, синдром Кабуки 1
KMT2E	Эпилепсия, лейкоэнцефалопатия, макроцефал, синдром О'Доннелла-Луриа-Родана, задержка умственного развития
KPTN	Аутосомно-рецессивная умственная отсталость 41
KRIT1	Кавернозные мальформации ЦНС и сетчатки, церебральная кавернозная мальформация, церебральные кавернозные мальформации 1
KRT1	Иглистый ихтиоз Курта-Маклина
KRT10	Буллезная ихтиозиформная эритродермия
KRT10, TMEM99	Буллезная ихтиозиформная эритродермия
KRT14	Аутосомно-рецессивный простой буллезный эпидермолиз
KRT5	Болезнь Даулинга-Дегоса 1
KRT6A	Врожденная пахионихия 3
KRT85	Эктодермальная дисплазия «чистого» волосисто-ногтевого типа
KYNU	Синдром пороков почек, позвоночника, сердца и конечностей 2, врожденное нарушение, приводящее к дефициту NAD
L1CAM	Синдром MASA, спастическая параплегия
L2HGDH	L-2-гидроксиглутарикацидурия
LACC1	Ювенильный артрит
LAMA2	Врожденные генетические заболевания, ламинин-альфа-2-связанная

	дистрофия, врожденная мышечная дистрофия, обусловленная дефицитом мерозина
LAMA3	Пограничный буллезный эпидермолиз Херлица с тяжелым течением
LAMA4	Дилатационная кардиомиопатия 1JJ
LAMB3	Несовершенный амелогенез, пограничный буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз Херлица с тяжелым течением, нехерлицевского типа, IA типа
LAMC2	Пограничный буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз Херлица с тяжелым течением, нехерлицевского типа
LAMP2	Кардиомиопатия, болезнь Данона, гипертрофическая кардиомиопатия, первичная дилатационная кардиомиопатия
LARGE1	Врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия с умственной отсталостью, B6 типа
LBR	Непропорционально низкий рост, искривление бедренной кости, аномалия Пельгера-Хьюэта, регрессирующая спондилометафизарная дисплазия, ретрогнатия, укорочение верхних конечностей ризомелического типа, укорочение нижних конечностей ризомелического типа, короткие и длинные кости
LDB3	Кардиомиопатия, миофибриллярная миопатия, ZASP-связанная
LDLR	Семейная гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия 1, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
LDLRAP1	Семейная гиперхолестеринемия 4
LEP	Дефицит или дисфункция лептина
LFNG	Аутосомно-рецессивный спондилокастальный дизостоз 3
LGI1	Семейная височная эпилепсия 1
LHFPL5	Редкая генетическая глухота
LHX3	Неприобретенный комбинированный дефицит гормонов гипофиза с аномалиями позвоночника
LIFR	Синдром Стеве-Видемана
LIG4	LIG4-связанные нарушения, синдром Lig4
LIPA	Дефицит лизосомальной кислой липазы
LIPE	Семейная частичная липодистрофия 6
LIPE, AS1, LIPE-	Семейная частичная липодистрофия 6

LOC101930071	
LIPH	Гипотрихоз 7, шерстистые волосы, аутосомно-рецессивного типа 2 с гипотрихозом или без него
LIPN	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 8
LMBR1	Ахейроподия
LMBRD1	Врожденные генетические заболевания, метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия cb1F типа
LMNA	Кардиоваскулярный фенотип, болезнь Шарко-Мари-Тута, первичная дилатационная кардиомиопатия 2 типа
LMOD3	Немалиновая миопатия 10
LMX1B	Наследственный онихоартроз
LOC100507346, PTCH1	Синдром Горлина, медуллобластома
LOC101927055, TTN	Дилатационная кардиомиопатия 1G, тазово-плечевая мышечная дистрофия, первичная дилатационная кардиомиопатия 2J типа
LOC101927157, CNGA1	Пигментный ретинит, пигментный ретинит 49
LOC101927188, LAMA1	Синдром Поретти-Большаузера
LOC102723566, ENG	Наследственная геморрагическая телеангиэктазия 1 типа
LOC106694316, MPO	Дефицит миелопероксидазы
LOC110006319, HBB, LOC107133510	Бета-талассемия
LOXHD1	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 77
LPL	Гиперлипопротеинемия, Lpl-arita, I типа
LRAT	Тяжелый ювенильный LRAT-связанный врожденный амавроз Лебера с ранним началом, врожденный амавроз Лебера 14, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит
LRBA	Вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит 8 с аутоиммунной реакцией
LRIT3	Врожденная стационарная куриная слепота 1F типа

LRP4	Синдром синдактилии Сенани-Ленца
LRP5	Экссудативная витреоретинопатия 4, семейная экссудативная витреоретинопатия, аутосомно-доминантная
LRP6	7, агенезия зубов, избирательная
LRPAP1	Миопия 23, редка изолированная миопия, аутосомно-рецессивная
LRPPRC	Врожденный лактоацидоз типа Сагений-Лак-Сен-Жан
LRSAM1	Болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2P
LRTOMT	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 63
LTBP2	Врожденная глаукома, микросферофакия
LTBP3	Аномалии зубов и карликовость
LTBP4	Эластолизис с тяжелыми поражениями легких, мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта
LYRM7	Дефицит митохондриального комплекса III ядерного 8 типа
LZTFL1	Синдром Барде-Бидля 17
LZTR1	Синдром Нунан 2, шванноматоз 2
MAB21L1, NBEA	Мозжечковый, черепно-лицевой, глазной и генитальный синдром
MAFB	Синдром ретракции Дуэйна 2, синдром ретракции Дуэйна 3 с глухотой или без нее, синдром Дуэйна 1 типа, синдром Дуэйна 3 типа
MAGED2	Транзиторный антенатальный синдром Барттера 5 типа
MAGEL2	Врожденные генетические заболевания, синдром Шаафа-Янга
MAGT1	X-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, вирусной инфекцией Эпштейна-Барра и неоплазией
MAK	Дистрофия сетчатки
MAN2B1	Дефицит альфа-маннозидазы
MANBA	Бета-D-маннозидоз
MAP2K2	RAS-опатия
MAPRE2	Врожденные, симметричные по окружности складки кожи 2
MARVELD2	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 49, нейросенсорная
MAX	Наследственный синдром предрасположенности к раку
MBD5	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 1
MC2R	Резистентность к АКТГ
MC4R	Моногенный диабет, ожирение, шизофрения

MCCC1	Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы 1
MCCC2	Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы 2
MCM5	Синдром Мейера-Горлина 8
MCM8	Первичная недостаточность яичников 10
MCOLN1	Муколипидоз IV типа
MCPH1	Аномалия структуры головного мозга, первичная аутосомно-рецессивная микроцефалия 1
MESCP2	Синдром Ангельмана, атипичный синдром Ретта, аутизм, задержка развития крупной моторики, брадикардия и задержка развития языковых навыков, регрессия развития, энцефалопатия, общая задержка развития, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, врожденные генетические заболевания, задержка умственного развития, потеря способности ходить, умственная отсталость, синдром Ретта, тяжелая неонатальная энцефалопатия с микроцефалией, синдром, подобный синдрому Смита-Магениса, синдромная X-сцепленная задержка умственного развития типа Lubs, X-сцепленная, X-сцепленная 3, неонатальная тяжелая умственная отсталость, предрасположенность, синдромная 13, синдромный 13 синдром Ретта
MED12	Кардиоваскулярный фенотип, FG синдром 1, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза
MED13L	Умственная отсталость и характерные черты лица с пороками сердца или без них
MED25	Походка с широкой постановкой стоп, болезнь Шарко-Мари-Тута, сниженный вес тела, остановка в весе, генерализованная гипотония, нарушение проприоцепции дистальных сегментов, сенсорная атаксия, сенсорная атаксическая нейропатия, сенсорная нейропатия 2 типа
MEF2C	MEF2C-связанное нарушение, умственная отсталость и/или церебральные мальформации, эпилепсия, стереотипные движения
MEFV	Семейная средиземноморская лихорадка
MEN1	Наследственный синдром предрасположенности к раку, липома, соматическая множественная эндокринная неоплазия 1 типа
MERTK	Пигментный ретинит 38
MESD	Несовершенный остеогенез XX типа
METTTL23	Врожденные генетические заболевания, умственная отсталость,

	аутосомно-рецессивная 44
MFN2	Болезнь Шарко-Мари-Тута 2 типа
MFRP, C1QTNF5	Микрофтальм, нанофтальм 2, изолированный 5
MFSD8	Восковидный липофусциноз нейронов 7
MIP	Множественные типы катаракты 15
MIR6886, LDLR	Семейная гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия 1, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
MITF	Колобома, редкая генетическая глухота, синдром Ваарденбурга 2А типа, альбинизм и глухота, макроцефалия, микрофтальмия, остеопороз
MKRN3	Центральное преждевременное половое созревание 2
MKS1	Синдром Жубера, синдром Жубера 28, синдром Меккеля 1 типа, синдром Меккеля-Грубера
MLC1	Мегалоцефалическая лейкоэнцефалопатия с субкортикальными кистами 1
MLH1	Карцинома толстой кишки, рак толстой кишки, наследственный синдром предрасположенности к раку, наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдром Линча, синдром Линча I, синдром Линча II, синдром Мюира-Торре, синдром Турко
MLH3	Наследственный неполипозный колоректальный рак 7 типа
MLYCD	Дефицит малонил-КоА-декарбоксилазы
MMAA	Метилмалоновая ацидемия, чувствительная к витамину В12 метилмалоновая ацидемия cblA типа
MMAVB	Метилмалоновая ацидемия, чувствительная к витамину В12 метилмалоновая ацидемия cblB типа
MMAHC	Дигенные нарушения метаболизма внутриклеточного кобаламина, метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия, метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией, метилмалоновая ацидурия, обусловленная дефицитом метилмалонил-КоА-мутазы, тип cblC
MME	Болезнь Шарко-Мари-Тута, врожденная мембранозная нефропатия, обусловленная аллоиммунизацией плода антителами к нейтральной эндопептидазе, аксональная, типа 2Т
MMUT	Метилмалоновая ацидемия, метилмалоновая ацидурия, обусловленная дефицитом метилмалонил-КоА-мутазы

MOCS2	Дефицит кофактора молибдена, группа комплементации В
MPDZ	Врожденное гидроцефалия 2, врожденная гидроцефалия с аномалиями головного мозга или глаз или без них
MPL	Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, эссенциальная тромбоцитемия
MPLKIP	Несветочувствительная трихотиодистрофия 1
MPO	Дефицит миелопероксидазы
MPV17	Нейрогепатопатия навахо
MPZ	Болезнь Шарко-Мари-Тута
MPZL2	Аутосомно-рецессивная глухота 111
MRE11	Наследственный синдром предрасположенности к раку
MSH2	Карцинома толстой кишки, рак толстой кишки, глиобластома, наследственный синдром предрасположенности к раку, наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдром Линча, синдром Линча I, злокачественная опухоль восходящей ободочной кишки, злокачественная опухоль сигмовидной ободочной кишки, синдром Мюира-Торре, новообразования яичников, синдром Турко
MSH6	Карцинома эндометрия, наследственный синдром предрасположенности к раку, наследственный неполипозный рак толстой кишки, наследственный неполипозный колоректальный рак 5 типа, наследственная неполипозная колоректальная карцинома, синдром Линча, синдром Линча I, синдром Турко
MSTO1	Синдром митохондриальной миопатии-мозжечковой атаксии-пигментарной ретинопатия
MSX2	Незаращение теменного отверстия 1
MTFMT	Аномальная форма лица, комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 15, цитохром-оксидаза С-отрицательные мышечные волокна, сниженная активность митохондриального комплекса I, неспособность к ходьбе в детстве/подростковом возрасте, синдром Лея, дефицит митохондриального комплекса I, нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования, ядерного типа 27, бедная речь, карликовость
MTHFD1	Комбинированный иммунодефицит и мегалобластная анемия с гипергомоцистеинемией или без нее

MTM1	Тяжелая X-сцепленная миотубулярная миопатия
MTRR	Нарушения метаболизма внутриклеточного кобаламина, гомоцистинурия без метилмалоновой ацидурии, гомоцистинурия-мегалобластная анемия, обусловленная нарушением метаболизма кобаламина, тип комплементации cblE
MTTP	Абеталипопротеинемия
MUTYH	Карцинома толстой кишки, рак толстой кишки, семейный колоректальный рак, наследственный синдром предрасположенности к раку, MUTYH-ассоциированный полипоз, MYH-ассоциированный полипоз, новообразование желудка, пилломатрикса
MVK	Гипериммуноглобулинемия D с периодической лихорадкой, мевалоновая ацидурия, порокератоз 3 диссеминированного поверхностного актинического типа
MYBPC3	Асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, диспноэ, семейный дилатационная кардиомиопатия, семейная гипертрофическая кардиомиопатия 1, семейная гипертрофическая кардиомиопатия 4, блокада сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные генетические заболевания, гипертрофия левого желудочка, некомпактный левый желудочек, некомпактный левый желудочек 10, синдром удлиненного интервала QT, MYBPC3-связанные нарушения, некомпактная кардиомиопатия, первичная дилатационная кардиомиопатия, первичная семейная гипертрофическая кардиомиопатия, тахикардия, желудочковые экстрасистолы
MYCN	Врожденные генетические заболевания
MYEF2, SLC24A5	Окулокутанный альбинизм VI типа
MYF5	Аномалия ребер, наружная офтальмоплегия, сколиоз, наружная офтальмоплегия с аномалиями ребер и позвоночника
MYH11, NDE1	Семейная аортопатия
MYH2, MYH8	Проксимальная миопатия и офтальмоплегия
MYH3	Контрактуры, синдром спондилокарпотарзального синостоза и синдром переменных скелетных сращений 1A, птеригий
MYH6	Семейная гипертрофическая кардиомиопатия 1

MYH7	Гипертрофическая кардиомиопатия, первичная дилатационная кардиомиопатия
MYH7, MHRT	Кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, гипертрофическая кардиомиопатия, MYH7-связанные нарушения
MYL2, LOC114827850	Семейная гипертрофическая кардиомиопатия 10
MYLK	Висцеральная миопатия
MYO15A	Врожденная нейросенсорная тугоухость, глухота, несиндромная потеря слуха и глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 3
MYO3A	Аутосомно-рецессивная глухота 30
MYO5B	Врожденная атрофия микроворсинок
MYO6	Глухота, несиндромная потеря слуха и глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-доминантная 22
MYO7A	Глухота, MYO7A-связанные нарушения, редкая генетическая глухота, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, синдром Ашера, синдром Ашера 1 типа, аутосомно-доминантный 11, аутосомно-рецессивный 2, 1B типа
MYOCD	Врожденный мегалоцистис, синдром сливового живота
MYRF	Сердечно-урогенитальный синдром
NADSYN1	Синдром пороков почек, позвоночника, сердца и конечностей 3, врожденное нарушение, приводящее к дефициту NAD
NAGLU	Болезнь Шарко-Мари-Тута, MPS-III-B, мукополисахаридоз, синдром Санфилиппо, аксонального типа 2V
NALCN	Гипотония новорожденных с задержкой психомоторного развития и характерными чертами лица 1
NBAS	Ассоциированный с лихорадкой синдром острой младенческой печеночной недостаточности, синдром младенческой печеночной недостаточности 2
NBN	Острый лимфоидный лейкоз, апластическая анемия, рак молочной железы-яичников, семейный рак молочной железы, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, лиссэнцефалия, микроцефалия, новообразования яичников, семейные 1, нормальные умственные

	способности с иммунодефицитом
NCF1, LOC106029312	Хронический гранулематоз, хронический гранулематоз, обусловленные дефицитом NCF-1, гранулематоз, аутосомно-рецессивный, аутосомно-рецессивный цитохром b-положительный, хронический, цитохром b-положительный, 1 типа, III типа
NCR1, NLRP7	Рецидивирующая хорионаденома 1 типа
NCSTN	Семейный гидраденит 1
NDE1	Лиссэнцефалия 4
NDNF	Гипогонадотропный гипогонадизм 25 с аносмией
NDUFA12	Синдром Лея
NDUFAF2	Врожденные генетические заболевания, синдром Лея, дефицит митохондриального комплекса I, дефицит митохондриального комплекса I, NDUFAF2-связанные нарушения, ядерный тип 10, ядерный тип 1
NDUFAF3	Дефицит митохондриального комплекса I
NDUFB11	Линейные дефекты кожи с множественными врожденными аномалиями 3
NDUFS4	Синдром Лея, дефицит митохондриального комплекса I ядерного 1 типа
NDUFS6	Дефицит митохондриального комплекса I ядерного 9 типа
NDUFV1	Дефицит митохондриального комплекса I, дефицит митохондриального комплекса 4 ядерного 1 типа
NEB	Врожденные генетические заболевания, немалиновая миопатия, немалиновая миопатия 2, неиммунная водянка плода
NEB, RIF1	Немалиновая миопатия, немалиновая миопатия 2
NEBL	Гипертрофическая кардиомиопатия, синдром удлиненного интервала QT, первичная дилатационная кардиомиопатия, первичная семейная гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная необъяснимая смерть
NEFL	Болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2E
NEK1	Предрасположенность к боковому амиотрофическому склерозу 24 типа Majewski, синдром полидактилии с короткими ребрами, торакальная дисплазия с короткими ребрами 3 с полидактилией или без нее

NEUROD1	Диабет зрелого возраста у молодых 6 типа
NEXN	Дилатационная кардиомиопатия 1СС, семейная гипертрофическая кардиомиопатия 20
NF1	Веснушчатость подмышечных впадин, пятна на коже цвета "кофе с молоком" со стенозом легочного ствола, гиперинтенсивные очаги на Т2-ВИ в базальных ганглиях, ганглиogliома, наследственный синдром предрасположенности к раку, врожденные генетические заболевания, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, множественные пятна на коже цвета "кофе с молоком", нейрофиброма, нейрофибромы, нейрофиброматоз, нейрофиброматоз-синдром Нунан, глиома зрительного нерва, пилоидная астроцитома, тиббиальный псевдоартроз, семейный спинальный, 1 типа
NF1, LOC111811965	Наследственный синдром предрасположенности к раку, нейрофиброматоз 1 типа
NF2	Менингиома, нейрофиброматоз 2 типа
NFIB	Приобретенная макроцефалия с нарушением умственного развития, макроцефалия с нарушением умственного развития
NFIX	Синдром Маршалла-Смита
NGLY1	Врожденное нарушение дегликозилирования, нарушение умственного развития, задержка нейромоторного развития, периферическая нейропатия
NHLRC1	Эпилепсия, болезнь Лафора, прогрессирующая миоклония 2b
NHLRC2	Нейродегенерация, фиброз и церебральный ангиоматоз
NHS	Синдром Нэнса-Хорана
NIPAL4	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 6
NIPBL	Синдром Корнелии де Ланге 1
NKX2-5	Аномалия структуры сердечно-сосудистой системы, дефект межпредсердной перегородки 7 с нарушениями атриовентрикулярной проводимости или без них
NKX3-2	Спондило-мегаэпифизарно-метафизарная дисплазия
NKX6-2	Аутосомно-рецессивная спастическая атаксия 8 с гипомиелинизирующей лейкодистрофией
NLGN4X	Аутизм, несиндромная X-сцепленная задержка умственного развития, X-сцепленная 2, предрасположенность

NLRP7	Рецидивирующая хорионаденома 1 типа
NOTCH1	Синдром Адамса-Оливера 5, порок аортального клапана, врожденный порок сердца
NPC1	Болезнь Нимана-Пика типа С, болезнь Нимана-Пика типа С1
NPHP1	Нефронофтиз, нефронофтиз 1
NPHP3, NPHP3-ACAD11	Синдром Меккеля 7 типа
NPHS1	Врожденный нефротический синдром финского типа
NPHS2	Идиопатический нефротический синдром, нефротический синдром, идиопатический, стероид-резистентный
NPHS2, AXDND1	Идиопатический нефротический синдром, протеинурия нефротического спектра, нефротический синдром, идиопатический, стероид-резистентный
NPRL3, HBA-LCR	Семейная фокальная эпилепсия с переменными очагами 3 типа
NR0B1	X-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников
NR2E3	Нарушение цветного зрения, палочко-колбочковая дистрофия, синдром повышенной чувствительности к синему свету, горизонтальный нистагм, NR2E3-связанные нарушения, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 37, расстройство зрения
NR3C2	Аутосомно-доминантный псевдогипоальдостеронизм 1 типа
NSD1	Синдром Беквита-Видемана, врожденные генетические заболевания, синдром Сотоса 1
NSD2	Синдром частичной моносомии 4p, синдром, подобный синдрому Вольфа-Хиршхорна
NSMCE2	Синдром Секеля 10
NSMF	Гипогонадотропный гипогонадизм 9 с аносмией или без нее
NSUN2	Аутосомно-рецессивная умственная отсталость 5
NT5E	Кальциноз суставов и артерий
NTHL1	Семейный аденоматозный полипоз 3, наследственный синдром предрасположенности к раку
NTRK1	Наследственная отсутствие ощущения боли с ангидрозом
OAT	Дефицит орнитин-аминотрансферазы

OBSL1	Синдром ЗМ 2
OCA2	Вариации в пигментация кожи/волос/глаз 1 типа, тирозиназо-положительный окулокутанный альбинизм
OCLN	Синдром псевдо-TORCH 1
OFD1	Синдром Жубера, рото-лице-пальцевой синдром I, синдром Симпсона-Голаби-Бемель 2 типа
OPA1	Абортивная мозжечковая атаксия, доминантная наследственная атрофия зрительного нерва, врожденные генетические заболевания, митохондриальные заболевания, дистрофия сетчатки
OPHN1	X-сцепленная умственная отсталость с мозжечковой гипоплазией и характерным внешним видом
OPN1LW	Монохроматизм колбочек
ORC6	Синдром Мейера-Горлина 3
OSGIN2, NBN	Наследственный синдром предрасположенности к раку, микроцефалия, нормальные умственные способности с иммунодефицитом
OTC	Аномалия метаболизма орнитина, гипераммониемия, дефицит орнитин-карбамоилтрансферазы, непереносимость белка
OTOA	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 22
OTOF	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 9
OTOG	Глухота, нарушение умственного развития, редкая генетическая глухота, судороги, аутосомно-рецессивная 18b
OTOGL	Редкая генетическая глухота
OTUD6B	Признаки дизморфии, эпилепсия, нарушение умственного развития с признаками дизморфии, умственная отсталость с аномалиями дистальных отделов конечностей, судороги
OTX2	Синдромный микрофтальм 5 типа
P2RY12, MED12L	Тромбоцитарное нарушение гемостаза 8
P3H1	Несовершенный остеогенез 8 типа
P3H2	Миопия высокой степени с катарактой и витреоретинальной дегенерацией
P4HA2	Аутосомно-доминантная миопия 25
PAFAN1B1	Врожденные генетические заболевания, лиссэнцефалия,

	обусловленная мутацией LIS1
PAH	Фенилкетонурия
PALB2	Базально-клеточная карцинома, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, семейный рак молочной железы, анемия Фанкони, генерализованная гипопигментация, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный рак, наследственный синдром предрасположенности к раку, новообразование молочной железы, новообразования яичников, PALB2-связанные нарушения, рак поджелудочной железы 3, острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток, пищеводно-трахеальный свищ, предрасположенность к развитию опухолей, связанная с герминативными мутациями VAP1, группа комплементации N
PANK2	Пигментная паллидарная дегенерация
PAPSS2	Спондилоэпиметафизарная дисплазия пакистанского типа
PARN	Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 6
PATL2	Нарушение созревания ооцитов 4
PAX2	Фокальный сегментарный гломерулосклероз 7, синдром колобомы почки
PAX3	Редкая генетическая глухота, синдром Ваарденбурга, синдром Ваарденбурга 1 типа
PAX6	Аутосомно-доминантная аниридия 1 с кератитом
PAX9	3, агенезия зубов, избирательная
PC	Дефицит пируваткарбоксилазы
PCCA	Пропионовая ацидемия
PCCB	Пропионовая ацидемия
PCDH15	Дигенная, глухота, несиндромная глухота, редкая генетическая глухота, дистрофия сетчатки, ID/F типа, синдром Ашера, синдром Ашера, синдром Ашера 1 типа, синдром Ашера 1D типа, синдром Ашера 1F типа, аутосомно-рецессивный 23, 1G типа
PCDH19	Малые эпилептические припадки, брадифазия и задержка развития языковых навыков, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 9, лобно-кортикальная атрофия, генерализованные судороги, генерализованные тонико-клонические судороги, общая

	задержка развития, тремор рук, длинная глазная щель, выступающие подушечки пальцев, страбизм, височно-кортикальная атрофия
PCLO	Мостомозжечковая гипоплазия 3 типа
PCNT	Микроцефалическая остеодиспластическая примордиальная карликовость II типа
PCSK1, LOC101929710	Дефицит пропротеин-конвертазы 1/3
PCSK9	Семейная гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия 1, локус 1 количественного признака уровня холестерина липопротеинов низкой плотности
PCYT1A	Синдром спондилометафизарной дисплазии-палочко-колбочковой дистрофии
PDE11A	Первичная пигментная узелковая болезнь надпочечников 2 типа
PDE6B	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 40
PDE6C	Ахроматопсия 5
PDE8B	Аутосомно-доминантная дегенерация полосатого тела 1
PDHA1	Врожденные генетические заболевания, дефицит E1-альфа-субъединицы пируватдегидрогеназы
PDX1	Сахарный диабет, диабет взрослых с началом в молодом возрасте 4, перманентный неонатальный 1, агенезия поджелудочной железы 1
PDZD7	Аутосомно-рецессивная глухота 57, редкая генетическая глухота, синдром Ашера, 2A типа
PEPD	Дефицит пролидазы
PEX1	Глухота-гипоплазия эмали-дефекты ногтей, нарушение биогенеза пероксисом 1A (синдром Цельвегера), нарушение биогенеза пероксисом 1B, нарушения биогенеза пероксисом, дистрофия сетчатки, спектр синдрома Цельвегера
PEX1, GATAD1	Глухота-гипоплазия эмали-дефекты ногтей, нарушение биогенеза пероксисом 1A (синдром Цельвегера), нарушение биогенеза пероксисом 1B, нарушения биогенеза пероксисом, спектр синдрома Цельвегера
PEX10	Нарушение биогенеза пероксисом, нарушение биогенеза пероксисом 6A, нарушение биогенеза пероксисом 6B, нарушения биогенеза пероксисом, спектр синдрома Цельвегера, группа комплементации 7

PEX10, PLCH2	Нарушение биогенеза пероксисом 6В
PEX12	Болезнь Рефсума у младенцев, нарушения биогенеза пероксисом 3А, нарушения биогенеза пероксисом, спектр синдрома Цельвегера
PEX2	Нарушение биогенеза пероксисом 5В, нарушение биогенеза пероксисом 5а (синдром Цельвегера), нарушения биогенеза пероксисом, спектр синдрома Цельвегера
PEX26	Нарушение биогенеза пероксисом 7А, нарушение биогенеза пероксисом 7В, нарушения биогенеза пероксисом, спектр синдрома Цельвегера
PEX6	Синдром Хеймлера 2, нарушение биогенеза пероксисом 4В, нарушение биогенеза пероксисом 4а (Цельвегер), нарушения биогенеза пероксисом, дистрофия сетчатки, спектр синдрома Цельвегера
PEX7	РЕХ7-связанные нарушения, нарушение биогенеза пероксисом 9В, болезнь накопления фитановой кислоты, ризомелическая точечная хондродисплазия 1 типа
PGAM2, DBNL	Болезнь накопления гликогена X типа
PGAP1	Аутосомно-рецессивная умственная отсталость 42
PGAP3	Синдром гиперфосфатазии с умственной отсталостью 4
PGM3, DOP1A	Иммунодефицит 23
PHEX	Семейный X-сцепленный гипофосфатемический витамин-D-рефрактерный рахит
PHEX, PTCHD1-AS	Семейный X-сцепленный гипофосфатемический витамин-D-рефрактерный рахит
PHF3, EYS	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит 25
PHF6	Синдром Берьесона-Форсмана-Лемана
PHGDH	Дефицит фосфоглицерат-дегидрогеназы
PHIP	Общая задержка развития и признаки дизморфии, задержка умственного развития, ожирение
PHYH	Болезнь накопления фитановой кислоты 1 типа, болезнь Рефсума у взрослых
PI4KA	Полимикрогирия, перисильвиарная с мозжечковой гипоплазией и артрогрипозом
PIGA	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 1

PIGN	Синдром множественным врожденных аномалий-гипотонии-судорог 1
PIGO	Синдром гиперфосфатазии с умственной отсталостью 2, синдром гиперфосфатазии с нарушением умственного развития
PIGT	Синдром множественных врожденных аномалий-гипотонии-судорог 3, PIGT-связанное нарушение
PIK3R1	Синдром SHORT
PINK1	Аутосомно-рецессивная болезнь Паркинсона с ранним началом 6
PIRC66, MIR4713HG, CYP19A1	Дефицит ароматазы
PITX3	Мезенхимальная дисгенезия переднего сегмента глаза, катаракта 11
PJVK	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 59
PKD1	Аутосомно-рецессивный поликистоз почек, поликистоз почек у взрослых
PKD1, LOC105371049	Поликистоз почек у взрослых
PKHD1	Аутосомно-рецессивный поликистоз почек, поликистозная дисплазия почек, поликистоз печени
PKP1	Простой буллезный эпидермолиз, обусловленный дефицитом плакофилина
PKP2	Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, аритмогенная дисплазия правого желудочка/кардиомиопатия, аритмогенная вентрикулярная кардиомиопатия, сердечная аритмия, кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, внезапная необъяснимая смерть 9 типа
PLA2G5	Семейная доброкачественная пятнистость сетчатки
PLA2G6	Младенческая нейроаксональная дистрофия, накопление железа в головном мозге, нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 2b, PLA2G6-ассоциированная нейродегенерация
PLCB1	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 12
PLCB4	Аурикулокондилярный синдром 2
PLCD1	Тотальная лейконихия
PLD1	Пороки развития клапанов сердца
PLD3, PRX	Болезнь Шарко-Мари-Тута, спиноцеребеллярная атаксия 46

PLEC	Простой буллезный эпидермолиз с мышечной дистрофией
PLN, CEP85L	Остановка сердца, кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия 1P, семейная гипертрофическая кардиомиопатия 18, гипертрофическая кардиомиопатия, первичная дилатационная кардиомиопатия, внезапная необъяснимая смерть
PLOD1	Кардиоваскулярный фенотип, синдром Элерса-Данлоса, дефицит гидроксизина
PLOD2	Синдром Брука 2
PLP1, RAB9B	Наследственная спастическая параплегия 2
PLS3	Локус 18 количественного признака минеральной плотности костей
PMFBP1	Недостаточность сперматогенной функции 31
PMM2	Врожденное нарушение гликозилирования Ia типа
PMP22	Болезнь Шарко-Мари-Тута
PMS2	Острый лимфоидный лейкоз, лимфома Беркитта, колоректальный рак, глиобластома, наследственный рак, наследственный синдром предрасположенности к раку, наследственный неполипозный рак толстой кишки, наследственный неполипозный колоректальный рак 4 типа, лимфома, синдром Линча, синдром Линча I, легочная артериальная гипертензия, легочная недостаточность, дыхательная недостаточность, предрасположенность к развитию опухолей, связанная с герминативными мутациями VAP1, синдром Турко, неполипозный
PNKD, CATIP-AS2	Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия 1
PNKP	Атаксия с окуломоторной апраксией 4, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 10, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 12, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза
PNPLA2	Миопатия с нейтральным накоплением жиров
PNPLA6	Наследственная спастическая параплегия 39, синдром Лоуренса-Муна, PNPLA6-связанные нарушения, синдром трихомегалии-пигментной дегенерации сетчатки-карликовости
PNPLA8	Синдром митохондриальной миопатии-молочнокислого ацидоза-глухоты

PNPO	Судороги, чувствительные к пиридоксальфосфату
POC5	Пигментный ретинит, синдромный пигментный ретинит
POGLUT1	Болезнь Даулинга-Дегоса 4
POGZ	Общая задержка развития, апраксия речи, синдром Уайта-Саттона, дизморфия, задержка умственного развития
POLA1	Синдром Ван Эша-О'Дрисколла, X-сцепленное нарушение умственного развития по типу Ван Эша
POLD1	Колоректальный рак 10, наследственный синдром предрасположенности к раку, синдром нижнечелюстной гипоплазии и липодистрофии, глухота, черты прогерии
POLE	Врожденная гипоплазия надпочечников и иммунодефицит 12, колоректальный рак, аномалии половых органов, наследственный синдром предрасположенности к раку, задержка внутриутробного развития, предрасположенность к метафизарной дисплазии
POLG	Генерализованная эпилепсия, общая задержка развития, ожирение, прогрессирующая склерозирующая полиодистрофия, судороги
POLH	Пигментная ксеродерма вариантного типа
POLR1A	Акрофациальный дизостоз типа Цинциннати
POLR1C	Синдром Тричера Коллинза 3
POLR1D	Синдром Тричера Коллинза 2
POLR2F, SOX10	Редкая генетическая глухота, синдром Ваарденбурга 4С типа
POLR3A	Гипомиелинизирующая лейкодистрофия 7, неонатальный псевдогидроцефальный прогероидный синдром
POLR3B	Мозжечковая гипоплазия с эндооссальным склерозом, гипогонадотропный гипогонадизм 7 с аносмией или без нее, гипомиелинизирующая лейкодистрофия 7, гипомиелинизирующая лейкодистрофия 8 с олигодонтией и без нее и/или гипогонадотропный гипогонадизм
POMK	Мышечная дистрофия-дисгликанопатия (тазового пояса) 12, с типа
POMT1	Врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия с умственной отсталостью 1, тазово-плечевая форма мышечной дистрофии-дистрогликанопатия, мышечная дистрофия-дистрогликанопатия (врожденная с аномалиями головного мозга и глаз), POMT1-связанные

	нарушения, врожденная мышечная дистрофия Уокера-Варбурга, типа А, типа В1, типа С1
POMT2	Врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия с аномалиями головного мозга и глаз, тазово-плечевая форма мышечной дистрофии-дистрогликанопатия, типа А2, типа С2
POP1	Аноксетическая дисплазия 2
POR	Синдром Англи-Бикслера с аномалиями половых органов и нарушенным стероидогенезом, нарушенный стероидогенез, обусловленный дефицитом цитохрома р450 оксидоредуктазы
PORCN	Очаговая кожная гипоплазия
POT1	Наследственный синдром предрасположенности к раку 10, злокачественная меланома кожи
POU3F4	Глухота, редкая генетическая глухота, X-сцепленная 2
POU4F3	Редкая генетическая глухота
PPARG	Сахарный диабет, сахарный диабет, инсулинонезависимый, дигенный II типа с акантокератодермией и гипертензией
PP1B	Несовершенный остеогенез 9 типа
PPOX	Смешанная порфирия
PPP1R12A	Синдром мальформации мочеполовой системы и/или головного мозга
PPT1	Наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, цероидный липофусциноз нейронов, восковидный липофусциноз нейронов, восковидный липофусциноз нейронов 1, рецессивный
PQBP1	Брадиказия и задержка развития языковых навыков, гиперактивность, врожденные генетические заболевания, умственная отсталость, микроцефалия, синдром Ренпеннинга 1
PRB3	PRB3M(NULL)
PRDM16	Некомпактный миокард левого желудочка 8
PRDM5	Синдром хрупкой роговицы 2
PRDX1, MMACHC	Дигенная метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия cb1C типа
PRF1	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 2
PRKAR1A	Синдром Карнея 1 типа
PRKAR1A,	Несовершенный амелогенез 1G типа

FAM20A	
PRKAR1B, DNAAF5	Первичная цилиарная дискинезия 18
PRKCSH	Поликистоз печени 1
PRKN	Болезнь Паркинсона 2
PRMT7	Карликовость и судороги, брахидактилия, нарушение умственного развития
PROK2	Гипогонадотропный гипогонадизм 4 с аносмией или без нее
PROKR2	Врожденные генетические заболевания, синдром Каллмана 3
PROM1	Палочко-колбочковая дистрофия 12, PROM1-связанные нарушения, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 41
PROP1	Комбинированный дефицит гормонов гипофиза, комбинированный 2
PRPH2	Макулярная дистрофия, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит 7, белоточечный ретинит, приобретенный, аутосомно-доминантный, вителлиформный
PRRT2	2, эпизодическая кинезиогенная дискинезия 1, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, младенческие судороги и хореоатетоз, пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, пароксизмальная некинезиогенная дискинезия 1, доброкачественные семейные младенческие судороги
PRSS12	Аутосомно-рецессивная умственная отсталость 1
PRSS56	Изолированный микрофтальм 6
PRX	Болезнь Шарко-Мари-Тута демиелинизирующего типа 4F
PSAP	Комбинированный дефицит сапозина
PSEN1	Семейный гидраденит 3
PSENE1	Семейный гидраденит 2
PTCH1	Синдром Горлина, наследственный синдром предрасположенности к раку
PTCH2	Синдром Горлина, медуллобластома
PTEN	Синдром Коудена, синдром Коудена 1, глиобластома, предрасположенность к глиоме 2, гемангиома, наследственный синдром предрасположенности к раку, врожденные генетические заболевания, синдром макроцефалии и аутизма, злокачественная опухоль предстательной железы, менингиома, доброкачественное

	новообразование головного мозга, новообразование молочной железы, новообразование толстой кишки, немелкоклеточный рак легкого, новообразования яичников, PTEN-ассоциированный синдром гамартомных опухолей, PTEN-связанное нарушение, синдром, подобный синдрому Протея, семейная VACTERL-ассоциация с гидроцефалией
PTH1R	Хондродисплазия типа Blomstrand
PTPN11	Метахондроматоз
PTPRF	Аплазия или гипоплазия молочных желез и/или сосков 2
PTPRO	Нефротический синдром 6 типа
PTS	ВН4-дефицитная гиперфенилаланинемия А, гиперфенилаланинемия, а, bh4-дефицитная, обусловленная частичным дефицитом pts
PUF60	Синдром Верхея
PURA	Апноэ, генерализованная гипотония, умственная отсталость, дистония мышц конечностей, умственная отсталость, синдром PURA, синдром PURA-связанной тяжелой неонатальной гипотонии-судорог-энцефалопатии, обусловленный точечной мутацией, аутосомно-доминантный 31
PUS7	Карликовость, нарушение умственного развития с патологическим поведением, микроцефалией
PXDN	Дисгенезия переднего сегмента глаза 7
PYCR1	Аутосомно-рецессивный эластолизис типа 2В
PYGL	Болезнь накопления гликогена VI типа
PYGM	Болезнь накопления гликогена V типа
RAB23	Синдром Карпентера, синдром Карпентера 1
RAB27A	Синдром Гришелли, синдром Гришелли 2 типа
RAB33B	Дисплазия Смита-МакКорта 2
RAB3GAP1	Микросиндром Варбурга 1
RABL3	Предрасположенность к раку поджелудочной железы 5
RAD50	Наследственный синдром предрасположенности к раку, нарушение, сходное с синдромом хромосомных поломок Ниймеген
RAD51C	Рак молочной железы и яичников, анемия Фанкони, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, новообразования яичников, RAD51C-

	связанные нарушения, группа комплементации O, семейные 3
RAD51D, RAD51L3-RFFL	Рак молочной железы и яичников, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, новообразования яичников, семейные 4
RAD51L3- RFFL, RAD51D	Рак молочной железы-яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, семейный 4
RAI1	Синдром Смита-Магениса
RAPSN	Врожденный миастенический синдром, ассоциированный с дефектом ацетилхолиновых рецепторов 11
RARS1	Гипомиелинизирующая лейкодистрофия 9
RASA1	Капиллярная мальформация-артериовенозная мальформация, капиллярная мальформация-артериовенозная мальформация 1
RB1	Наследственный синдром предрасположенности к раку, новообразование, остеосаркома, ретинобластома, мелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, трехсторонний
RBBP8	Микроцефалия с умственной отсталостью и пороками развития пальцев
RBM20	Кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия 1DD, первичная дилатационная кардиомиопатия
RBP3	Пигментный ретинит 66
RD3	Врожденный амавроз Лебера 12 типа
RDH12	Пигментный ретинит 53
RDH5, BLOC1S1- RDH5	Белоточечное глазное дно, аутосомно-рецессивная пигментная дистрофия сетчатки
RECQL	Наследственный синдром предрасположенности к раку
RECQL, PYROXD1	Наследственный синдром предрасположенности к раку
RECQL4	В-лимобластный лейкоз/лимфома с t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1), синдром Баллера-Герольда, высокозлокачественная поверхностная остеосаркома, Синдром RAPADILINO, синдром Ротмунда-Томсона, синдром Ротмунда-Томсона 2 типа
REEP6	Пигментный ретинит 77
RELT	Несовершенный амелогенез IIIС типа

REN	Семейная гиперпротеинемия
RET	Болезнь Гиршпрунга 1, нейросенсорная тугоухость
RFX5	Синдром "голых" лимфоцитов, группа комплементации с, II типа
RFXANK	Синдром "голых" лимфоцитов, группа комплементации В, II типа
RFXAP	Синдром "голых" лимфоцитов, синдром "голых" лимфоцитов 2, группа комплементации D, II типа
RHAG	Синдром нулевого резус-фактора регуляторного типа
RHCE	Нулевой резус-фактор аморфного типа
RHO	Аутосомно-доминантный пигментный ретинит
RIF1, NEB	Немалиновая миопатия, немалиновая миопатия 2
RIN2	Макроцефалия, алопеция и сколиоз, эластолизис
RIPK1	Иммунодефицит 57 с аутовоспалением
RIPK4	Синдром Барцокаса-Папаса
RNASEH2A	Синдром Айкарди-Гутьереса 4
RNASEH2B	Синдром Айкарди-Гутьереса 2
RNF113A	Трихотиодистрофия 5, не светочувствительная
RNF216	Синдром Гордона-Холмса
ROBO3	Семейный паралич зрения по горизонтали с прогрессирующим сколиозом 1
RORA, RORA-AS1	Нарушение умственного развития с эпилепсией или без нее или мозжечковой атаксией
RP1	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 1
RP1L1	Пигментный ретинит 88
RPE65	Врожденный амавроз Лебера 2, пигментный ретинит 87 с вовлечением сосудистой оболочки глаза, RPE65-связанные нарушения, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит 20
RPGR	Врожденные генетические заболевания, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 15, X-сцепленный, и инфекции придаточных пазух носа и респираторного тракта с глухотой
RPGRIP1	Врожденный амавроз Лебера 6 типа
RPGRIP1L	Синдром Жубера, синдром Жубера 7
RPL36A-HNRNPH2, GLA	Болезнь Фабри

RPL5, DIPK1A	Анемия Даймонда-Блэкфана, анемия Даймонда-Блэкфана 1
RPS10, RPS10-NUDT3	Анемия Даймонда-Блэкфана 9
RPS27	Анемия Даймонда-Блэкфана 17
RPS6KA3	Синдром Коффина-Лоури, X-сцепленная умственная отсталость 19
RSPH1	Синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия, первичная цилиарная дискинезия 24
RSPH4A	Первичная цилиарная дискинезия 11, синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия
RSPO2	Синдром тетраамелии 2
RTEL1, RTEL1-TNFRSF6B	Врожденный дискератоз 3, 4, 5, идиопатический фиброзирующий альвеолит, фиброз легких и/или недостаточность костного мозга, аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная хроническая форма, связанная с теломерами
RTN2	Наследственная спастическая параплегия 12
RTTN	Врожденная микроцефалия, микроцефалия и полимикрогирия с судорогами или без них, карликовость
RUNX1	Острый миелодный лейкоз, семейное тромбоцитарное расстройство, ассоциированное с миелоидным злокачественным новообразованием
RYR1	Миопатия с поражением сердцевинных мышечных волокон 1, злокачественная гипертермия, министержевая миопатия, многостержневая миопатия с атипичным периодическим параличом, нейромышечное заболевание, предрасположенность к RYR1-связанным нарушениям
SACS	Аутосомно-рецессивная спастическая атаксия, спастическая атаксия Шарлевуа-Сагенэ, спастическая параплегия
SAG	Болезнь Огучи, пигментный ретинит 47, SAG-связанные нарушения
SALL1	Синдром Таунса
SAMD9L	Синдром атаксии-панцитопении
SAMHD1	Синдром Айкарди-Гутьереса 5
SASH1	Наследственный универсальный дисхроматоз 1
SATB2	SATB2-связанное нарушение
SBDS	Врожденные генетические заболевания, синдром Швахмана-Даймонда 1

SBF1	Болезнь Шарко-Мари-Тута 4 типа
SCAPER	Синдром гиперактивности с дефицитом внимания, нарушение умственного развития и пигментный ретинит, умственная отсталость, умеренная палочко-колбочковая дистрофия
SCARB2	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 4 с почечной недостаточностью или без нее
SCARF2	Синдром Ван ден Энде-Гупта
SCN1A	Аутосомно-доминантная эпилепсия, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, семейная гемиплегическая мигрень 3 типа, генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, тяжелая миоклоническая эпилепсия у младенцев 2 типа, Драве
SCN1A, LOC102724058	Аутосомно-доминантная эпилепсия, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, эпилептическая энцефалопатия, генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, судороги, тяжелая миоклоническая эпилепсия у младенцев 2 типа
SCN2A	SCN2A-связанное нарушение
SCN5A	Синдром Бругада, синдром Бругада (интервал QT, короче нормального значения), синдром Бругада 1, кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия 1E, блокада сердца, синдром удлиненного интервала QT 1, непрогрессирующий
SCN5A, LOC110121269	Синдром Бругада, синдром Бругада (интервал QT, короче нормального значения)
SCN9A, SCN1A-AS1	Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс, наследственная сенсорная автономная нейропатия II типа, врожденная аутосомно-рецессивная нечувствительность к боли 7 типа
SCNN1A	Аутосомно-рецессивный псевдогипоальдостеронизм 1 типа, идиопатический бронхоэктаз
SCNN1B	Синдром Лиддла 1
SCNN1G	Аутосомно-рецессивный псевдогипоальдостеронизм 1 типа, синдром Лиддла 2
SCO1	Дефицит митохондриального комплекса IV
SCP2	Лейкоэнцефалопатия с дистонией и двигательной нейропатией
SDCCAG8	Синдром Барде-Бидля, синдром Барде-Бидля 16, синдром Сениора-

	Локена 7
SDHA	Триада Карнея, дилатационная кардиомиопатия 1GG, наследственный синдром предрасположенности к раку, синдром Лея, дефицит митохондриального комплекса II, параганглиомы 5, пилоидная астроцитома
SDHAF2	Наследственная феохромоцитома-параганглиома
SDHB	Синдром Карнея-Стратакиса, гастроинтестинальная стромальная опухоль, наследственная параганглиома-феохромоцитома, наследственный синдром предрасположенности к раку, параганглиомы 4, феохромоцитома
SDHC	Гастроинтестинальная стромальная опухоль, наследственная параганглиома-феохромоцитома, наследственный синдром предрасположенности к раку, параганглиомы 3
SDHD	Синдром Карнея-Стратакиса, синдром Коудена 3, наследственная параганглиома-феохромоцитома, наследственный синдром предрасположенности к раку, паранглиомы 1, паранглиомы 1 с нейросенсорной потерей слуха, феохромоцитома
SDR9C7	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 13
SEC23B	Врожденная дизэритропоэтическая анемия
SEC24D	Синдром Коула-Карпентера 2
SECISBP2	Нарушение метаболизма гормонов щитовидной железы
SELENBP1	Внеротовой галитоз, обусловленный дефицитом метантиол-оксидазы, внеротовой галитоз
SELENON	Врожденная мышечная дистрофия типа Эйхсфельд
SEMA3A	Гипогонадотропный гипогонадизм 16 с аносмией или без нее
SEPSECS	Мостомозжечковая гипоплазия 2D типа
SEPTIN12	Недостаточность сперматогенной функции 10
SERAC1	3-метилглутаконовая ацидурия с глухотой, нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования и синдром, подобный синдрому Лея, энцефалопатия
SERPINA6	Дефицит кортикостероид-связывающего глобулина
SERPINA7	Локус количественного признака тироксинсвязывающего глобулина
SERPINB6	Редкая генетическая глухота
SERPINB7	Ладонно-подошвенная кератодермия, тип Нагашимы

SERPINC1	Дефицит антитромбина III
SERPINF1	Несовершенный остеогенез VI типа
SERPING1	Наследственный ангионевротический аллергический отек 1 типа
SERPINH1	Несовершенный остеогенез 10 типа
SETBP1	SETBP1-связанное нарушение
SETD5	Врожденные генетические заболевания, умственная отсталость, аутосомно-доминантная 23
SF3B4	Наследственная потеря слуха и глухота, врожденные генетические заболевания, синдром Нагера
SFRP4	Метафизарная дисплазия Пайла
SFTPA1	Респираторный дистресс-синдром у недоношенных
SFTPB	Дисфункция метаболизма легочного сурфактанта 1 типа
SGCA	Аутосомно-рецессивная тазово-плечевая мышечная дистрофия типа 2D
SGCD	Нейромышечное заболевание
SGCE, CASD1	Миоклоническая дистония
SGCG	Тяжелая аутосомно-рецессивная мышечная дистрофия у детей - тип Северная Африка
SGSH	Регрессия в развитии, диарея, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, общая задержка развития, MPS-III-A, мукополисахаридоз, нистагм, дистрофия сетчатки, синдром Санфилиппо, тяжелое зрительное расстройство
SH2D1A	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром
SH3PXD2B	Синдром Франка-Тер Хаара
SH3TC2	Болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Шарко-Мари-Тута 4 типа, врожденные генетические заболевания, мононейропатия срединного нерва, SH3TC2-связанные нарушения, умеренные, 4C типа
SHANK3	Синдром делеции 22q13.3, расстройство аутистического спектра, наличие в анамнезе нарушения нейроонтогенеза, врожденные генетические заболевания, SHANK3-связанное нарушение
SNOX	Дисхондростеоз Лери-Вейлля
SI	Дефицит сахаразы-изомальтазы
SIX6	Синдром колобоматозного диска зрительного нерва-макулярной

	атрофии-хориоретинопатии
SKIV2L	Трихо-гепато-энтерический синдром 2
SLC10A7	Несовершенный амелогенез с дисплазией скелета, сколиозом и карликовостью
SLC12A1	Антенатальный синдром Барттера 1 типа
SLC12A3	Семейная гипокалиемия-гипомагниемия
SLC12A6	Агенезия мозолистого тела с периферической нейропатией, болезнь Шарко-Мари-Тута
SLC17A5	Болезнь Салла, болезнь накопления сиаловой кислоты, тяжелый младенческий тип
SLC19A1, COL18A1	Синдром Кноблоха 1
SLC19A2	Мегалобластная анемия, тиамин-чувствительная, с сахарным диабетом и нейросенсорной глухотой
SLC19A3	Биотин-чувствительное заболевание базальных ганглиев
SLC22A5	Почечный дефект транспорта карнитина
SLC25A20	Дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы
SLC26A2	Синдром ЗМС 2, ахондрогенез, ателостеогенез II типа, диастрофическая дисплазия, множественная эпифизарная дисплазия 4 типа, остеохондродисплазия, SLC26A2-связанные нарушения IV типа
SLC26A3	Врожденная секреторная хлоридная диарея
SLC26A4	Увеличенный водопровод преддверия, синдром Пендреда, редкая генетическая глухота
SLC2A10	Синдром патологической извитости артерий, кардиоваскулярный фенотип
SLC2A2	Синдром Фанкони-Биккеля
SLC30A8	Сахарный диабет 2 типа
SLC33A1	Спастическая параплегия, аутосомно-доминантная спастическая параплегия 42
SLC34A3	Аутосомно-рецессивная гипофосфатемическая болезнь костей
SLC35A2	SLC35A2-CDG
SLC35D1	Хондродисплазия с улиткоподобной формой таза
SLC37A4	Нарушение транспорта глюкозо-6-фосфата, болезнь накопления гликогена, врожденные генетические заболевания, нарушение

	транспорта фосфата
SLC38A8	Макулярная гипоплазия 2 с аномальным пересечением волокон зрительного нерва и дисгенезией переднего сегмента глаза
SLC39A4	Наследственный энтеропатический акродерматит
SLC45A2	Окулокутанный альбинизм 4 типа
SLC4A1	Аутосомно-доминантный дистальный почечный тубулярный ацидоз
SLC4A11	Дистрофия роговицы 4, эндотелиальная дистрофия роговицы, эндотелиальная дистрофия Фукса
SLC52A3	Синдром Брауна-Виалетто-Ван Лаера 1
SLC6A1	Миоклонико-атоническая эпилепсия, SLC6A1-связанное нарушение
SLC9A3	Врожденная секреторная натриевая диарея 8
SLC9A3, SLC9A3-AS1	Врожденная секреторная натриевая диарея 8
SLC9A6	Питание новорожденных через гастростомическую трубку, общая задержка развития, рецидивирующие респираторные инфекции, сколиоз, судороги, нарушение сна
SLCO2A1	Аутосомно-рецессивная первичная гипертрофическая остеоартропатия 2
SLITRK1	Синдром Туретта, трихотилломания
SLURP1	Акроэритрокератодермия
SMAD3	Семейная аневризма грудной аорты и расслоение аорты
SMAD4	Карцинома поджелудочной железы, наследственный синдром предрасположенности к раку, синдром ювенильного полипоза, синдром ювенильного полипоза/наследственной геморрагической телеангиэктазии, синдром Михра
SMAD6	Аортальный порок сердца 2, порок аортального клапана, предрасположенность к краниосиностозу 7
SMARCA4	Нейробластома
SMARCAL1	Иммунокостная дисплазия Шимке
SMARCB1	Атипичная тератоидная опухоль
SMARCE1	Семейная менингиома
SMC1A	Врожденная мышечная гипертрофия-церебральный синдром 85, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с пороками развития головного мозга или без них

SMN1	Болезнь Верднига-Гоффмана
SMPD1	Болезнь Нимана-Пика, сфингомиелиновый/холестериновый липидоз типа А, типа В
SNAP29	Синдром CEDNIK 2 типа, гипомиелинизирующая лейкодистрофия
SNRPB	Черепно-реберно-нижнечелюстной синдром
SOHLH1	Несиндромный гипергонадотропный гипогонадизм, дисгенезия яичников 5
SON	Врожденные генетические заболевания, синдром ZTTK
SOS1	Гингивальный фиброматоз 1
SOX2, SOX2-OT	Синдром анофтальмии/микрофтальмии-атрезии пищевода
SOX9	Кампомелическая дисплазия с аутосомным нарушением формирования пола, кампомелическая дисплазия
SOX9, LOC108021846	Кампомелическая дисплазия с аутосомным нарушением формирования пола
SP110, SP140	Синдром вено-окклюзионной болезни печени-иммунодефицита
SP7	Несовершенный остеогенез 12 типа
SPART	Синдром Тройера
SPAST	Аутосомно-доминантная спастическая параплегия 4
SPEF2	Первичная цилиарная дискинезия, недостаточность сперматогенной функции 43
SPEG	Центронуклеарная миопатия 5 типа
SPEG, ASIC4-AS1	Центронуклеарная миопатия 5 типа
SPG11	Боковой амиотрофический склероз 5 типа, наследственная спастическая параплегия, аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 11
SPG7	Наследственная спастическая параплегия, наследственная спастическая параплегия 7, митохондриальные заболевания
SPINK2	Недостаточность сперматогенной функции 29
SPINK5	Синдром Нетертона
SPNS2	Аутосомно-рецессивная глухота 115, врожденные генетические заболевания
SPRTN	Синдром Руйса-Алфса

SPTA1	Эллиптоцитоз 2, наследственный пиропойкилоцитоз
SPTB	Наследственный сфероцитоз, сфероцитоз 2 типа
SQSTM1	Боковой амиотрофический склероз и/или лобно-височная деменция 1, костная болезнь Педжета 2, SQSTM1-связанное нарушение с ранним началом
SRCAP	Синдром "плавающей гавани"
SRPK2, KMT2E	Рассмотрение отдельных случаев
SRY	Нарушение формирования пола 46, XY, 1 типа
ST14	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 11
STAG1	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 47
STAG3	Аномалия яичников, женское бесплодие, первичная недостаточность яичников 8, Первичная недостаточность яичников
STAT1	Аутосомно-рецессивная предрасположенность к микобактериальным и вирусным инфекциям
STIM1	Комбинированный иммунодефицит вследствие дефицита STIM1, синдром Сторморкена, трубчатая агрегатная миопатия 1
STK11	Наследственный синдром предрасположенности к раку, синдром Пейтца-Егерса
STRA6	Синдромный микрофтальм 9
STRC	Глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 16
STXBP1	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4, эпилептическая энцефалопатия
STXBP2	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 5 типа
SUCLG1	Синдром истощения митохондриальной ДНК 9 (энцефалопатический с метилмалоновой ацидурией)
SUFU	Синдром Горлина, медуллобластома, десмопластическая медуллобластома с обширной нодулярностью
SULT2B1	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 14, аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 2
SUMF1	Множественный дефицит сульфатазы
SUN5	Недостаточность сперматогенной функции 16
SURF1	Патологические пирамидные симптомы, мозжечковая атаксия, болезнь Шарко-Мари-Тута, дизартрия, врожденные генетические заболевания,

	синдром Лея, синдром Лея, обусловленный дефицитом COX IV, синдром Лея, обусловленный дефицитом митохондриального комплекса IV, дефицит митохондриального комплекса IV, мышечная слабость, 4к типа
SUZ12	Синдром Имагава-Мацумото
SYCP2	Криптозооспермия, ранняя остановка созревания сперматозоидов, олигосинаптическое бесплодие
SYCP3	Недостаточность сперматогенной функции 4
SYNE1	Врожденный множественный артрогрипоз, мозжечковая атаксия, мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 4, миогенный тип, спиноцеребеллярная атаксия, аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная 8
SYNE4	Редкая генетическая глухота
SYNGAP1	Врожденные генетические заболевания, умственная отсталость, аутосомно-доминантная 5
SZT2	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 18
TAC3	Гипогонадотропный гипогонадизм 10 с аносмией или без нее
TACO1	Дефицит митохондриального комплекса IV
TALDO1	Дефицит трансальдолазы
TANGO2	Нейродегенерация, острый рабдомиолиз, сердечная аритмия S, сердечная аритмия, эпизодическое мышечное бессилие, нарушение умственной деятельности, метаболические кризы, рецидивирующие судороги с рабдомиолизом
TAP1	Синдром "голых" лимфоцитов 1 типа
TAP2	Синдром "голых" лимфоцитов 1 типа, полиморфизм транспортера пептидов PSF2
TAZ	3-метилглутаконовая ацидурия 2 типа
TBC1D20	Микросиндром Варбурга 4
TBC1D24	Синдром DOORS 1, вызванный семейной мутацией в домене TBC1, глухота, эпилептическая энцефалопатия, врожденные генетические заболевания, аутосомно-доминантная 65, ранняя младенческая, представитель 24
TBCK	Гипотония, врожденные генетические заболевания, синдромная энцефалопатия новорожденных, новорожденных, с задержкой

	психомоторного развития и характерными чертами лица 3
TBR1	Аутизм 5, аутистическое поведение, задержка умственного развития, умеренная общая задержка развития, нарушение нейроонтогенеза, тяжелая общая задержка развития
TBX19	Дефицит адренкортикотропного гормона
TBX22	Волчья пасть с анкилоглоссией
TBX3	Ульнарно-маммарный синдром
TBX4	Коксо-подопателлярный синдром
TBX5	Врожденный порок сердца (вариативный), синдром Холта-Орама
TBXAS1	Гемато-диафизарная дисплазия Госаля, недостаточность тромбоксансинтетазы
TCAP	Аутосомно-рецессивная тазово-плечевая мышечная дистрофия 2G типа, дилатационная кардиомиопатия 1N, первичная семейная гипертрофическая кардиомиопатия
TCF12	Краниосиностоз 3
TCF20	Аномалия нейроонтогенеза
TCF4	Задержка умственного развития, синдром Питта-Хопкинса
TCN2	Врожденные генетические заболевания, дефицит транскобаламина II
TCOF1	Синдром Тричера Коллинза 1
TCTEX1D2	Торакальная дисплазия с короткими ребрами 17 с полидактилией или без нее
TCTEX1D2, TM4SF19- TCTEX1D2	Торакальная дисплазия с короткими ребрами 17 с полидактилией или без нее
TCTN2	Синдром Жубера, синдром Меккеля 8 типа
TCTN3	Рото-лице-пальцевый синдром IV
TDO2	Семейная гипертриптофанемия
TDRD7	Катаракта, врожденная аутосомно-рецессивная 4
TDRD9	Недостаточность сперматогенной функции 30
TECPR2	Аутосомно-рецессивная спастическая параплегия 49
TECTA	Глухота, несиндромная потеря слуха и глухота, редкая генетическая глухота, аутосомно-доминантная 12, аутосомно-рецессивная 21, нейросенсорная аутосомно-рецессивная 21
TENM3	Синдромный микрофтальм 15

TENT5A	Несовершенный остеогенез 18 типа
TEX14	Недостаточность сперматогенной функции 23
TEX15	Недостаточность сперматогенной функции 25
TFAP2B	Незаращение артериального протока 2
TFR2	Гемохроматоз 3 типа
TG	Дефект йодирования остатков тирозина
TGFB2	Кардиоваскулярный фенотип, синдром Холта-Орама, синдром Лойса-Дитца 4
TGFB3	Кардиоваскулярный фенотип, синдром Лойса-Дитца 5
TGFBR1	Семейная аневризма грудной аорты и расслоение аорты
TGFBR2	Семейные аневризмы грудной аорты и расслоения аорты, наследственный неполипозный колоректальный рак 6 типа, синдром Лойса-Дитца, синдром Лойса-Дитца 2, злокачественная опухоль пищевода
TGM1	Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 1, ихтиоз (заболевание)
TGM5	Синдром шелушения кожи 2
THT	Аутосомно-рецессивный вариант синдрома Сегавы
THRB	Аутосомно-доминантная генерализованная резистентность к гормонам щитовидной железы
TICAM1	Предрасположенность к герпетическому энцефалиту 4
TIMM8A	Синдром дистонии и глухоты
TIMMDC1	Синдром Лея
TJP2	Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза 4
TK2	Синдром истощения митохондриальной ДНК 2
TLR5	Легионеллез 1 типа, мелиоидоз, системная красная волчанка, устойчивость к ним
TM4SF20	Специфические нарушения речи 5
TMC1	Глухота, доминантная, несиндромная потеря слуха, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивное 7
TMCO1	Синдром черепно-лицевого дизморфизма с умственной отсталостью, костными аномалиями
TMCO6, NDUFA2	Кистозная лейкоэнцефалопатия
TMEM127	Наследственные синдромы параганглиомы-феохромоцитомы,

	наследственный синдром предрасположенности к раку, феохромоцитоме
TMEM216	Синдром Жубера, синдром Жубера 2, синдром Меккеля, TMEM216-связанные нарушения 2 типа
TMEM237	Синдром Жубера
TMEM260	Синдром структурных пороков сердца и почечных аномалий
TMEM67	Гипоплазия червя мозжечка, генерализованная гипотония, колобома радужной оболочки глаза, синдром Жубера, синдром Жубера 6, синдром Меккеля, синдром Меккеля-Грубера, нистагм, TMEM67-связанные нарушения 3 типа
TMEM70	Дефицит митохондриального протон-транспортирующего комплекса АТФ-синтазы, дефицит кодируемого в ядре митохондриального комплекса V (АТФ-синтазы) 2
TMEM94	Нарушение умственного развития с пороками сердца и признаками дизморфии
TMEM99, KRT10	Буллезная ихтиозиформная эритродермия
TMPRSS3	Глухота, врожденные генетические заболевания, редкая генетическая глухота, аутосомно-рецессивная 8
TNFRSF10B	Плоскоклеточный рак головы и шеи
TNFRSF11B	Гиперфосфатазия с поражением костной ткани
TNFRSF13B	Отсутствие эпифизов, хроническое заболевание легких, волчья пасть, косолапость, ребра в форме плечиков-вешалок, общий переменный иммунодефицит, переменный неклассифицируемый иммунодефицит 2, доминантное врожденное развитие половины позвоночника, дефицит иммуноглобулина А 2, интерстициальное легочное нарушение, микрогнатия, открытый артериальный проток, преаксиальная полидактилия ног, псевдоартроз, дыхательная недостаточность, короткая бедренная кость, дисплазия скелета, гипоплазия позвоночного столба, вертебральные нарушения сегментации
TNFRSF1A	Семейная периодическая лихорадка 5 типа, предрасположенность к рассеянному склерозу
TNFSF11	Аутосомно-рецессивный остеопороз 2
TNNI3	Кардиоваскулярный фенотип

TNNI3K, FPGT-TNNI3K	Нарушение сердечной проводимости с дилатационной кардиомиопатией или без нее
TNNT2	Кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, семейная гипертрофическая кардиомиопатия 2, семейная рестриктивная кардиомиопатия 3, гипертрофическая кардиомиопатия, некомпактный левый желудочек 6, первичная семейная гипертрофическая кардиомиопатия
TNPO3	Тазово-плечевая мышечная дистрофия 1F типа
TNXB	Синдром Элерса-Данлоса 1, синдром Элерса-Данлоса, обусловленный дефицитом тенасцина-X, подобный классическому типу
TONSL	Спондилоэпиметафизарная дисплазия тип Sponastrime
TONSL, TONSL-AS1	Спондилоэпиметафизарная дисплазия тип Sponastrime
TOP3A	Повышение частоты сестринских хроматидных обменов 2 с задержкой роста, микроцефалия
TOPORS	Дистрофия сетчатки, пигментный ретинит
TP53	Новообразования головы и шеи, наследственный синдром предрасположенности к раку, синдром Ли-Фраумени, синдром Ли-Фраумени 1, синдром, подобный синдрому Ли-Фраумени, множественная миелома, новообразование толстой кишки, новообразования яичников
TP63	Эктродактилия, расщелина верхней губы и неба 8 и синдром расщелины губы и неба 3, эктодермальная дисплазия
TPP1	Дефицит триозофосфат-изомеразы
TPM2	Дистальный артрогрипоз 2B4 типа
TPO	Дефицит йодид-пероксидазы
TPP1	Цероидный липофусциноз нейронов 2, аутосомно-рецессивная медленно прогрессирующая спиноцеребеллярная атаксия с началом в детском возрасте, врожденные генетические заболевания, восковидный липофусциноз нейронов
TPRN	Аутосомно-рецессивная глухота 79
TRAPPC11	Тазово-плечевая мышечная дистрофия 2S типа
TRAPPC2	Поздняя спондилоэпифизарная дисплазия
TRDN	5, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия,

	желудочковая тахикардия, катехоламинергическая полиморфная с мышечной слабостью или без нее
TREX1, ATRIP, ATRIP-TREX1	Синдром Айкарди-Гутьереса 1, ознобленная волчанка, ретинальная васкулопатия с церебральной лейкоэнцефалопатией и системными проявлениями, TREX1-связанные нарушения
TRIM14, NANS	Спондилоэпиметафизарная дисплазия типа Женевьев
TRIM32, ASTN2	Тазово-плечевая мышечная дистрофия
TRIOBP	Несиндромная потеря слуха и глухота
TRIP11	Ахондрогенез, гипертония Гольдבלата, остеохондродисплазия IA типа
TRMU	Острая младенческая печеночная недостаточность, обусловленная нарушением синтеза mtDNA-кодируемых белков
TRNT1	Пигментный ретинит и микроцитоз эритроцитов, сидеробластная анемия с В-клеточным иммунодефицитом и отставанием в развитии, периодические лихорадки
TRPM4	Кардиомиопатия, прогрессирующая семейная блокада сердца типа IB, TRPM4-связанные нарушения
TRPS1	Трихоринофалангеальная дисплазия I типа
TRPV4	Болезнь Шарко-Мари-Тута аксонального типа 2C
TRPV6	Транзиентный неонатальный гиперпаратиреоз
TSC1	Кортикальная дисплазия, кортикальные образования, очаговая кортикальная дисплазия типа II, наследственный синдром предрасположенности к раку, лимфангиомиоматоз, множественные кисты почек, множественные кисты надпочечников, почечная недостаточность, судороги, туберозный склероз 1, синдром туберозного склероза, рак мочевого пузыря
TSC2	Очаговая кортикальная дисплазия II типа, лимфангиомиоматоз, туберозный склероз 2, синдром туберозного склероза
TSFM	Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 3, первичная дилатационная кардиомиопатия
TSHB	Вторичный гипертиреоз
TSHR	Врожденный незобный гипертиреоз 1 типа
TSHZ1	Врожденная атрезия слухового прохода

TSPAN1, POMGNT1	Врожденная мышечная альфа-дистрогликанопатия с аномалиями головного мозга и глаз, врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия с умственной отсталостью, тазово-плечевая форма мышечной дистрофии-дистрогликанопатия, мышечно-глазо-мозговая болезнь, POMGNT1-связанные нарушения, пигментный ретинит 76, типа В3, типа С3
TSPAN12	Экссудативная витреоретинопатия 5
TSPAN7	X-сцепленная умственная отсталость 58
TSPEAR	Эктодермальная дисплазия 14 волосистого/зубного типа с гипогидрозом
TSPEAR-AS1, TSPEAR	Глухота, эктодермальная дисплазия 14 волосистого/зубного типа с гипогидрозом, аутосомно-рецессивная 98
TTC19	Дефицит митохондриального комплекса III ядерного 2 типа
TTC21A	Недостаточность сперматогенной функции 37
TTC21B, TTC21B-AS1	Торакальная дисплазия с короткими ребрами 4 с полидактилией
TTC29	Недостаточность сперматогенной функции 42
TTC37	Трихогепатозентеральный синдром, трихогепатозентеральный синдром 1
TTC7A	Множественные атрезии желудочно-кишечного тракта
TTLL5	Палочко-колбочковая дистрофия 19
TTN	Кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия 1G, тазово-плечевая мышечная дистрофия, миотубулярная миопатия, первичная дилатационная кардиомиопатия, большеберцовая мышечная дистрофия 2J типа
TTN-AS1, TTN	Кардиоваскулярный фенотип, дилатационная кардиомиопатия 1G, тазово-плечевая мышечная дистрофия, первичная дилатационная кардиомиопатия, TTN-связанные нарушения 2J типа
TTN, LOC101927055	Первичная дилатационная кардиомиопатия

TTN, TTN-AS1	Походка с широкой постановкой стоп 9, кардиомиопатия, кардиоваскулярный фенотип, врожденная мышечная дистрофия, сниженный пателлярный рефлекс, задержка развития крупной моторики, дилатационная кардиомиопатия 1G, дилатационная кардиомиопатия 1S, мышечная слабость дистальных отделов конечностей, семейная дилатационная кардиомиопатия, семейная гипертрофическая кардиомиопатия 9, признак Говерса, шум в сердце, тазово-плечевая форма мышечной дистрофии, мышечная дистрофия, миопатия, первичная дилатационная кардиомиопатия, проксимальная амиотрофия нижних конечностей, сколиоз, тяжелая мышечная гипотония, TTN-связанное нарушение, дистрофия мышц большеберцовой кости, походка в развалку с ранним началом, миофибриллярная, типа 2J с ранней дыхательной недостаточностью и летальной кардиомиопатией
TTPA	Атаксия, семейный изолированный дефицит витамина E, Фридрих-подобная с изолированным дефицитом витамина E
TUB, RIC3	Дистрофия сетчатки с ожирением
TUBA3D, MZT2A	Кератоконус 9
TUBB8	Нарушение созревания ооцитов 2
TULP1	Врожденный амавроз Лебера, пигментный ретинит
TWIST1	Краниосиностоз 1, синдром Робинова-Сорауфа, синдром Сетре-Чотзена
TXNL4A	Синдром Берна-МакКлюна
TYK2	Дефицит тирозинкиназы 2
TYR	3, альбинизм, врожденные генетические заболевания, миопия (заболевание), несиндромный окулокутанный альбинизм, нистагм, окулокутанный альбинизм, окулокутанный альбинизм 1B типа, пигментация кожи/волос/глаз, тирозин-негативный окулокутанный альбинизм, окулярный, вариация, с нейросенсорной глухотой
TYRP1, LURAP1L-AS1	Окулокутанный альбинизм 3 типа
UBAP1	Аутосомно-доминантная спастическая параплегия 80
UBE3A,	Синдром Ангельмана, наличие в анамнезе нарушения

SNHG14	нейроонтогенеза, врожденные генетические заболевания
UBE3B	Окуло-церебро-фациальный синдром Кауфмана
UBR1	Синдром Йохансона-Близзарда
UCP3	Ожирение и тяжелый диабет II типа
UGT1A, UGT1A10, UGT1A8, UGT1A7, UGT1A6, UGT1A5, UGT1A9, UGT1A4, UGT1A1, UGT1A3	Синдром Криглера-Найяра, синдром Криглера-Найяра 1 типа, II типа
UNC13D	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 3
UNC80	Гипотония, синдром гипотонии-нарушения речи-тяжелой задержки психо-речевого развития новорожденных с задержкой психомоторного развития и характерными чертами лица 2
UNG	Синдром гипер-IgM 5 типа
UPF3B	X-сцепленная умственная отсталость, синдромная 14
USH1C	Глухота, редкая генетическая глухота, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, синдром Ашера, синдром Ашера 1 типа, аутосомно-рецессивный 18, 1С типа
USH2A	Аномалия верхних конечностей, аномалия костей верхних конечностей, аномалия суставов верхних конечностей, тревожность, "живые" рефлексы, хронические боли, нарушение когнитивных функций, дистрофия палочек и колбочек, врожденное нейросенсорная тугоухость, врожденное стационарная куриная слепота, вывих суставной головки лучевой кости, дистальный артрогрипоз, вегетативная дистония, тугоухость, высокое небо, врожденные генетические заболевания, макулярная дистрофия, множественные контрактуры суставов, редкая генетическая глухота, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит, пигментный ретинит 39, карликовость, USH2A-связанные нарушения, синдром Ашера, синдром Ашера 2 тип,

	2A типа
USH2A, USH2A-AS1	Редкая генетическая глухота, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит 39, USH2A-связанные нарушения, синдром Ашера 2A типа
USH2A, USH2A-AS2	Редкая генетическая глухота, пигментный ретинит 39, синдром Ашера, 2A типа
USP18	Синдром псевдо-TORCH 2
USP27X	X-сцепленная умственная отсталость 105
USP9X	Умственная отсталость у женщин, USP9X-связанные нарушения, X-сцепленная 99, синдромная
VCL	Дилатационная кардиомиопатия 1W, семейная гипертрофическая кардиомиопатия 15, первичная дилатационная кардиомиопатия
VHL	Эритроцитоз 2 типа, наследственный синдром предрасположенности к раку, семейный синдром фон Хиппеля-Линдау
VHL, LOC107303340	Эритроцитоз 1, 2 типов, наследственный синдром предрасположенности к раку, почечно-клеточная карцинома, семейный папиллярный синдром фон Хиппеля-Линдау
VIM, VIM-AS1	Катаракта 30, врожденная катаракта
VIPAS39	Артрогрипоз и холестаза 2, почечная дисфункция
VPS13A	Хореоакантоцитоз
VPS13B	Глазные аномалии, синдром Коэна, врожденные генетические заболевания, задержка умственного развития, микроцефалия, нейтропения, прогрессирующая потеря зрения, рецидивирующий афтозный стоматит, дистрофия сетчатки, короткая стопа, карликовость, маленькие кисти
VPS33B	Артрогрипоз, врожденные генетические заболевания и холестаза 1, почечная дисфункция
VRK2, FANCL	Анемия Фанкони, группа комплементации А, группа комплементации L
VWF	Болезнь фон Виллебранда
WAC	Синдром Десанто-Шинави
WAS	Синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная тяжелая врожденная

	нейтропения, X-сцепленная тромбоцитопения с нормальными тромбоцитами
WDR35	Краниэктодермальная дисплазия, краниэктодермальная дисплазия 2, торакоасфиксическая дистрофия Жене, торакальная дисплазия с короткими ребрами 7 без полидактилии, синдром полидактилии с короткими ребрами, синдром полидактилии с короткими ребрами 5, торакальная дисплазия с короткими ребрами 7/20 с полидактилией, WDR35-связанные нарушения, дигенные
WDR45	Нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 5
WDR72	Несовершенный амелогенез
WDR73	Синдром Галлоуэя-Мовата 1
WEE2-AS1, WEE2	Нарушение созревания ооцитов 5
WFS1	Аутосомно-доминантная несиндромная глухота 6, сахарный и несахарный диабет с атрофией зрительного нерва и глухотой, WFS1-связанное спектральное расстройство, синдром, подобный синдрому Вольфрама, аутосомно-доминантный
WHRN	Глухота, редкая генетическая глухота, синдром Ашера, аутосомно-рецессивный 31, 2D типа
WRN	Медуллобластома, синдром Вернера
WT1	Синдром Драша, синдром Фрейзера, опухоль Вильмса, опухоль Вильмса 1 и синдром умственной отсталости, анридия, пороки развития уrogenитального тракта
WT1, LOC107982234	Синдром Драша, синдром Фрейзера, острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток, опухоль Вильмса, опухоль Вильмса 1 и синдром умственной отсталости, анридия, пороки развития уrogenитального тракта
XDH	Дефицит ксантинооксидазы
XIAP	X-сцепленный лимфопрлиферативный синдром 2
XK	Нейроакантоцитоз, синдром Маклеода
XPA	Пигментная ксеродерма, пигментная ксеродерма, группа А
XPC	Пигментная ксеродерма, группа С
XRCC2	Анемия Фанкони, наследственный опухолевый синдром,

	наследственный синдром рака молочной железы и яичников, наследственный синдром предрасположенности к раку, группа комплементации U
XRCC4	Карликовость и нарушение функции желез внутренней секреции, микроцефалия
XYLT1	Дисплазия Дебукуа 2
XYLT1, LOC102723692	Дисплазия Дебукуа 2
XYLT2	Врожденные генетические заболевания, спондило-окулярный синдром, аутосомно-рецессивное
YY1AP1	Синдром Гранжа
ZBTB18	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 22
ZDBF2	Синдром назопальпебральной липомы-колобомы
ZEB2	Синдром Мовата-Вильсона
ZFYVE26	Наследственная спастическая параплегия 15, спастическая параплегия
ZFYVE26, RDH12	Глазные аномалии, врожденный амавроз Лебера 13, RDH12-связанные нарушения, дистрофия сетчатки, пигментный ретинит
ZMPSTE24	Синдром летальных врожденных контрактур, мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа В, ZMPSTE24-связанные нарушения
ZNF408	Пигментный ретинит 72
ZNF462	Краниосиностоз, умственная отсталость, синдром Вейсса-Крушки, аутосомно-доминантная
ZNF711	ZNF711-связанная, X-сцепленная умственная отсталость
ZP1	Нарушение созревания ооцитов 1
ZP2	Нарушение созревания ооцитов 6

Варианты применения TREM

Композиция на основе TREM (например, фармацевтическая композиция на основе TREM, описанная в данном документе) может модулировать функцию в клетке, ткани или у субъекта, у которого имеется эндогенная ORF, имеющая кодон, содержащий первую последовательность, например, мутацию, например, кодон преждевременной терминации.

В одних вариантах осуществления композицию на основе TREM (например, фармацевтическую композицию на основе TREM), описанную в данном документе, приводят в контакт с клеткой или тканью или вводят нуждающемуся в этом субъекту в количестве и в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей эндогенной ORF, или кодируемого ею белка,

имеющей первую последовательность, например, мутацию, например, кодон преждевременной терминации.

В одних вариантах осуществления композицию на основе TREM (например, фармацевтическую композицию на основе TREM), описанную в данном документе, приводят в контакт с клеткой или тканью или вводят нуждающемуся в этом субъекту в количестве и в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии белка, кодируемого эндогенной ORF, имеющей первую последовательность, например, мутацию, например, кодон преждевременной терминации.

В одних вариантах осуществления композицию на основе TREM (например, фармацевтическую композицию на основе TREM, описанную в данном документе) приводят в контакт с клеткой или тканью или вводят нуждающемуся в этом субъекту в количестве и в течение времени, достаточных для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с РТС, например, описанных в данном документе.

Способы модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей эндогенной ORF, имеющей РТС, или кодируемого ею белка посредством композиции на основе TREM

Параметр продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или кодируемого ею белка, содержащей эндогенную ORF, имеющую кодон, имеющий первую последовательность, например, мутацию, например, кодон преждевременной терминации, можно модулировать посредством введения композиции на основе TREM, содержащей TREM, который спаривается, например, с кодоном, имеющим первую последовательность.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или кодируемого ею белка, содержащей эндогенную ORF, имеющую кодон, имеющий первую последовательность, например, мутацию, например, кодон преждевременной терминации в клетке-мишени или ткани-мишени, предусматривающий:

осуществление, например, введение в клетку-мишень или ткань-мишень или приведение клетки-мишени или ткани-мишени в контакт с эффективным количеством композиции на основе TREM, например, содержащей TREM, фрагмент TREM или коровый фрагмент TREM,

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования РНК или белка в клетке-мишени или ткани-мишени.

Композицию на основе TREM можно вводить субъекту или в клетку-мишень или ткань-мишень и можно приводить в контакт *ex vivo* с композицией на основе TREM.

Модулирование параметра продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или кодируемого ею белка, содержащей эндогенную ORF, имеющую кодон, имеющий первую последовательность, например, мутацию, например, кодон преждевременной терминации, путем введения композиции на основе TREM, например, содержащей TREM, фрагмент TREM или коровый фрагмент

TREM, предусматривает модулирование параметра экспрессии и/или параметра передачи сигнала, например, как описано в данном документе.

Например, введение композиции на основе TREM в клетку-мишень или ткань-мишень может приводить к увеличению или уменьшению любого одного или нескольких из следующих параметров экспрессии для РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или белка, кодируемого ею, содержащей эндогенную ORF, имеющую первую последовательность, например, мутацию, например, РТС:

- (a) трансляцию белка;
- (b) уровень экспрессии (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (c) посттрансляционную модификацию полипептида или белка;
- (d) фолдинг (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (e) структуру (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (f) трансдукцию (например, полипептида или белка);
- (g) компартиментализацию (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (h) встраивание (например, полипептида, или белка, или мРНК) в надмолекулярную структуру, например, встраивание в мембрану, протеасому или рибосому;
- (i) встраивание в мультимерный полипептид, например, гомо- или гетеродимер, и/или
- (j) стабильность.

В качестве другого примера введение композиции на основе TREM в клетку-мишень или ткань-мишень может приводить к увеличению или уменьшению любого одного или нескольких из следующих параметров передачи сигнала для РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или белка, кодируемого ею, содержащей эндогенную ORF, имеющую первую последовательность, например, мутацию, например, РТС:

- (1) модулирование сигнального пути, например, клеточного сигнального пути, который расположен ниже или выше белка, кодируемого эндогенной ORF, содержащей РТС;
- (2) модулирование судьбы клеток;
- (3) модулирование занятости рибосомы;
- (4) модулирование трансляции белка;
- (5) модулирование стабильности мРНК;
- (6) модулирование фолдинга и структуры белка;
- (7) модулирование белковой трансдукции или компартиментализации и/или
- (8) модулирование стабильности белка.

Параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) можно модулировать, например повысить, например, на по меньшей мере 5% (например, на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% или больше) по сравнению с контролем, например, РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, или полипептида,

кодируемого ею, содержащей эндогенную ORF, имеющую немутированный кодон, например, кодон дикого типа. В некоторых вариантах осуществления референтный полипептид, кодируемый эндогенной ORF, имеющей немутированный кодон, содержит премутационную аминокислоту, например, аминокислоту дикого типа в положении, соответствующем немутированному кодону.

В некоторых вариантах осуществления параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) повышается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 100%, приблизительно 110%, приблизительно 120%, приблизительно 130%, приблизительно 140%, приблизительно 150%, приблизительно 160%, приблизительно 170%, приблизительно 180%, приблизительно 190%, приблизительно 200%, приблизительно 250%, приблизительно 300%, приблизительно 350%, приблизительно 400%, приблизительно 450%, приблизительно 500%, приблизительно 600%, приблизительно 700%, приблизительно 800%, приблизительно 900%, приблизительно 1000% или больше по сравнению с контролем, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) повышается на от приблизительно 100% до приблизительно 1000%, от приблизительно 100% до приблизительно 900%, от приблизительно 100% до приблизительно 800%, от приблизительно 100% до приблизительно 700%, от приблизительно 100% до приблизительно 600%, от приблизительно 100% до приблизительно 500%, от приблизительно 100% до приблизительно 400%, от приблизительно 100% до приблизительно 300%, от приблизительно 100% до приблизительно 200%, от приблизительно 200% до приблизительно 1000%, от приблизительно 200% до приблизительно 900%, от приблизительно 200% до приблизительно 800%, от приблизительно 200% до приблизительно 700%, от приблизительно 200% до приблизительно 600%, от приблизительно 200% до приблизительно 500%, от приблизительно 200% до приблизительно 400%, от приблизительно 200% до приблизительно 300%, от приблизительно 300% до приблизительно 1000%, от приблизительно 300% до приблизительно 900%, от приблизительно 300% до приблизительно 800%, от приблизительно 300% до приблизительно 700%, от приблизительно 300% до приблизительно 600%, от приблизительно 300% до приблизительно 500%, от приблизительно 300% до приблизительно 400%, от приблизительно 400% до приблизительно 1000%, от приблизительно 400% до приблизительно 900%, от приблизительно 400% до приблизительно 800%, от приблизительно 400% до приблизительно 700%, от приблизительно 400% до приблизительно 600%, от приблизительно 400% до приблизительно 500%, от приблизительно 400% до приблизительно 1000%, от приблизительно 500% до приблизительно 900%, от

приблизительно 500% до приблизительно 800%, от приблизительно 500% до приблизительно 700%, от приблизительно 500% до приблизительно 600%, от приблизительно 600% до приблизительно 1000%, от приблизительно 600% до приблизительно 900%, от приблизительно 600% до приблизительно 800%, от приблизительно 600% до приблизительно 700%, от приблизительно 700% до приблизительно 1000%, от приблизительно 700% до приблизительно 900%, от приблизительно 700% до приблизительно 800%, от приблизительно 800% до приблизительно 1000%, от приблизительно 800% до приблизительно 900% или от приблизительно 900% до приблизительно 1000% по сравнению с контролем, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) понижается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 100%, приблизительно 110%, приблизительно 120%, приблизительно 130%, приблизительно 140%, приблизительно 150%, приблизительно 160%, приблизительно 170%, приблизительно 180%, приблизительно 190%, приблизительно 200%, приблизительно 250%, приблизительно 300%, приблизительно 350%, приблизительно 400%, приблизительно 450%, приблизительно 500%, приблизительно 600%, приблизительно 700%, приблизительно 800%, приблизительно 900%, приблизительно 1000% или больше по сравнению с контролем, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) понижается на от приблизительно 100% до приблизительно 1000%, от приблизительно 100% до приблизительно 900%, от приблизительно 100% до приблизительно 800%, от приблизительно 100% до приблизительно 700%, от приблизительно 100% до приблизительно 600%, от приблизительно 100% до приблизительно 500%, от приблизительно 100% до приблизительно 400%, от приблизительно 100% до приблизительно 300%, от приблизительно 100% до приблизительно 200%, от приблизительно 200% до приблизительно 1000%, от приблизительно 200% до приблизительно 900%, от приблизительно 200% до приблизительно 800%, от приблизительно 200% до приблизительно 700%, от приблизительно 200% до приблизительно 600%, от приблизительно 200% до приблизительно 500%, от приблизительно 200% до приблизительно 400%, от приблизительно 200% до приблизительно 300%, от приблизительно 300% до приблизительно 1000%, от приблизительно 300% до приблизительно 900%, от приблизительно 300% до приблизительно 800%, от приблизительно 300% до приблизительно 700%, от приблизительно 300% до приблизительно 600%, от приблизительно 300% до приблизительно 500%, от приблизительно 300% до приблизительно 400%, от приблизительно 400% до

приблизительно 1000%, от приблизительно 400% до приблизительно 900%, от приблизительно 400% до приблизительно 800%, от приблизительно 400% до приблизительно 700%, от приблизительно 400% до приблизительно 600%, от приблизительно 400% до приблизительно 500%, от приблизительно 500% до приблизительно 1000%, от приблизительно 500% до приблизительно 900%, от приблизительно 500% до приблизительно 800%, от приблизительно 500% до приблизительно 700%, от приблизительно 500% до приблизительно 600%, от приблизительно 600% до приблизительно 1000%, от приблизительно 600% до приблизительно 900%, от приблизительно 600% до приблизительно 800%, от приблизительно 600% до приблизительно 700%, от приблизительно 700% до приблизительно 1000%, от приблизительно 700% до приблизительно 900%, от приблизительно 700% до приблизительно 800%, от приблизительно 800% до приблизительно 1000%, от приблизительно 800% до приблизительно 900% или от приблизительно 900% до приблизительно 1000% по сравнению с контролем, например, как описано в данном документе.

Описанный в данном документе параметр продуцирования может быть измерен любым способом, известным в данной области техники. Например, для измерения уровней белка можно применять вестерн-блоттинг, а для измерения уровней РНК можно применять количественную RT-PCR или нозерн-блоттинг.

Способы модулирования экспрессии белка, кодируемого эндогенной ORF, имеющей РТС, посредством композиции на основе TREM

Экспрессию и/или активность белка, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты, содержащей эндогенную ORF, имеющую кодон, имеющий первую последовательность, например мутацию, например, кодон преждевременной терминации можно модулировать посредством введения композиции на основе TREM, содержащей TREM, который спаривается, например, с кодоном, имеющим первую последовательность.

В одном аспекте в данном документе представлен способ модулирования экспрессии и/или активности белка, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты, содержащей эндогенную ORF, имеющую кодон, имеющий первую последовательность, например, мутацию, например, кодон преждевременной терминации, в клетке-мишени или ткани-мишени, предусматривающий:

осуществление, например, введение в клетку-мишень или ткань-мишень или приведение клетки-мишени или ткани-мишени в контакт с эффективным количеством композиции на основе TREM, например, содержащей TREM, фрагмент TREM или коровый фрагмент TREM,

за счет чего осуществляется модулирование экспрессии и/или активности белка в клетке-мишени или ткани-мишени.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия и/или активность полипептида, кодируемого эндогенной ORF, имеющей кодон, содержащий первую последовательность, например, мутацию, например, РТС, повышается на по меньшей мере приблизительно 10%,

приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 100%, приблизительно 110%, приблизительно 120%, приблизительно 130%, приблизительно 140%, приблизительно 150%, приблизительно 160%, приблизительно 170%, приблизительно 180%, приблизительно 190%, приблизительно 200%, приблизительно 250%, приблизительно 300%, приблизительно 350%, приблизительно 400%, приблизительно 450%, приблизительно 500%, приблизительно 600%, приблизительно 700%, приблизительно 800%, приблизительно 900%, приблизительно 1000% или больше по сравнению с контролем, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия и/или активность полипептида, кодируемого эндогенной ORF, имеющей кодон, содержащий первую последовательность, например, мутацию, например, РТС, повышается на от приблизительно 100% до приблизительно 1000%, от приблизительно 100% до приблизительно 900%, от приблизительно 100% до приблизительно 800%, от приблизительно 100% до приблизительно 700%, от приблизительно 100% до приблизительно 600%, от приблизительно 100% до приблизительно 500%, от приблизительно 100% до приблизительно 400%, от приблизительно 100% до приблизительно 300%, от приблизительно 100% до приблизительно 200%, от приблизительно 200% до приблизительно 1000%, от приблизительно 200% до приблизительно 900%, от приблизительно 200% до приблизительно 800%, от приблизительно 200% до приблизительно 700%, от приблизительно 200% до приблизительно 600%, от приблизительно 200% до приблизительно 500%, от приблизительно 200% до приблизительно 400%, от приблизительно 200% до приблизительно 300%, от приблизительно 300% до приблизительно 1000%, от приблизительно 300% до приблизительно 900%, от приблизительно 300% до приблизительно 800%, от приблизительно 300% до приблизительно 700%, от приблизительно 300% до приблизительно 600%, от приблизительно 300% до приблизительно 500%, от приблизительно 300% до приблизительно 400%, от приблизительно 400% до приблизительно 1000%, от приблизительно 400% до приблизительно 900%, от приблизительно 400% до приблизительно 800%, от приблизительно 400% до приблизительно 700%, от приблизительно 400% до приблизительно 600%, от приблизительно 400% до приблизительно 500%, от приблизительно 500% до приблизительно 1000%, от приблизительно 500% до приблизительно 900%, от приблизительно 500% до приблизительно 800%, от приблизительно 500% до приблизительно 700%, от приблизительно 500% до приблизительно 600%, от приблизительно 600% до приблизительно 1000%, от приблизительно 600% до приблизительно 900%, от приблизительно 600% до приблизительно 800%, от приблизительно 600% до приблизительно 700%, от приблизительно 700% до приблизительно 1000%, от приблизительно 700% до приблизительно 900%, от

приблизительно 700% до приблизительно 800%, от приблизительно 800% до приблизительно 1000%, от приблизительно 800% до приблизительно 900% или от приблизительно 900% до приблизительно 1000% по сравнению с эталоном, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия и/или активность полипептида, кодируемого эндогенной ORF, имеющей кодон, содержащий первую последовательность, например, мутацию, например, РТС, понижается на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 100%, приблизительно 110%, приблизительно 120%, приблизительно 130%, приблизительно 140%, приблизительно 150%, приблизительно 160%, приблизительно 170%, приблизительно 180%, приблизительно 190%, приблизительно 200%, приблизительно 250%, приблизительно 300%, приблизительно 350%, приблизительно 400%, приблизительно 450%, приблизительно 500%, приблизительно 600%, приблизительно 700%, приблизительно 800%, приблизительно 900%, приблизительно 1000% или больше по сравнению с контролем, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия и/или активность полипептида, кодируемого эндогенной ORF, имеющей кодон, содержащий первую последовательность, например, мутацию, например, РТС, понижается на от приблизительно 100% до приблизительно 1000%, от приблизительно 100% до приблизительно 900%, от приблизительно 100% до приблизительно 800%, от приблизительно 100% до приблизительно 700%, от приблизительно 100% до приблизительно 600%, от приблизительно 100% до приблизительно 500%, от приблизительно 100% до приблизительно 400%, от приблизительно 100% до приблизительно 300%, от приблизительно 100% до приблизительно 200%, от приблизительно 200% до приблизительно 1000%, от приблизительно 200% до приблизительно 900%, от приблизительно 200% до приблизительно 800%, от приблизительно 200% до приблизительно 700%, от приблизительно 200% до приблизительно 600%, от приблизительно 200% до приблизительно 500%, от приблизительно 200% до приблизительно 400%, от приблизительно 200% до приблизительно 300%, от приблизительно 300% до приблизительно 1000%, от приблизительно 300% до приблизительно 800%, от приблизительно 300% до приблизительно 700%, от приблизительно 300% до приблизительно 600%, от приблизительно 300% до приблизительно 500%, от приблизительно 300% до приблизительно 400%, от приблизительно 400% до приблизительно 1000%, от приблизительно 400% до приблизительно 900%, от приблизительно 400% до приблизительно 800%, от приблизительно 400% до приблизительно 700%, от приблизительно 400% до приблизительно 600%, от приблизительно 400% до приблизительно 500%.

приблизительно 1000%, от приблизительно 500% до приблизительно 900%, от приблизительно 500% до приблизительно 800%, от приблизительно 500% до приблизительно 700%, от приблизительно 500% до приблизительно 600%, от приблизительно 600% до приблизительно 1000%, от приблизительно 600% до приблизительно 900%, от приблизительно 600% до приблизительно 800%, от приблизительно 600% до приблизительно 700%, от приблизительно 700% до приблизительно 1000%, от приблизительно 700% до приблизительно 900%, от приблизительно 700% до приблизительно 800%, от приблизительно 800% до приблизительно 1000%, от приблизительно 800% до приблизительно 900% или от приблизительно 900% до приблизительно 1000% по сравнению с контролем, например, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления контроль содержит полипептид, кодируемый эндогенной ORF, имеющей немутированный кодон, например, кодон дикого типа. В некоторых вариантах осуществления референтный полипептид, кодируемый эндогенной ORF, имеющей немутированный кодон, содержит премутационную аминокислоту, например, аминокислоту дикого типа в положении, соответствующем немутированному кодону.

Способы лечения субъекта, имеющего эндогенную ORF, имеющую РТС, посредством композиции на основе TREM

В одном аспекте в данном документе представлен способ лечения субъекта, имеющего эндогенную открытую рамку считывания (ORF), которая содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM, раскрытый в данном документе, где TREM содержит фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность;

приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

В одном варианте осуществления у субъекта имеется заболевание или нарушение, ассоциированные с РТС, например, которое представлено в любой из таблиц 15-17.

В одном варианте осуществления у субъекта имеется ORF, содержащая РТС в гене, раскрытом в любой из таблиц 15, 16 или 18.

TREM, коровый фрагмент TREM и фрагмент TREM

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

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

TREM содержит последовательность формулы А.

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

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

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

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM могут быть загружены аминокислотой (например, когнатной аминокислотой); загружены некогнатной аминокислотой (например, ошибочно загруженная TREM (mTREM)) или не загружены аминокислотой (например, незагруженная TREM (uTREM)). В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM могут быть загружены аминокислотой, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспартата, цистеина, глутамин, глутамата, глицина, гистидина, изолейцина, метионина, лейцина, лизина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина или валина.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM представляют собой когнатную TREM. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM представляют собой некогнатную TREM. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают кодон, представленный в таблице 7 или таблице 8.

Таблица 7. Перечень кодонов

AAA
AAC
AAG
AAU
ACA
ACC
ACG
ACU
AGA
AGC
AGG
AGU
AUA
AUC
AUG
AUU
CAA
CAC
CAG
CAU
CCA
CCC
CCG
CCU
CGA
CGC
CGG
CGU
CUA
CUC
CUG
CUU
GAA

GAC
GAG
GAU
GCA
GCC
GCG
GCU
GGA
GGC
GGG
GGU
GUA
GUC
GUG
GUU
UAA
UAC
UAG
UAU
UCA
UCC
UCG
UCU
UGA
UGC
UGG
UGU
UUA
UUC
UUG
UUU

Таблица 8. Аминокислоты и соответствующие кодоны

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

В одном варианте осуществления TREM содержит последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодируемую последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), раскрытой в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте осуществления TREM содержит последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, раскрытой в таблице 9, например, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из последовательности РНК, кодируемой любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из последовательности РНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 последовательных нуклеотидов из последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9.

В одном варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности РНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9.

В одном варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, раскрытой в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте

осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) последовательности РНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9. В одном варианте осуществления коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, характеризующейся по меньшей мере 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью с последовательностью ДНК, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 9.

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

Таблица 9. Перечень последовательностей тРНК

SEQ ID NO	Название тРНК	Последовательность тРНК
1	Ala_AGC_chr6:287 63741-28763812 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTA GCATGCACGAGGTCCTGGGTTCGATCCCCAGTA CCTCCA
2	Ala_AGC_chr6:266 87485-26687557 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTT AGCACGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCAC ATTCTCCA
3	Ala_AGC_chr6:265 72092-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTT AGCATGCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCGC ATTCTCCA
4	Ala_AGC_chr6:266 82715-26682787 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTT AGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCAC ATTCTCCA
5	Ala_AGC_chr6:267 05606-26705678 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGCGGTAGAGCGCTTGCTT AGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCAC ATTCTCCA
6	Ala_AGC_chr6:266 73590-26673662 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTT AGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCAATGCCAC ATTCTCCA

7	Ala_AGC_chr14:89 445442-89445514 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTCGCTT AGCATGCGAGAGGTAGTGGGATCGATGCCCCG ATTCTCCA
8	Ala_AGC_chr6:581 96623-58196695 (-)	GGGGAATTAGCCCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTT AGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCCCCA ATTCTCCA
9	Ala_AGC_chr6:288 06221-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTA GCATGCACGAGGCCCGGGTTCAATCCCCGGCA CCTCCA
10	Ala_AGC_chr6:285 74933-28575004 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTA GCATGTACGAGGTCCCGGGTTCAATCCCCGGCA CCTCCA
11	Ala_AGC_chr6:286 26014-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTA GCATGCATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCAGCA TCTCCA
12	Ala_AGC_chr6:286 78366-28678437 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTA GCATGCACGAGGCCCTGGGTTCATCCCCAGCA CCTCCA
13	Ala_AGC_chr6:287 79849-28779920 (-)	GGGGGTATAGCTCAGCGGTAGAGCGCGTGCTTA GCATGCACGAGGTCCTGGGTTCATCCCCAATA CCTCCA
14	Ala_AGC_chr6:286 87481-28687552 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTA GCATGCACGAGGCCCGGGTTCAATCCCTGGCA CCTCCA
15	Ala_AGC_chr2:272 74082-27274154 (+)	GGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTT AGCATGCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCCG ATCCTCCA
16	Ala_AGC_chr6:267 30737-26730809 (+)	GGGGAATTAGCTCAGGCGGTAGAGCGCTCGCTT AGCATGCGAGAGGTAGCGGGATCGACGCCCGC ATTCTCCA
17	Ala_CGC_chr6:265 53731-26553802 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTC GCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGGCA TCTCCA
18	Ala_CGC_chr6:286	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTC

	41613-28641684 (-)	GCATGTATGAGGCCCCGGGTTTCGATCCCCGGCA TCTCCA
19	Ala_CGC_chr2:157 257281-157257352 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGCTTC GCATGTGTGAGGTCCCAGGTTCAATCCCCGGCA TCTCCA
20	Ala_CGC_chr6:286 97092-28697163 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTC GCATGTACGAGGCCCCGGGTTTCGACCCCCGGCT CCTCCA
21	Ala_TGC_chr6:2875 7547-28757618 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTT GCATGTATGAGGTCCCAGGTTTCGATCCCCGGCA CCTCCA
22	Ala_TGC_chr6:2861 1222-28611293 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTT GCATGTATGAGGTCCCAGGTTTCGATCCCCGGCA TCTCCA
23	Ala_TGC_chr5:1806 33868-180633939 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTT GCATGTATGAGGCCCCGGGTTTCGATCCCCGGCA TCTCCA
24	Ala_TGC_chr12:125 424512-125424583 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTT GCACGTATGAGGCCCCGGGTTCAATCCCCGGCA TCTCCA
25	Ala_TGC_chr6:2878 5012-28785083 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTT GCATGTATGAGGCCTCGGTTTCGATCCCCGACA CCTCCA
26	Ala_TGC_chr6:2872 6141-28726212 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCACATGCTTT GCATGTGTGAGGCCCCGGGTTTCGATCCCCGGCA CCTCCA
27	Ala_TGC_chr6:2877 0577-28770647 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTT GCATGTATGAGGCCTCGGTTTCGATCCCCGACAC CTCCA
28	Arg_ACG_chr6:263 28368-26328440 (+)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACT ACGGATCAGAAGATTCCAGGTTTCGACTCCTGGC TGGCTCG
29	Arg_ACG_chr3:457 30491-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACT ACGGATCAGAAGATTCTAGGTTTCGACTCCTGGC

		TGGCTCG
30	Arg_CCG_chr6:287 10729-28710801 (-)	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGATT CCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTTC GTGGTCG
31	Arg_CCG_chr17:66 016013-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATCAGCCT CCGGAGCTGGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCATC TGGGTCG
32	Arg_CCT_chr17:73 030001-73030073 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCT CCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACC TGGGGTA
33	Arg_CCT_chr17:73 030526-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCT CCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACC TGGGGTG
34	Arg_CCT_chr16:32 02901-3202973 (+)	GCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCT CCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACC CGGGGTA
35	Arg_CCT_chr7:139 025446-139025518 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCT CCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCATC TGGGGTG
36	Arg_CCT_chr16:32 43918-3243990 (+)	GCCCCAGTGGCCTGATGGATAAGGTAAGTGGCCT CCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCACC TGGGGTA
37	Arg_TCG_chr15:89 878304-89878376 (+)	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACT TCGGATCAGAAGATTGCAGGTTCGAGTCCCTGCC GCGGTCG
38	Arg_TCG_chr6:263 23046-26323118 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACT TCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTCC GTGGTTA
39	Arg_TCG_chr17:73 031208-73031280 (+)	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACT TCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTTC GTGGTCG
40	Arg_TCG_chr6:262 99905-26299977 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACT TCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTTC GTGGTTA

41	Arg_TCG_chr6:285 10891-28510963 (-)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACT TCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTTC GTGGTTG
42	Arg_TCG_chr9:112 960803-112960875 (+)	GGCCGTGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACT TCGGATCAAAGATTGCAGGTTTGTGTTCTGCC ACGGTCG
43	Arg_TCT_chr1:9431 3129-94313213 (+)	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACT TCTAGAGGCTGAAGGCATTCAAAGGTTCCGGGT TCGAGTCCCGGCGGAGTCG
44	Arg_TCT_chr17:802 4243-8024330 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACT TCTAGTGACGAATAGAGCAATTCAAAGGTTGTG GGTTCGAATCCCACCAGAGTCG
45	Arg_TCT_chr9:1311 02355-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACT TCTAGCTGAGCCTAGTGTGGTCATTCAAAGGTT GTGGGTTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
46	Arg_TCT_chr11:593 18767-59318852 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACT TCTAGATAGTTAGAGAAATTCAAAGGTTGTGGG TTCGAGTCCCACCAGAGTCG
47	Arg_TCT_chr1:1591 11401-159111474 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCGCGCTGGAC TTCTAATCCAGAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGG CAGAGATG
48	Arg_TCT_chr6:2752 9963-27530049 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACT TCTAGCCTAAATCAAGAGATTCAAAGGTTGCGG GTTCGAGTCCCTCCAGAGTCG
49	Asn_GTT_chr1:161 510031-161510104 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCCGGC TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTCGATCCCACC CAGGGACG
50	Asn_GTT_chr1:143 879832-143879905 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGCGTTTGGC TGTTAACTAAAAGGTTGGCGGTTTGAACCCACC CAGAGGCG
51	Asn_GTT_chr1:144 301611-144301684 (+)	GTCTCTGTGGTGCAATCGGTTAGCGCGTTCCGC TGTTAACCGAAAGCTTGGTGGTTCGAGCCCACC CAGGGATG
52	Asn_GTT_chr1:149	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGCGTTTGGC

	326272-149326345 (-)	TGTTAACTAAAAAGTTGGTGGTTTCGAACACACC CAGAGGCG
53	Asn_GTT_chr1:148 248115-148248188 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTTCGAGCCCACC CAGGGACG
54	Asn_GTT_chr1:148 598314-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCATTTCGGC TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTTCGAGCCCACC CAGGGACG
55	Asn_GTT_chr1:172 16172-17216245 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACCGAAAGATTGGTGGTTTCGAGCCCACC CAGGGACG
56	Asn_GTT_chr1:168 47080-16847153 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACTGAAAGGTTGGTGGTTTCGAGCCCACC CAGGGACG
57	Asn_GTT_chr1:149 230570-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTTCGAGCCCACC CAGGGACG
58	Asn_GTT_chr1:148 000805-148000878 (+)	GTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACCGAAAAGTTGGTGGTTTCGAGCCCACC CAGGAACG
59	Asn_GTT_chr1:149 711798-149711871 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGCGTTTGGC TGTTAACTAAAAGGTTGGTGGTTTCGAACCCACC CAGAGGCG
60	Asn_GTT_chr1:145 979034-145979107 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACTGAAAGGTTAGTGGTTTCGAGCCCACC CGGGGACG
61	Asp_GTC_chr12:98 897281-98897352 (+)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTATCCCCGCCTG TCACGCGGGAGACCGGGGTTCAATCCCCGACG GGGAG
62	Asp_GTC_chr1:161 410615-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGAC GGGGAG
63	Asp_GTC_chr6:275 51236-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGTCCCCGTCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGAC

		GGGGAG
64	Cys_GCA_chr7:149 007281-149007352 (+)	GGGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTG CCCCCT
65	Cys_GCA_chr7:149 074601-149074672 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTG CCCCCC
66	Cys_GCA_chr7:149 112229-149112300 (-)	GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCT
67	Cys_GCA_chr7:149 344046-149344117 (-)	GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAAAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTG CCCCTT
68	Cys_GCA_chr7:149 052766-149052837 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCAGTTCAAATCTGGGTG CCCCCT
69	Cys_GCA_chr17:37 017937-37018008 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAAGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCT
70	Cys_GCA_chr7:149 281816-149281887 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCTCTGGTTCAAATCCAGGTG CCCCCT
71	Cys_GCA_chr7:149 243631-149243702 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTTGACT GCAGATCAAGAAGTCCTTGGTTCAAATCCAGGT GCCCCCT
72	Cys_GCA_chr7:149 388272-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCC
73	Cys_GCA_chr7:149 072850-149072921 (-)	GGGGGTATAGTTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTG CCCCCT
74	Cys_GCA_chr7:149 310156-149310227 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAAATCAAGAGGTCCCTGATTCAAATCCAGGTG CCCCCT

75	Cys_GCA_chr4:124 430005-124430076 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCT
76	Cys_GCA_chr7:149 295046-149295117 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCAGTTCAAATCTGGGTG CCCCCT
77	Cys_GCA_chr7:149 361915-149361986 (+)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCTGGGTG CCCCCT
78	Cys_GCA_chr7:149 253802-149253871 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCAGTTCAAATCTGGGTG CCCA
79	Cys_GCA_chr7:149 292305-149292376 (-)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGTTA CTCCCT
80	Cys_GCA_chr7:149 286164-149286235 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTTGACT GCAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGT GCCCCCT
81	Cys_GCA_chr17:37 025545-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCT
82	Cys_GCA_chr15:80 036997-80037069 (+)	GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAGCATTGACT GCAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGT GCCCCCT
83	Cys_GCA_chr3:131 947944-131948015 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTG CCCCCT
84	Cys_GCA_chr1:939 81834-93981906 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGTGGTAGAGCATTGACT GCAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGT GCCCCCT
85	Cys_GCA_chr14:73 429679-73429750 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCT
86	Cys_GCA_chr3:131	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG

	950642-131950713 (-)	CAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCAGGTG CCCCCT
87	Gln_CTG_chr6:188 36402-18836473 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GAACCT
88	Gln_CTG_chr6:275 15531-27515602 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAGTCTCGGTG GAACCT
89	Gln_CTG_chr1:145 963304-145963375 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCGAGTCTCGGTG GAACCT
90	Gln_CTG_chr1:147 737382-147737453 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCGAGTCTCGGTG GAACCT
91	Gln_CTG_chr6:272 63212-27263283 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT CTGAATCCGGTAATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GAACCT
92	Gln_CTG_chr6:277 59135-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCC
93	Gln_CTG_chr1:147 800937-147801008 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCCATCTGAGTTCGAGTCTCTGTG GAACCT
94	Gln_TTG_chr17:472 69890-47269961 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT TTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
95	Gln_TTG_chr6:2855 7156-28557227 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT TTGAATCCAGCAATCCGAGTTCGAATCTCGGTG GGACCT
96	Gln_TTG_chr6:2631 1424-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT TTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
97	Gln_TTG_chr6:1455 03859-145503930	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGGCT TTGAATCCAGCAATCCGAGTTCGAATCTTGGTG

	(+)	GGACCT
98	Glu_CTC_chr1:1453 99233-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCT CTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTC AGGGAA
99	Glu_CTC_chr1:2491 68447-249168518 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCT CTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTC AGGAAA
100	Glu_TTC_chr2:1310 94701-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTT TCACCCAGGTGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTAT GGGAA
101	Glu_TTC_chr13:454 92062-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTT TTCACCCAGGCGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTG TGGGAA
102	Glu_TTC_chr1:1719 9078-17199149 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCT TTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCC AGGGAA
103	Glu_TTC_chr1:1686 1774-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCT TTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTC AGGGAA
104	Gly_CCC_chr1:168 72434-16872504 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTC CCACGCGGGAGACCCGGGTTC AATTCCCGGCCA ATGCA
105	Gly_CCC_chr2:704 76123-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTC CCATTCTTGCGACCCGGGTTCGATTCCCGGGCG GCGCA
106	Gly_CCC_chr17:19 764175-19764245 (+)	GCATTGGTGGTTC AATGGTAGAATTCTCGCCTC CCACG CAGGAGACCCAGGTTCGATTCTGGCCA ATGCA
107	Gly_GCC_chr1:161 413094-161413164 (+)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTG CCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCC ATGCA
108	Gly_GCC_chr1:161 493637-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTG CCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCA ATGCA

109	Gly_GCC_chr16:70 812114-70812184 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTG CCACGCGGGAGGCCCGGGTTTGATTCCCGGCCA GTGCA
110	Gly_GCC_chr1:161 450356-161450426 (+)	GCATAGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTTGCCTG CCACGCAGGAGGCCAGGTTTGATTCTGGCCC ATGCA
111	Gly_GCC_chr16:70 822597-70822667 (+)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTG CCATGCGGGCGGCCGGGCTTCGATTCTGGCCA ATGCA
112	Gly_TCC_chr19:472 4082-4724153 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGCTGCCT TCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCC AACGCA
113	Gly_TCC_chr1:1453 97864-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCT TCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCC AACGCA
114	Gly_TCC_chr17:812 4866-8124937 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCATAGCTGCCT TCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCC AACGCA
115	Gly_TCC_chr1:1614 09961-161410032 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGTTGCCT TCCAAGCAGTTGACCCGGGCTCGATTCCCGCCC AACGCA
116	His_GTG_chr1:1453 96881-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTT GTGGCCGCAGCAACCTCGGTTTCGAATCCGAGTC ACGGCA
117	His_GTG_chr1:1491 55828-149155899 (-)	GCCATGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGCT GTGGCCGCAGCAACCTCGGTTTCGAATCCGAGTC ACGGCA
118	Ile_AAT_chr6:5814 9254-58149327 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGCGC TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACGGGCCA
119	Ile_AAT_chr6:2765 5967-27656040 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGC TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACTGGCCA
120	Ile_AAT_chr6:2724	GGCTGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGC

	2990-27243063 (-)	TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACTGGCCA
121	Ile_AAT_chr17:813 0309-8130382 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGC TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGAACCCCGT ACGGGCCA
122	Ile_AAT_chr6:2655 4350-26554423 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGC TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACGGGCCA
123	Ile_AAT_chr6:2674 5255-26745328 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGC TAATAACGCTAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACTGGCCA
124	Ile_AAT_chr6:2672 1221-26721294 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTCAGAGCGTGGTGC TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACGGGCCA
125	Ile_AAT_chr6:2763 6362-27636435 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTCGGCTAGAGCGTGGTGC TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACGGGCCA
126	Ile_AAT_chr6:2724 1739-27241812 (+)	GGCTGGTTAGTTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGC TAATAACGCCAAGGTCGTGGGTTCGATCCCCAT ATCGGCCA
127	Ile_GAT_chrX:3756 418-3756491 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTAAGAGCGTGGTGC TGATAACACCAAGGTCGCGGGCTCGACTCCCGC ACCGGCCA
128	Ile_TAT_chr19:399 02808-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTAC TTATATGACAGTGCAGCGGAGCAATGCCGAG GTTGTGAGTTCGATCCTCACCTGGAGCA
129	Ile_TAT_chr2:4303 7676-43037768 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTAC TTATACAGCAGTACATGCAGAGCAATGCCGAG GTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
130	Ile_TAT_chr6:2698 8125-26988218 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTAC TTATATGGCAGTATGTGTGCGAGTGATGCCGAG GTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
131	Ile_TAT_chr6:2759 9200-27599293 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTAC TTATACAACAGTATATGTGCGGGTGATGCCGAG

		GTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
132	Ile_TAT_chr6:2850 5367-28505460 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTAC TTATAAGACAGTGCACCTGTGAGCAATGCCGAG GTTGTGAGTTCAAGCCTCACCTGGAGCA
133	Leu_AAG_chr5:180 524474-180524555 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGA TTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGAGGCGTGGGTTC GAATCCCACCGCTGCCA
134	Leu_AAG_chr5:180 614701-180614782 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGA TTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTC GAATCCCACCGCTGCCA
135	Leu_AAG_chr6:289 56779-28956860 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGA TTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTC AAATCCCACCGCTGCCA
136	Leu_AAG_chr6:284 46400-28446481 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGACGCTGGAT TAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTC AATCCCACCGCTGCCA
137	Leu_CAA_chr6:288 64000-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGA CTCAAGCTAAGCTTCCTCCGCGGTGGGGATTCT GGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TTCTGACA
138	Leu_CAA_chr6:289 08830-28908934 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGA CTCAAGCTTGGCTTCCTCGTGTTGAGGATTCTG GTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TCTGACA
139	Leu_CAA_chr6:275 73417-27573524 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGA CTCAAGCTTACTGCTTCCTGTGTTCGGGTCTTCT GGTCTCCGTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCA CTTCTGACA
140	Leu_CAA_chr6:275 70348-27570454 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGA CTCAAGTTGCTACTTCCCAGGTTTGGGGCTTCTG GTCTCCGCATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TTCTGACA
141	Leu_CAA_chr1:249 168054-249168159	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGA CTCAAGGTAAGCACCTTGCCTGCGGGCTTCTG

	(+)	GTCTCCGGATGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCCAC TTCTGACA
142	Leu_CAA_chr11:92 96790-9296863 (+)	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGCATCAGTCT CAAAATCTGAATGGTCCTGAGTTCAAGCCTCAG AGGGGGCA
143	Leu_CAA_chr1:161 581736-161581819 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAAGGCGCTGCG TTCAAATCGCACCCCTCCGCTGGAGGCGTGGGTT CGAATCCCACCTTTTGACA
144	Leu_CAG_chr1:161 411323-161411405 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGT TCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTT GAATCCCACCTCCTGACA
145	Leu_CAG_chr16:57 333863-57333945 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGT TCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTT GAATCCCACCTTCTGACA
146	Leu_TAA_chr6:144 537684-144537766 (+)	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT TAAGATCCAATGGACATATGTCCGCGTGGGTTT GAACCCCACTCCTGGTA
147	Leu_TAA_chr6:276 88898-27688980 (-)	ACCGGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT TAAGATCCAATGGGCTGGTGCCCGCGTGGGTTT GAACCCCACTCTCGGTA
148	Leu_TAA_chr11:59 319228-59319310 (+)	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT TAAGATCCAATGGATTCATATCCGCGTGGGTTT GAACCCCACTTCTGGTA
149	Leu_TAA_chr6:271 98334-27198416 (-)	ACCGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT TAAGATCCAATGGACAGGTGTCCGCGTGGGTTT GAGCCCACTCCCGGTA
150	Leu_TAG_chr17:80 23632-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGA TTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGAGGCGTGGGTTT GAATCCCACCGCTGCCA
151	Leu_TAG_chr14:21 093529-21093610 (+)	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGAT TTAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTT AATCCCACCACTGCCA
152	Leu_TAG_chr16:22 207032-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGAT TTAGGCTCCAGTCATTTTCGATGGCGTGGGTTT CG

		AATCCCACCGCTGCCA
153	Lys_CTT_chr14:587 06613-58706685 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACT CTTAATCCCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACG TTGGGCG
154	Lys_CTT_chr19:360 66750-36066822 (+)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATAAGACT CTTAATCTCAGGGTTGTGGATTCGTGCCCCATG CTGGGTG
155	Lys_CTT_chr19:524 25393-52425466 (-)	GCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCT TAATCTCAGGGTCATGGGTTCGTGCCCCATGTT GGGTGCCA
156	Lys_CTT_chr1:1453 95522-145395594 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACT CTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACG TTGGGCG
157	Lys_CTT_chr16:320 7406-3207478 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACC CTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACG TTGGGCG
158	Lys_CTT_chr16:324 1501-3241573 (+)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACT CTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACG TTGGGCG
159	Lys_CTT_chr16:323 0555-3230627 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAGCATGAGACT CTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCGCACG TTGGGCG
160	Lys_CTT_chr1:5542 3542-55423614 (-)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACT CTTAATCTCAGGGTCATGGGTTTGAGCCCCACG TTTGGTG
161	Lys_CTT_chr16:321 4939-3215011 (+)	GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAAGCATGAGACT CTTAATCTCAGGGTCGTGGGCTCGAGCTCCATG TTGGGCG
162	Lys_CTT_chr5:2619 8539-26198611 (-)	GCCCGACTACCTCAGTCGGTGGAGCATGGGACT CTTCATCCCAGGGTTGTGGGTTCGAGCCCCACA TTGGGCA
163	Lys_TTT_chr16:735 12216-73512288 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGT TCAGGCA

164	Lys_TTT_chr12:278 43306-27843378 (+)	ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAAGGTTTCATGTCCCTTTT TGGGTG
165	Lys_TTT_chr11:122 430655-122430727 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGT TCAGGCG
166	Lys_TTT_chr1:2044 75655-204475727 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGT TCGGGCG
167	Lys_TTT_chr6:2755 9593-27559665 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGT TCAGGCG
168	Lys_TTT_chr11:593 23902-59323974 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCGGGGTTCAAGTCCCTGT TCGGGCG
169	Lys_TTT_chr6:2730 2769-27302841 (-)	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGT CCAGGCG
170	Lys_TTT_chr6:2871 5521-28715593 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAACATCAGACT TTTAATCTGACGGTGCAGGGTTCAAGTCCCTGT TCAGGCG
171	Met_CAT_chr8:124 169470-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCGCGTCAGTCT CATAATCTGAAGGTCGTGAGTTCGATCCTCACA CGGGGCA
172	Met_CAT_chr16:71 460396-71460468 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGTGGGCAGCGCGTCAGTCT CATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCAGA GAGGGCA
173	Met_CAT_chr6:289 12352-28912424 (+)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTCT CATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAACCTCAGA GGGGGCA
174	Met_CAT_chr6:267 35574-26735646 (-)	GCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCGCGTCAGTCT CATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCAGA GAGGGCA
175	Met_CAT_chr6:267	GCCCTCTTAGCGCAGCTGGCAGCGCGTCAGTCT

	01712-26701784 (+)	CATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCAAGCCTCAGA GAGGGCA
176	Met_CAT_chr16:87 417628-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCGCAGTCT CATAATCTGAAGGTCGTGAGTTGAGCCTCACA CGGGGCA
177	Met_CAT_chr6:581 68492-58168564 (-)	GCCCTCTTAGTGCAGCTGGCAGCGCAGTTT CATAATCTGAAAGTCCTGAGTTCAAGCCTCAGA GAGGGCA
178	Phe_GAA_chr6:287 58499-28758571 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACT GAAGATCTAAAGGTCCTGGTTCGATCCCGGGT TTCGGCA
179	Phe_GAA_chr11:59 333853-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACT GAAGATCTAAAGGTCCTGGTTCATCCCGGGT TTCGGCA
180	Phe_GAA_chr6:287 75610-28775682 (-)	GCCGAGATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACT GAAGATCTAAAGGTCCTGGTTCATCCCGGGT TTCGGCA
181	Phe_GAA_chr6:287 91093-28791166 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGAC CGAAGATCTTAAAGGTCCTGGTTCATCCCGG GTTTCGGCA
182	Phe_GAA_chr6:287 31374-28731447 (-)	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACT GAAGATCTTAAAGTTCCTGGTTC AACCTGGG TTTCAGCC
183	Pro_AGG_chr16:32 41989-3242060 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTA GGATGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCC
184	Pro_AGG_chr1:167 684725-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTA GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCC
185	Pro_CGG_chr1:167 683962-167684033 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTC GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCC
186	Pro_CGG_chr6:270 59521-27059592 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTC GGGTGTGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGAC

		GAGCCC
187	Pro_TGG_chr14:211 01165-21101236 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGCTTTG GGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGAC GAGCCC
188	Pro_TGG_chr11:759 46869-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGGTTT GGGTCCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGAC GAGCCC
189	Pro_TGG_chr5:1806 15854-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTT GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCC
190	SeC_TCA_chr19:45 981859-45981945 (-)	GCCCGGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGG CTTCAAACCTGTAGCTGTCTAGCGACAGAGTGG TTCAATTCCACCTTTCGGGCG
191	SeC_TCA_chr22:44 546537-44546620 (+)	GCTCGGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGG CTTCAAACCTGTAGCTGTCTAGTGACAGAGTGG TTCAATTCCACCTTTGTA
192	Ser_AGA_chr6:275 09554-27509635 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT AGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGCCGACTACG
193	Ser_AGA_chr6:263 27817-26327898 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT AGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGCCGACTACG
194	Ser_AGA_chr6:274 99987-27500068 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT AGAAATCCATTGGGGTTTCCCCACGCAGGTTCG AATCCTGCCGACTACG
195	Ser_AGA_chr6:275 21192-27521273 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGTGATGGACT AGAAACCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGCCGACTACG
196	Ser_CGA_chr17:804 2199-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT CGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGCTCACAGCG
197	Ser_CGA_chr6:2717 7628-27177709 (+)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT CGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTC AATCCTGCTCACAGCG

198	Ser_CGA_chr6:2764 0229-27640310 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGTGTTGGACT CGAAATCCAATGGGGTTCCCCGCGCAGGTTCA AATCCTGCTCACAGCG
199	Ser_CGA_chr12:565 84148-56584229 (+)	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT CGAAATCCAATGGGGTTTCCCCGCACAGGTTTCG AATCCTGTTCGTGACG
200	Ser_GCT_chr6:2706 5085-27065166 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTC GAATCCCACCCTCGTCG
201	Ser_GCT_chr6:2726 5775-27265856 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTC GAATCCCACCCTCGTCG
202	Ser_GCT_chr11:661 15591-66115672 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TGCTAATCCATTGTGCTTTGCACGCGTGGGTTC GAATCCCATCCTCGTCG
203	Ser_GCT_chr6:2856 5117-28565198 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTC GAATCCCATCCTCGTCG
204	Ser_GCT_chr6:2818 0815-28180896 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TGCTAATCCATTGTGCTCTGCACACGTGGGTTC GAATCCCATCCTCGTCG
205	Ser_GCT_chr6:2630 5718-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGG ACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGT TCGAATCCCATCCTCGTCG
206	Ser_TGA_chr10:695 24261-69524342 (+)	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT TGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCG AACCTGCTCGCTGCG
207	Ser_TGA_chr6:2751 3468-27513549 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT TGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTTCG AATCCTGCCGACTACG
208	Ser_TGA_chr6:2631 2824-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT TGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCG AATCCTGCCGACTACG
209	Ser_TGA_chr6:2747	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT

	3607-27473688 (-)	TGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGTCGGCTACG
210	Thr_AGT_chr17:80 90478-8090551 (+)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAG CGGTGCCT
211	Thr_AGT_chr6:265 33145-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAG CGGGGCCT
212	Thr_AGT_chr6:286 93795-28693868 (+)	GGCTCCGTAGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGACTCCCAG CGGGGCCT
213	Thr_AGT_chr6:276 94473-27694546 (+)	GGCTTCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAG CGAGGCCT
214	Thr_AGT_chr17:80 42770-8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAG CGGTGCCT
215	Thr_AGT_chr6:271 30050-27130123 (+)	GGCCCTGTGGCTTAGCTGGTCAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAG CGGGGCCT
216	Thr_CGT_chr6:2845 6770-28456843 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTC TCGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGACTCCCAG TGGGGCCT
217	Thr_CGT_chr16:143 79750-14379821 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTC GTAAACCGAAGATCACGGGTTTCGAACCCCGTCC GTGCCT
218	Thr_CGT_chr6:2861 5984-28616057 (-)	GGCTCTGTGGCTTAGTTGGCTAAAGCGCCTGTC TCGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCAG CGGGGCCT
219	Thr_CGT_chr17:298 77093-29877164 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTC GTAAACCGAAGATCGCGGGTTTCGAACCCCGTCC GTGCCT
220	Thr_CGT_chr6:2758 6135-27586208 (+)	GGCCCTGTAGCTCAGCGGTTGGAGCGCTGGTCT CGTAAACCTAGGGGTCGTGAGTTCAAATCTCAC

		CAGGGCCT
221	Thr_TGT_chr6:2844 2329-28442402 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTC TTGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCAATCCCAG TAGAGCCT
222	Thr_TGT_chr1:2226 38347-222638419 (+)	GGCTCCATAGCTCAGTGGTTAGAGCACTGGTCT TGTAACCAGGGGTCGCGAGTTCGATCCTCGCT GGGGCCT
223	Thr_TGT_chr14:210 81949-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGCTGGTCT TGTAACCAGGGGTCGCGAGTTCAATTCTCGCT GGGGCCT
224	Thr_TGT_chr14:210 99319-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCT TGTAACCAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCT GGGGCCT
225	Thr_TGT_chr14:211 49849-21149921 (+)	GGCCTATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCT TGTAACCAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCT GGGGCCT
226	Thr_TGT_chr5:1806 18687-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCT TGTAACCAGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCTG GGGCCT
227	Trp_CCA_chr17:81 24187-8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGGTCTGACTC CAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCG GGGTCA
228	Trp_CCA_chr17:19 411494-19411565 (+)	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGGTCTGACTC CAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAGTCACGTCG GGGTCA
229	Trp_CCA_chr6:263 19330-26319401 (-)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGGTCTGACTC CAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCG GGGTCA
230	Trp_CCA_chr12:98 898030-98898101 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGGTCTGACTC CAGATCAGAAGGCTGCGTGTTTCAATCACGTCG GGGTCA
231	Trp_CCA_chr7:990 67307-99067378 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGGTCTGACTC CAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCG GGGTCA

232	Tyr_ATA_chr2:219 110549-219110641 (+)	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGCAGAGGACT ATAGCTACTTCCTCAGTAGGAGACGTCCTTAGG TTGCTGGTTCGATTCCAGCTTGAAGGA
233	Tyr_GTA_chr6:265 69086-26569176 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGTTGGCTGTGTCCTTAGACATCCTTAGGTC GCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
234	Tyr_GTA_chr2:272 73650-27273738 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGTGGATAGGGCGTGGCAATCCTTAGGTCGC TGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
235	Tyr_GTA_chr6:265 77332-26577420 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGGCTCATTAAGCAAGGTATCCTTAGGTCGC TGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
236	Tyr_GTA_chr14:21 125623-21125716 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGATTGTATAGACATTTGCGGACATCCTTAG GTCGCTGGTTCGATTCCAGCTCGAAGGA
237	Tyr_GTA_chr8:670 25602-67025694 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGCTACTTCCTCAGCAGGAGACATCCTTAGG TCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
238	Tyr_GTA_chr8:670 26223-67026311 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGGCGCGCGCCCGTGGCCATCCTTAGGTCGC TGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
239	Tyr_GTA_chr14:21 121258-21121351 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGCCTGTAGAAACATTTGTGGACATCCTTAG GTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
240	Tyr_GTA_chr14:21 131351-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGATTGTACAGACATTTGCGGACATCCTTAG GTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
241	Tyr_GTA_chr14:21 151432-21151520 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGTACTTAATGTGTGGTCATCCTTAGGTCGC TGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
242	Tyr_GTA_chr6:265 95102-26595190 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGGGGTTTGAATGTGGTCATCCTTAGGTCGC TGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
243	Tyr_GTA_chr14:21	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT

	128117-21128210 (-)	GTAGACTGCGGAAACGTTTGTGGACATCCTTAG GTCGCTGGTTCAATTCCGGCTCGAAGGA
244	Tyr_GTA_chr6:265 75798-26575887 (+)	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGGTTTCATTAATAAGGCATCCTTAGGTCG CTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
245	Tyr_GTA_chr8:666 09532-66609619 (-)	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGGTGCACGCCCGTGGCCATTCTTAGGTGCT GGTTTGATTCCGACTTGGAGAG
246	Val_AAC_chr3:169 490018-169490090 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTA ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC GGAAACA
247	Val_AAC_chr5:180 615416-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCACGTTTCGCCT AACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CGGAAACA
248	Val_AAC_chr6:276 18707-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTA ACACGCGAAAGGTCCCTGGATCAAACCAGGC GGAAACA
249	Val_AAC_chr6:276 48885-27648957 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTA ACACGCGAAAGGTCCGCGGTTCGAAACCGGGC GGAAACA
250	Val_AAC_chr6:272 03288-27203360 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTGCCTA ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC AGAAACA
251	Val_AAC_chr6:287 03206-28703277 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGTATGCTTA ACATTCATGAGGCTCTGGGTTTCGATCCCCAGCA CTTCCA
252	Val_CAC_chr1:161 369490-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC GGAAACA
253	Val_CAC_chr6:272 48049-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC AGAAGCA
254	Val_CAC_chr19:47 24647-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGATCCCCGGGCG

		GAAACA
255	Val_CAC_chr1:149 298555-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACTGGGC GGAAACA
256	Val_CAC_chr1:149 684088-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGTAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CGGAAACA
257	Val_CAC_chr6:271 73867-27173939 (-)	GTTTCCGTAGTGGAGTGGTTATCACGTTTCGCCT CACACGCGAAAGGTCCCCGGTTTGAAACCAGG CGGAAACA
258	Val_TAC_chr11:593 18102-59318174 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCTTT ACACGCAGAAGGTCCTGGGTTTCGAGCCCCAGTG GAACCA
259	Val_TAC_chr11:593 18460-59318532 (-)	GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCACGTCTGCTTT ACACGCAGAAGGTCCTGGGTTTCGAGCCCCAGTG GAACCA
260	Val_TAC_chr10:589 5674-5895746 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACATCTGCTTT ACACGCAGAAGGTCCTGGGTTCAAGCCCCAGTG GAACCA
261	Val_TAC_chr6:2725 8405-27258477 (+)	GTTTCCGTGGTGTAGTGGTTATCACATTCGCCTT ACACGCGAAAGGTCCTCGGGTCGAAACCGAGC GGAAACA
262	iMet_CAT_chr1:153 643726-153643797 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCC CATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCC TCTGCTA
263	iMet_CAT_chr6:277 45664-27745735 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCC CATAACCCAGAGGTCGATGGATCTAAACCATCC TCTGCTA
264	Glu_TTC_chr1:1686 1773-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCT TTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCGCGGTC AGGGAAT
265	Gly_CCC_chr1:170 04765-17004836 (-)	GCGTTGGTGGTTTGTAGTGGTAGAATTCTCGCCTC CCATGCGGGAGACCCGGGTTCAATTCCCGGCCA CTGCAC

266	Gly_CCC_chr1:170 53779-17053850 (+)	GGCCTTGGTGGTGCAGTGGTAGAATTCTCGCCT CCCACGTGGGAGACCCGGGTTCAATCCCGGCC AATGCA
267	Glu_TTC_chr1:1719 9077-17199149 (+)	GTCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGC TTTACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGC CAGGGAA
268	Asn_GTT_chr1:172 16171-17216245 (+)	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGG CTGTTAACC GAAAGATTGGTGGTTCGAGCCCAC CCAGGGACG
269	Arg_TCT_chr1:9431 3128-94313213 (+)	TGGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGAC TTCTAGAGGCTGAAGGCATTCAAAGGTTCCGGG TTCGAGTCCCGGCGGAGTCG
270	Lys_CTT_chr1:1453 95521-145395594 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACT CTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTTCGAGCCCCACG TTGGGCGC
271	His_GTG_chr1:1453 96880-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTT GTGGCCGCAGCAACCTCGGTTCGAATCCGAGTC ACGGCAG
272	Gly_TCC_chr1:1453 97863-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCT TCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGCC AACGCAG
273	Glu_CTC_chr1:1453 99232-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCT CTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGTC AGGGAAA
274	Gln_CTG_chr1:145 963303-145963375 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGAC TCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCGAGTCTCGGT GGAACCT
275	Asn_GTT_chr1:148 000804-148000878 (+)	TGTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCGCGTTCGG CTGTTAACC GAAAAGTTGGTGGTTCGAGCCCAC CCAGGAACG
276	Asn_GTT_chr1:148 248114-148248188 (+)	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGG CTGTTAACC GAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCAC CCAGGGACG
277	Asn_GTT_chr1:148	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCATTTCGGC

	598313-148598387 (-)	TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACC CAGGGACGC
278	Asn_GTT_chr1:149 230569-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCATC CAGGGACGC
279	Val_CAC_chr1:149 294665-149294736 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTC ACACGCGGGACACCCGGGTTCAATTCCCGGTCA AGGCAA
280	Val_CAC_chr1:149 298554-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACTGGGC GGAAACAG
281	Gly_CCC_chr1:149 680209-149680280 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTC CCACGCGGGAGACCCGGGTTTAATTCCCGGTCA AGATAA
282	Val_CAC_chr1:149 684087-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGTAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CGGAAACAT
283	Met_CAT_chr1:153 643725-153643797 (+)	TAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGC CCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATC CTCTGCTA
284	Val_CAC_chr1:161 369489-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC GGAAACAA
285	Asp_GTC_chr1:161 410614-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGAC GGGGAGG
286	Gly_GCC_chr1:161 413093-161413164 (+)	TGCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT GCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCCGGCC CATGCA
287	Glu_CTC_chr1:1614 17017-161417089 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCCGGCGCT CTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCCGGTC AGGGAAG
288	Asp_GTC_chr1:161 492934-161493006	ATCCTTGTTACTATAGTGGTGAGTATCTCTGCCT GTCATGCGTGAGAGAGGGGGTTCGATTCCCCGAC

	(+)	GGGGAG
289	Gly_GCC_chr1:161 493636-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTG CCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCA ATGCAC
290	Leu_CAG_chr1:161 500131-161500214 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGT TCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTC GAATCCCACCTCCTGACAA
291	Gly_TCC_chr1:1615 00902-161500974 (+)	CGCGTTGGTGGTATAGTGGTGGAGCATAGCTGCC TTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTCGATTCCCGGC CAACGCA
292	Asn_GTT_chr1:161 510030-161510104 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGG CTGTAAACCGAAAGGTTGGTGGTTCGATCCCAC CCAGGGACG
293	Glu_TTC_chr1:1615 82507-161582579 (+)	CGCGTTGGTGGTGTAGTGGTGGAGCACAGCTGCC TTTCAAGCAGTTAACGCGGGTTCGATTCCCGGG TAACGAA
294	Pro_CGG_chr1:167 683961-167684033 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT CGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGG ACGAGCCC
295	Pro_AGG_chr1:167 684724-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTA GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCCT
296	Lys_TTT_chr1:2044 75654-204475727 (+)	CGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGAC TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTG TTCGGGCG
297	Lys_TTT_chr1:2044 76157-204476230 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGT TCGGGCGT
298	Leu_CAA_chr1:249 168053-249168159 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAG ACTCAAGGTAAGCACCTTGCCCTGCGGGCTTTCT GGTCTCCGGATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCA CTTCTGACA
299	Glu_CTC_chr1:2491 68446-249168518	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGC TCTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGT

	(+)	CAGGAAA
300	Tyr_GTA_chr2:272 73649-27273738 (+)	GCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGAC TGTAGTGGATAGGGCGTGGCAATCCTTAGGTCG CTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
301	Ala_AGC_chr2:272 74081-27274154 (+)	CGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCT TAGCATGCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCG CATCCTCCA
302	Ile_TAT_chr2:4303 7675-43037768 (+)	AGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTA CTTATACAGCAGTACATGCAGAGCAATGCCGAG GTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
303	Gly_CCC_chr2:704 76122-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTC CCATTCTTGCGACCCGGGTTTCGATTCCCGGGCG GCGCAT
304	Glu_TTC_chr2:1310 94700-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTT TCACCAGGTGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTAT GGGAAC
305	Ala_CGC_chr2:157 257280-157257352 (+)	GGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGCGCTT CGCATGTGTGAGGTCCCGGGTTC AATCCCCGGC ATCTCCA
306	Gly_GCC_chr2:157 257658-157257729 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTG CCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCCA ATGCAA
307	Arg_ACG_chr3:457 30490-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACT ACGGATCAGAAGATTCTAGGTTTCGACTCCTGGC TGGCTCGC
308	Val_AAC_chr3:169 490017-169490090 (+)	GGTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTTCGCT AACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CGGAAACA
309	Val_AAC_chr5:180 596609-180596682 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTTCGCT AACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CGGAAACA
310	Leu_AAG_chr5:180 614700-180614782 (+)	AGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGT CGAATCCCACCGCTGCCA

311	Val_AAC_chr5:180 615415-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCACGTTTCGCCT AACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CGGAAACAT
312	Pro_TGG_chr5:1806 15853-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTT GGGTGCGAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCCA
313	Thr_TGT_chr5:1806 18686-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCT TGTAACCAGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCTG GGGCCTG
314	Ala_TGC_chr5:1806 33867-180633939 (+)	TGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTT TGCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGGC ATCTCCA
315	Lys_CTT_chr5:1806 34754-180634827 (+)	CGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGAC TCTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCAC GTTGGGCG
316	Val_AAC_chr5:180 645269-180645342 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTA ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC GGAAACAA
317	Lys_CTT_chr5:1806 48978-180649051 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACT CTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACG TTGGGCGT
318	Val_CAC_chr5:180 649394-180649467 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC GGAAACAC
319	Met_CAT_chr6:262 86753-26286825 (+)	CAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGC CCATAACCCAGAGGTTCGATGGATCGAAACCATC CTCTGCTA
320	Ser_GCT_chr6:2630 5717-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGG ACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGT TCGAATCCCATCCTCGTCGC
321	Gln_TTG_chr6:2631 1423-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT TTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCTG
322	Gln_TTG_chr6:2631	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT

	1974-26312046 (-)	TTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCTA
323	Ser_TGA_chr6:2631 2823-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT TGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGCCGACTACGG
324	Met_CAT_chr6:263 13351-26313423 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCC CATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCC TCTGCTAT
325	Arg_TCG_chr6:263 23045-26323118 (+)	GGACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGAC TTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAATCCCTC CGTGGTTA
326	Ser_AGA_chr6:263 27816-26327898 (+)	TGTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TAGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTC GAATCCTGCCGACTACG
327	Met_CAT_chr6:263 30528-26330600 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCC CATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCC TCTGCTAG
328	Leu_CAG_chr6:265 21435-26521518 (+)	CGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGC GTTCAGGTCGCAGTCTCCCTGGAGGCGTGGGT TCGAATCCCACTCCTGACA
329	Thr_AGT_chr6:265 33144-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAG CGGGGCCTG
330	Arg_ACG_chr6:265 37725-26537798 (+)	AGGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGA CTACGGATCAGAAGATTCCAGGTTCGACTCCTG GCTGGCTCG
331	Val_CAC_chr6:265 38281-26538354 (+)	GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTGCCT CACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CGGAAACA
332	Ala_CGC_chr6:265 53730-26553802 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTT CGCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCGGC ATCTCCA
333	Ile_AAT_chr6:2655 4349-26554423 (+)	TGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTG CTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCG

		TACGGGCCA
334	Pro_AGG_chr6:265 55497-26555569 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT AGGGTGCAGAGAGGTCCCAGGTTCAAATCCCGG ACGAGCCC
335	Lys_CTT_chr6:2655 6773-26556846 (+)	AGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGA CTCTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTTCGAGCCCCA CGTTGGGCG
336	Tyr_GTA_chr6:265 69085-26569176 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGAC TGTAGTTGGCTGTGTCCTTAGACATCCTTAGGTC GCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
337	Ala_AGC_chr6:265 72091-26572164 (-)	GGGAATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTT AGCATGCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCGC ATTCTCCAG
338	Met_CAT_chr6:267 66443-26766516 (+)	CGCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCGCGTCAGTC TCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCTCAG AGAGGGCA
339	Ile_TAT_chr6:2698 8124-26988218 (+)	TGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTA CTTATATGGCAGTATGTGTGCGAGTGATGCCGA GGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
340	His_GTG_chr6:2712 5905-27125977 (+)	TGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGT TGTGGCCGCAGCAACCTCGGTTTTCGAATCCGAGT CACGGCA
341	Ile_AAT_chr6:2714 4993-27145067 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGC TAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCGT ACGGGCCAC
342	Val_AAC_chr6:272 03287-27203360 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTGCCT AACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGG CAGAAACA
343	Val_CAC_chr6:272 48048-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCGGGC AGAAGCAA
344	Asp_GTC_chr6:274 47452-27447524 (+)	TTCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGAC GGGGAG

345	Ser_TGA_chr6:2747 3606-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT TGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGTCGGCTACGG
346	Gln_CTG_chr6:274 87307-27487379 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGAC TCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGT GGAACCT
347	Asp_GTC_chr6:275 51235-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGTCCCCGTCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCCGAC GGGGAGA
348	Val_AAC_chr6:276 18706-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTA ACACGCGAAAGGTCCCTGGATCAAACCAGGC GGAAACAA
349	Ile_AAT_chr6:2765 5966-27656040 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTG CTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCG TACTGGCCA
350	Gln_CTG_chr6:277 59134-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCCA
351	Gln_TTG_chr6:2776 3639-27763711 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT TTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCTT
352	Ala_AGC_chr6:285 74932-28575004 (+)	TGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTT AGCATGTACGAGGTCCCGGGTTC AATCCCCGGC ACCTCCA
353	Ala_AGC_chr6:286 26013-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTA GCATGCATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCCAGCA TCTCCAG
354	Ala_CGC_chr6:286 97091-28697163 (+)	AGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTT CGCATGTACGAGGCCCGGGTTCGACCCCCGGC TCCTCCA
355	Ala_AGC_chr6:288 06220-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTA GCATGCACGAGGCCCGGGTTC AATCCCCGGCA CCTCCAT
356	Ala_AGC_chr6:288	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGCTTA

	31461-28831533 (-)	GCATGCACGAGGCCCGGGTTCAATCCCCGGCA CCTCCAG
357	Leu_CAA_chr6:288 63999-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGA CTCAAGCTAAGCTTCCTCCGCGGTGGGGATTCT GGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TTCTGACAC
358	Leu_CAA_chr6:289 08829-28908934 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAG ACTCAAGCTTGGCTTCCTCGTGTGAGGATTCT GGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TTCTGACA
359	Gln_CTG_chr6:289 09377-28909449 (-)	GGTTCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GAACCTT
360	Leu_AAG_chr6:289 11398-28911480 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGA TTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTC GAATCCCACCGCTGCCAG
361	Met_CAT_chr6:289 12351-28912424 (+)	TGCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTC TCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAACCTCAG AGGGGGCA
362	Lys_TTT_chr6:2891 8805-28918878 (+)	AGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGA CTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCT GTTCGGGCG
363	Met_CAT_chr6:289 21041-28921114 (-)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCAGTCT CATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAACCTCAGA GGGGGCAG
364	Glu_CTC_chr6:2894 9975-28950047 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGC TCTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCCGGT CAGGGAA
365	Leu_TAA_chr6:144 537683-144537766 (+)	CACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGA CTTAAGATCCAATGGACATATGTCCGCGTGGGT TCGAACCCCACTCCTGGTA
366	Pro_AGG_chr7:128 423503-128423575 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT AGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGG ACGAGCCC

367	Arg_CCT_chr7:139 025445-139025518 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCC TCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTTCGAGTCCCAT CTGGGGTG
368	Cys_GCA_chr7:149 388271-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCCC
369	Tyr_GTA_chr8:670 25601-67025694 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGAC TGTAGCTACTTCCTCAGCAGGAGACATCCTTAG GTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
370	Tyr_GTA_chr8:670 26222-67026311 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGAC TGTAGGCGCGCGCCCGTGGCCATCCTTAGGTCG CTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
371	Ala_AGC_chr8:670 26423-67026496 (+)	TGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCT TAGCATGCGAGAGGTAGCGGGATCGATGCCCG CATCCTCCA
372	Ser_AGA_chr8:962 81884-96281966 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT AGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCG AATCCTGCCGACTACGG
373	Met_CAT_chr8:124 169469-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCGCGTCAGTCT CATAATCTGAAGGTCGTGAGTTCGATCCTCACA CGGGGCAC
374	Arg_TCT_chr9:1311 02354-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACT TCTAGCTGAGCCTAGTGTGGTCATTCAAAGGTT GTGGGTTTCGAGTCCCACCAGAGTCGA
375	Asn_GTT_chr10:22 518437-22518511 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACC CAGGGACGC
376	Ser_TGA_chr10:695 24260-69524342 (+)	GGCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGA CTTGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTT CGAACCTGCTCGCTGCG
377	Val_TAC_chr11:593 18101-59318174 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCTTT ACACGCAGAAGGTCCTGGGTTTCGAGCCCCAGTG GAACCAT
378	Val_TAC_chr11:593	GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCACGTCTGCTTT

	18459-59318532 (-)	ACACGCAGAAGGTCCTGGGTTTCGAGCCCCAGTG GAACCAC
379	Arg_TCT_chr11:593 18766-59318852 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGAC TTCTAGATAGTTAGAGAAATTCAAAGGTTGTGG GTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
380	Leu_TAA_chr11:59 319227-59319310 (+)	TACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGAC TTAAGATCCAATGGATTCATATCCGCGTGGGTT CGAACCCCACTTCTGGTA
381	Lys_TTT_chr11:593 23901-59323974 (+)	GGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGA CTTTTAATCTGAGGGTCCGGGGTTCAAGTCCCT GTTCGGGCG
382	Phe_GAA_chr11:59 324969-59325042 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACT GAAGATCTAAAGGTCCCTGGTTCGATCCCGGGT TTCGGCAG
383	Lys_TTT_chr11:593 27807-59327880 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACT TTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGT TCGGGCGG
384	Phe_GAA_chr11:59 333852-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACT GAAGATCTAAAGGTCCCTGGTTCATCCCGGGT TTCGGCAG
385	Ser_GCT_chr11:661 15590-66115672 (+)	GGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGA CTGCTAATCCATTGTGCTTTGCACGCGTGGGTTT GAATCCCATCCTCGTCG
386	Pro_TGG_chr11:759 46868-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGGTTT GGGTCCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGAC GAGCCCC
387	Ser_CGA_chr12:565 84147-56584229 (+)	AGTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGAC TCGAAATCCAATGGGGTTTCCCCGCACAGGTTT GAATCCTGTTCGTGACG
388	Asp_GTC_chr12:98 897280-98897352 (+)	CTCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTATCCCCGCCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTCAATCCCCGAC GGGGAG
389	Trp_CCA_chr12:98 898029-98898101	GGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACT CCAGATCAGAAGGCTGCGTGTTTCAATCACGTC

	(+)	GGGGTCA
390	Ala_TGC_chr12:125 406300-125406372 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTT GCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGGCA TCTCCAT
391	Phe_GAA_chr12:12 5412388-125412461 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACT GAAGATCTAAAGGTCCCTGGTTCGATCCCCGGT TTCGGCAC
392	Ala_TGC_chr12:125 424511-125424583 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTT TGCACGTATGAGGCCCGGGTTC AATCCCCGGC ATCTCCA
393	Asn_GTT_chr13:31 248100-31248174 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGC TGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCACC CAGGGACGG
394	Glu_TTC_chr13:454 92061-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTT TTCACCCAGGCGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTG TGGGAAC
395	Thr_TGT_chr14:210 81948-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGCTGGTCT TGTA AACAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCT GGGGCCTG
396	Leu_TAG_chr14:21 093528-21093610 (+)	TGGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGA TTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGTTC GAATCCCACCACTGCCA
397	Thr_TGT_chr14:210 99318-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCT TGTA AACAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGCT GGGGCCTC
398	Pro_TGG_chr14:211 01164-21101236 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGCTTT GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTC AATCCCCGGA CGAGCCC
399	Tyr_GTA_chr14:21 131350-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACT GTAGATTGTACAGACATTTGCGGACATCCTTAG GTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGAA
400	Thr_TGT_chr14:211 49848-21149921 (+)	AGGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTC TTGTA AACAGGGGTCGCGAGTTCAAATCTCGC TGGGGCCT

401	Tyr_GTA_chr14:21 151431-21151520 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGAC TGTAGTACTTAATGTGTGGTCATCCTTAGGTCG CTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
402	Pro_TGG_chr14:211 52174-21152246 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTT GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCC
403	Lys_CTT_chr14:587 06612-58706685 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACT CTTAATCCCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACG TTGGGCGC
404	Ile_AAT_chr14:102 783428-102783502 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTG CTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCCCCG TACGGGCCA
405	Glu_TTC_chr15:263 27380-26327452 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCTGGTT TTCACCCAGGCGGCCCGGGTTCGACTCCCGGTG TGGGAAT
406	Ser_GCT_chr15:408 86022-40886104 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAC TGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGTTC GAATCCCATCCTCGTCGA
407	His_GTG_chr15:454 90803-45490875 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTT GTGGCCGCAGCAACCTCGGTTCGAATCCGAGTC ACGGCAT
408	His_GTG_chr15:454 93348-45493420 (+)	CGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGT TGTGGCCGCAGCAACCTCGGTTCGAATCCGAGT CACGGCA
409	Gln_CTG_chr15:66 161399-66161471 (-)	GGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACT CTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GAACCTG
410	Lys_CTT_chr15:791 52903-79152976 (+)	TGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGAC TCTTAATCCCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCAC GTTGGGCG
411	Arg_TCG_chr15:89 878303-89878376 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGAC TTCGGATCAGAAGATTGCAGGTTCGAGTCCTGC CGCGGTCG
412	Gly_CCC_chr16:68	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTC

	6735-686806 (-)	CCATTCTTGCACCCGGGTTTCGATTCCCGGGCG GCGCAC
413	Arg_CCG_chr16:32 00674-3200747 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGAT TCCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTT CGTGGTCG
414	Arg_CCT_chr16:32 02900-3202973 (+)	CGCCCCGGTGGCCTAATGGATAAAGGCATTGGCC TCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCAC CCGGGGTA
415	Lys_CTT_chr16:320 7405-3207478 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACC CTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCCCCACG TTGGGCGT
416	Thr_CGT_chr16:143 79749-14379821 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTC TCGTAAACCGAAGATCACGGGTTCGAACCCCGT CCGTGCCT
417	Leu_TAG_chr16:22 207031-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGAT TTAGGCTCCAGTCATTTTCGATGGCGTGGGTTCG AATCCCACCGCTGCCAC
418	Leu_AAG_chr16:22 308460-22308542 (+)	GGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGGT CGAATCCCACCGCTGCCA
419	Leu_CAG_chr16:57 333862-57333945 (+)	AGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGC GTTCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGT TCGAATCCCATTCTGACA
420	Leu_CAG_chr16:57 334391-57334474 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGT TCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTC GAATCCCATTCTGACAG
421	Met_CAT_chr16:87 417627-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCGTCAGTCT CATAATCTGAAGGTCGTGAGTTCGAGCCTCACA CGGGGCAG
422	Leu_TAG_chr17:80 23631-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGA TTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGAGGCGTGGGTTC GAATCCCACCGCTGCCAG
423	Arg_TCT_chr17:802 4242-8024330 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGAC TTCTAGTGACGAATAGAGCAATTCAAAGGTTGT

		GGGTTCGAATCCCACCAGAGTCG
424	Gly_GCC_chr17:80 29063-8029134 (+)	CGCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT GCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCC AATGCA
425	Ser_CGA_chr17:804 2198-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACT CGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTCG AATCCTGCTCACAGCGT
426	Thr_AGT_chr17:80 42769-8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAG CGGTGCCTG
427	Trp_CCA_chr17:80 89675-8089747 (+)	CGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACT CCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTC GGGGTCA
428	Ser_GCT_chr17:809 0183-8090265 (+)	AGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGA CTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGTGGGT CGAATCCCATCCTCGTCG
429	Thr_AGT_chr17:80 90477-8090551 (+)	CGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGT CTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCA GCGGTGCCT
430	Trp_CCA_chr17:81 24186-8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTC CAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCACGTCG GGGTCAA
431	Gly_TCC_chr17:812 4865-8124937 (+)	AGCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCATAGCTGCC TTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTCGATTCCCGGC CAACGCA
432	Asp_GTC_chr17:81 25555-8125627 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCT GTCACGCGGGAGACCGGGGTTCGATTCCCCGAC GGGGAGA
433	Pro_CGG_chr17:81 26150-8126222 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTC GGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCGGA CGAGCCCT
434	Thr_AGT_chr17:81 29552-8129626 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTC TAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATCCCAG CGGTGCCTT

435	Ser_AGA_chr17:81 29927-8130009 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACT AGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGGTTTCG AATCCTGCCGACTACGT
436	Trp_CCA_chr17:19 411493-19411565 (+)	TGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGTCTGACT CCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTC AAGTCACGTC GGGGTCA
437	Thr_CGT_chr17:298 77092-29877164 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTC TCGTAAACCGAAGATCGCGGGTTCGAACCCCGT CCGTGCCT
438	Cys_GCA_chr17:37 023897-37023969 (+)	AGGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACT GCAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGT GCCCCCT
439	Cys_GCA_chr17:37 025544-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCTGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCTC
440	Cys_GCA_chr17:37 309986-37310058 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTG CAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCCGGGTG CCCCCTC
441	Gln_TTG_chr17:472 69889-47269961 (+)	AGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGAC TTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTCGGT GGGACCT
442	Arg_CCG_chr17:66 016012-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATCAGCCT CCGGAGCTGGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCATC TGGGTCGC
443	Arg_CCT_chr17:73 030000-73030073 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCC TCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCAC CTGGGGTA
444	Arg_CCT_chr17:73 030525-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCT CCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCCCACC TGGGGTGT
445	Arg_TCG_chr17:73 031207-73031280 (+)	AGACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGAC TTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCCCTT CGTGGTCG
446	Asn_GTT_chr19:13	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGG

	83561-1383635 (+)	CTGTTAACCGAAAGGTTGGTGGTTCGAGCCCAC CCAGGGACG
447	Gly_TCC_chr19:472 4081-4724153 (+)	GGCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGCTGCC TTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCCGGC CAACGCA
448	Val_CAC_chr19:47 24646-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTCGCCTC ACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGATCCCGGGCG GAAACAG
449	Thr_AGT_chr19:33 667962-33668036 (+)	TGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGT CTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTTCGAATCCCA GCGGTGCCT
450	Ile_TAT_chr19:399 02807-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTAC TTATATGACAGTGCAGCGGAGCAATGCCGAG GTTGTGAGTTCGATCCTCACCTGGAGCAC
451	Gly_GCC_chr21:18 827106-18827177 (-)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTG CCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGGCC ATGCAG

Не встречающаяся в природе модификация

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, могут содержать не встречающуюся в природе модификацию, например, модификацию, описанную в любой из таблиц 10-14. Не встречающуюся в природе модификацию можно выполнить в соответствии со способами, известными в данной области техники. В данной области техники известны способы получения не встречающихся в природе модификаций; например, несколько способов представлены в примерах, описанных в данном документе.

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

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

который не содержит такую модификацию в природе. В одном варианте осуществления не встречающаяся в природе модификация находится на нуклеотиде в положении в пределах домена, линкера или плеча, которое не имеет такую модификацию в природе.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 10, или их комбинацию.

Таблица 10. Иллюстративные не встречающиеся в природе модификации

Модификация
7-дезааденозин
N1-метиладенозин
N6,N6-(диметил)аденин
N6-цис-гидроксиизопентениладенозин
тиоаденозин
2-(амино)аденин
2-(аминопропил)аденин
2-(метилтио)-N6-(изопентенил)аденин
2-(алкил)аденин
2-(аминоалкил)аденин
2-(аминопропил)аденин
2-(галоген)аденин
2-(пропил)аденин
2'-азидо-2'-дезоксияденозин
2'-дезоксид-2'-альфа-аминоаденозин
2'-дезоксид-2'-альфа-азидоаденозин
6-(алкил)аденин
6-(метил)аденин
6-(алкил)аденин
6-(метил)аденин
7-(деза)аденин
8-(алкенил)аденин
8-(алкинил)аденин
8-(амино)аденин
8-(тиоалкил)аденин
8-(алкенил)аденин
8-(алкил)аденин
8-(алкинил)аденин
8-(амино)аденин
8-(галоген)аденин

Модификация
8-(гидроксил)аденин
8-(тиоалкил)аденин
8-(тиол)аденин
8-азидоаденозин
азааденин
дезааденин
N6-(метил)аденин
N6-(изопентил)аденин
7-деза-8-азааденозин
7-метиладенин
1-дезааденозин
2'-фтор-N6-Bz-дезоксияденозин
2'-OMe-2-аминоаденозин
2'-O-метил-N6-Bz-дезоксияденозин
2'-альфа-этиниладенозин
2-аминоаденин
2-аминоаденозин
2-аминоаденозин
2'-альфа-трифторметиладенозин
2-азидоаденозин
2'-бета-этиниладенозин
2-бромаденозин
2'-бета-трифторметиладенозин
2-хлораденозин
2'-дезоксид-2',2'-дифтораденозин
2'-дезоксид-2'-альфа-меркаптоаденозин
2'-дезоксид-2'-альфа-тиометоксиаденозин
2'-дезоксид-2'-бета-аминоаденозин
2'-дезоксид-2'-бета-азидоаденозин
2'-дезоксид-2'-бета-бромаденозин
2'-дезоксид-2'-бета-хлораденозин

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

Модификация
псевдоизоцитидин
пирролоцитидин
альфа-тиоцитидин
2-(тио)цитозин
2'-амино-2'-дезоксидезоксицитозин
2'-азидо-2'-дезоксидезоксицитозин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-аминоцитидин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-азидоцитидин
3-(деаза)-5-(аза)цитозин
3-(метил)цитозин
3-(алкил)цитозин
3-(деаза)-5-(аза)цитозин
3-(метил)цитидин
4,2'-О-диметилцитидин
5-(галоген)цитозин
5-(метил)цитозин
5-(пропинил)цитозин
5-(трифторметил)цитозин
5-(алкил)цитозин
5-(алкинил)цитозин
5-(галоген)цитозин
5-(пропинил)цитозин
5-(трифторметил)цитозин
5-бромцитидин
5-йодцитидин
5-пропинилцитозин
6-(азо)цитозин
6-азацитидин
азацитозин
деазацитозин
N4-(ацетил)цитозин
1-метил-1-дезапсевдоизоцитидин

Модификация
1-метилпсевдоизоцитидин
2-метокси-5-метилцитидин
2-метоксицитидин
2-тио-5-метилцитидин
4-метокси-1-метилпсевдоизоцитидин
4-метоксипсевдоизоцитидин
4-тио-1-метил-1-деза-псевдоизоцитидин
4-тио-1-метилпсевдоизоцитидин
4-тиопсевдоизоцитидин
5-азазебуларин
5-метилзебуларин
пирролопсевдоизоцитидин
зебуларин
(Е)-5-(2-бром-винил)цитидин
2,2'-ангидроцитидин
2'-фтор-N4-Bz-цитидин
2'-фтор-N4-ацетилцитидин
2'-О-метил-N4-ацетилцитидин
2'-О-метил-N4-Bz-цитидин
2'-а-этинилцитидин
2'-а-трифторметилцитидин
2'-b-этинилцитидин
2'-b-трифторметилцитидин
2'-дезоксиди-2',2'-дифторцитидин
2'-дезоксиди-2'-альфа-меркаптоцитидин
2'-дезоксиди-2'-альфа-тиометоксицитидин
2'-дезоксиди-2'-бета-аминоцитидин
2'-дезоксиди-2'-бета-азидоцитидин
2'-дезоксиди-2'-бета-бромцитидин
2'-дезоксиди-2'-бета-хлорцитидин
2'-дезоксиди-2'-бета-фторцитидин

Модификация
2'-дезоксиди-2'-бета-йодцитидин
2'-дезоксиди-2'-бета-меркаптоцитидин
2'-дезоксиди-2'-бета-тиометоксицитидин
ТР
2'-О-метил-5-(1-пропинил)цитидин
3'-этинилцитидин
4'-азидоцитидин
4'-карбоциклический цитидин
4'-этинилцитидин
5-(1-пропинил)ара-цитидин
5-(2-хлорфенил)-2-тиоцитидин
5-(4-аминофенил)-2-тиоцитидин
5-аминоаллилцитозин
5-цианоцитидин
5-этиниларацитидин
5-этинилцитидин
5'-гомоцитидин
5-метоксицитидин
5-трифторметилцитидин
N4-аминоцитидин
N4-бензоилцитидин
псевдоизоцитидин
6-тиогуанозин
7-дезагуанозин
8-оксогуанозин
N1-метилгуанозин
альфа-тиогуанозин
2-(пропил)гуанин
2-(алкил)гуанин
2'-амино-2'-дезоксигуанозин
2'-азидо-2'-дезоксигуанозин
2'-дезоксиди-2'-альфа-аминогуанозин

Модификация
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-азидогуанозин
6-(метил)гуанин
6-(алкил)гуанин
6-(метил)гуанин
6-метилгуанозин
7-(алкил)гуанин
7-(деаза)гуанин
7-(метил)гуанин
7-(алкил)гуанин
7-(деаза)гуанин
7-(метил)гуанин
8-(алкил)гуанин
8-(алкинил)гуанин
8-(галоген)гуанин
8-(тиоалкил)гуанин
8-(алкенил)гуанин
8-(алкил)гуанин
8-(алкинил)гуанин
8-(амино)гуанин
8-(галоген)гуанин
8-(гидроксил)гуанин
8-(тиоалкил)гуанин
8-(тиол)гуанин
азагуанин
деазагуанин
N-(метил)гуанин
N-(метил)гуанин
1-метил-6-тиогуанозин
6-метоксигуанозин
6-тио-7-деаза-8-азагуанозин
6-тио-7-деазагуанозин
6-тио-7-метилгуанозин

Модификация
7-деаза-8-азагуанозин
7-метил-8-оксогуанозин
N2,N2-диметил-6-тиогуанозин
N2-метил-6-тиогуанозин
1-Ме-гуанозин
2'-фтор-N2-изобутилгуанозин
2'-О-метил-N2-изобутилгуанозин
2'-альфа-этинилгуанозин
2'-альфа-трифторметилгуанозин
2'-бета-этинилгуанозин
2'-бета-трифторметилгуанозин
2'-дезоксидезокси-2',2'-дифторгуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-меркаптогуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-альфа-тионоксигуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-аминогуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-азидогуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-бромгуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-хлоргуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-фторгуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-йодгуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-меркаптогуанозин
2'-дезоксидезокси-2'-бета-тионоксигуанозин
4'-азидогуанозин
4'-карбоциклический гуанозин
4'-этинилгуанозин
5'-гомогуанозин
8-бромгуанозин
9-деазагуанозин
N2-изобутилгуанозин
7-метилюридин
аллиламинотимидин

Модификация
азатимидин
деазатимидин
дезокситимидин
5-пропинилурацил
альфа-тиоуридин
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-2-(тио)псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-2,4-(дитио)псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-4-(тио)псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-2(тио)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-2,4-(дитио)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-4-(тио)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)псевдоурацил
1-замещенный 2-(тио)псевдоурацил
1-замещенный 2,4-(дитио)псевдоурацил
1-замещенный 4-(тио)псевдоурацил
1-замещенный псевдоурацил
1-(аминоалкиламинокарбонилэтиленил)-2-(тио)псевдоурацил

Модификация
1-метил-3-(3-амино-3-карбоксыпропил)псевдоуридин
1-метил-3-(3-амино-3-карбоксыпропил)псевдоуридин
1-метил-псевдо-УТР
2-(тио)псевдоурацил
2'-дезоксиуридин
2'-фторуридин
2-(тио)урацил
2,4-(дитио)псевдоурацил
2'-метил-, 2'-амино-, 2'-азидо-, 2'-фтор-гуанозин
2'-амино-2'-дезоксиуридин
2'-азидо-2'-дезоксиуридин
2'-азидодезоксиуридин
2'-О-метилпсевдоуридин
2'-дезоксиуридин
2'-фторуридин
2'-дезоксидезоксиде-2'-альфа-аминоуридин ТР
2'-дезоксиде-2'-альфа-азидоуридин ТР
2-метилпсевдоуридин
3-(3-амино-3-карбоксыпропил)урацил
4-(тио)псевдоурацил
4-(тио)псевдоурацил
4-(тио)урацил
4-тиоурацил
5-(1,3-диазол-1-алкил)урацил
5-(2-аминопропил)урацил
5-(аминоалкил)урацил
5-(диметиламиноалкил)урацил
5-(гуанидинийалкил)урацил
5-(метоксикарбонилметил)-2-

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

Модификация
5-(метил)-2-(тио)псевдоурацил
5-(метил)-2,4-(дитио)псевдоурацил
5-(метил)-4-(тио)псевдоурацил
5-(метил)псевдоурацил
5-(метиламинометил)-2-(тио)урацил
5-(метиламинометил)-2,4-(дитио)урацил
5-(метиламинометил)-4-(тио)урацил
5-(пропинил)урацил
5-(трифторметил)урацил
5-аминоаллилуридин
5-бромуридин
5-йодуридин
5-урацил
6-(азо)урацил
6-(азо)урацил
6-азауридин
аллиламиноурацил
азаурацил
деазаурацил
N3-(метил)урацил
псевдоуридин-1-2-этановая кислота
псевдоурацил
4-тиопсевдоуридин
1-карбоксиметилпсевдоуридин
1-метил-1-дезапсевдоуридин
1-пропинилуридин
1-тауринометил-1-метилуридин
1-тауринометил-4-тиоуридин
1-тауринометилпсевдоуридин
2-метокси-4-тиопсевдоуридин
2-тио-1-метил-1-дезапсевдоуридин

Модификация
2-тио-1-метилпсевдоуридин
2-тио-5-азауридин
2-тиодигидропсевдоуридин
2-тиодигидроуридин
2-тиопсевдоуридин
4-метокси-2-тиопсевдоуридин
4-метоксипсевдоуридин
4-тио-1-метилпсевдоуридин
4-тиопсевдоуридин
5-азауридин
дигидропсевдоуридин
(±)1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(2R)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(2S)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(E)-5-(2-бромвинил)арауридин
(E)-5-(2-бромвинил)уридин
(Z)-5-(2-бромвинил)арауридин
(Z)-5-(2-бромвинил)уридин
1-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)псевдоуридин
1-(2,2-диэтоксиэтил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилбензил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилбензил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилфенил)псевдоуридин
1-(2-амино-2-карбоксиил)псевдоуридин
1-(2-амино-этил)псевдоуридин
1-(2-гидроксиэтил)псевдоуридин
1-(2-метоксиэтил)псевдоуридин

Модификация
1-(3,4-бис-трифторметоксибензил)псевдоуридин
1-(3,4-диметоксибензил)псевдоуридин
1-(3-амино-3-карбоксиил)псевдоуридин
1-(3-аминопропил)псевдоуридин
1-(3-циклопропилпроп-2-инил)псевдоуридин TP
1-(4-амино-4-карбоксиил)псевдоуридин
1-(4-аминобензил)псевдоуридин
1-(4-аминобутил)псевдоуридин
1-(4-аминофенил)псевдоуридин
1-(4-азидобензил)псевдоуридин
1-(4-бромбензил)псевдоуридин
1-(4-хлорбензил)псевдоуридин
1-(4-фторбензил)псевдоуридин
1-(4-йодбензил)псевдоуридин
1-(4-метансульфонилбензил)псевдоуридин
1-(4-метоксибензил)псевдоуридин
1-(4-метоксибензил)псевдоуридин
1-(4-метоксифенил)псевдоуридин
1-(4-метилбензил)псевдоуридин
1-(4-метилбензил)псевдоуридин
1-(4-нитробензил)псевдоуридин
1-(4-нитробензил)псевдоуридин
1-(4-нитрофенил)псевдоуридин
1-(4-тиометоксибензил)псевдоуридин
1-(4-трифторметоксибензил)псевдоуридин
1-(4-

Модификация
трифторметилбензил)псевдоуридин
1-(5-аминопентил)псевдоуридин
1-(6-аминогексил)псевдоуридин
1,6-диметилпсевдоуридин
1-[3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси}этокси)пропионил]псевдоуридин
1-{3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропионил}псевдоуридин
1-ацетилпсевдоуридин
1-алкил-6-(1-пропинил)псевдоуридин
1-алкил-6-(2-пропинил)псевдоуридин
1-алкил-6-аллилпсевдоуридин
1-алкил-6-этинилпсевдоуридин
1-алкил-6-гомоаллилпсевдоуридин
1-алкил-6-винилпсевдоуридин
1-аллилпсевдоуридин
1-аминометилпсевдоуридин
1-бензоилпсевдоуридин
1-бензилоксиметилпсевдоуридин
1-бензилпсевдоуридин
1-биотинил-PEG2-псевдоуридин
1-биотинилпсевдоуридин
1-бутилпсевдоуридин
1-цианометилпсевдоуридин
1-циклобутилметилпсевдоуридин
1-циклобутилпсевдоуридин
1-циклогептилметилпсевдоуридин
1-циклогептилпсевдоуридин
1-циклогексилметилпсевдоуридин
1-циклогексилпсевдоуридин

Модификация
1-циклооктилметилпсевдоуридин
1-циклооктилпсевдоуридин
1-циклопентилметилпсевдоуридин
1-циклопентилпсевдоуридин
1-циклопропилметилпсевдоуридин
1-циклопропилпсевдоуридин
1-этилпсевдоуридин
1-гексилпсевдоуридин
1-гомоаллилпсевдоуридин
1-гидроксиметилпсевдоуридин
1-изопропилпсевдоуридин
1-Me-2-тиопсевдоуридин
1-Me-4-тиопсевдоуридин
1-Me-альфа-тиопсевдоуридин
1-метансульфонилметилпсевдоуридин
1-метоксиметилпсевдоуридинуридин
1-метил-6-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
1-метил-6-(4-морфолино)псевдоуридин
1-метил-6-(4-тиоморфолино)псевдоуридин
L-метил-6-(замещенный фенил)псевдоуридин
1-метил-6-аминопсевдоуридин
1-метил-6-азидопсевдоуридин
1-метил-6-бромпсевдоуридин
1-метил-6-бутилпсевдоуридин
1-метил-6-хлорпсевдоуридин
1-метил-6-цианопсевдоуридин
1-метил-6-диметиламинопсевдоуридин
1-метил-6-этоксипсевдоуридин
1-метил-6-

Модификация
этилкарбоксилатпсевдоурин
1-метил-6-этилпсевдоурин
1-метил-6-фторпсевдоурин
1-метил-6-формилпсевдоурин
1-метил-6-гидроксиаминопсевдоурин
1-метил-6-гидроксипсевдоурин
1-метил-6-йодпсевдоурин
1-метил-6-изопропилпсевдоурин
1-метил-6-метоксипсевдоурин
1-метил-6-метиламинопсевдоурин
1-метил-6-фенилпсевдоурин
1-метил-6-пропилпсевдоурин
1-метил-6-трет-бутилпсевдоурин
1-метил-6-трифторметоксипсевдоурин
1-метил-6-трифторметилпсевдоурин
1-морфолинометилпсевдоурин
1-пентилпсевдоуринуридин
1-фенилпсевдоурин
1-пивалоилпсевдоурин
1-пропаргилпсевдоурин
1-пропилпсевдоурин
1-пропинилпсевдоурин
1-п-толилпсевдоурин
1-трет-бутилпсевдоурин
1-тиометоксиметилпсевдоурин
1-тиоморфолинометилпсевдоурин
1-трифторацетилпсевдоурин
1-трифторметилпсевдоурин
1-винилпсевдоурин
2,2'-ангидроурин
2'-бромдезоксидурин

Модификация
2'-F-5-метил-2'-дезоксидурин
2'-OMe-5-Me-урин
2'-OMe-псевдоурин
2'-альфа-этинилурин
2'-альфа-трифторметилурин
2'-бета-этинилурин
2'-бета-трифторметилурин
2'-дезоксид-2',2'-дифторуридин
2'-дезоксид-2'-а-меркаптоурин
2'-дезоксид-2'-альфа-тиометоксиурин
2'-дезоксид-2'-бета-аминоурин
2'-дезоксид-2'-бета-азидоурин
2'-дезоксид-2'-бета-бромурин
2'-дезоксид-2'-бета-хлорурин
2'-дезоксид-2'-бета-фторуридин
2'-дезоксид-2'-бета-йодурин
2'-дезоксид-2'-бета-меркаптоурин
2'-дезоксид-2'-бета-тиометоксиурин
2-метокси-4-тиоурин
2-метоксиурин
2'-O-метил-5-(1-пропинил)урин
3-алкилпсевдоурин
4'-азидоурин
4'-карбоциклический уридин
4'-этинилурин
5-(1-пропинил)араурин
5-(2-фуранил)урин
5-цианоурин
5-диметиламиноурин
5'-гомоурин
5'-йод-2'-фтордезоксидурин
5'-фенилэтинилурин

Модификация
5-тридейтерометил-6-дейтероуридин
5-трифторметилуридин
5-виниларауридин
6-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
6-(4-морфолино)псевдоуридин
6-(4-тиоморфолино)псевдоуридин
6-(замещенный фенил)псевдоуридин
6-аминопсевдоуридин
6-азидопсевдоуридин
6-бромпсевдоуридин
6-бутилпсевдоуридин
6-хлорпсевдоуридин
6-цианопсевдоуридин
6-диметиламинопсевдоуридин
6-этоксипсевдоуридин
6-этилкарбоксилатпсевдоуридин
6-этилпсевдоуридин
6-фторпсевдоуридин
6-формилпсевдоуридин
6-гидроксиаминопсевдоуридин
6-гидроксипсевдоуридин
6-йодпсевдоуридин
6-изопропилпсевдоуридин
6-метоксипсевдоуридин
6-метиламинопсевдоуридин
6-метилпсевдоуридин
6-фенилпсевдоуридин
6-фенилпсевдоуридин
6-пропилпсевдоуридин
6-трет-бутилпсевдоуридин
6-трифторметоксипсевдоуридин
6-трифторметилпсевдоуридин

Модификация
альфа-тиопсевдоуридин
псевдоуридин-1-(4-метилбензолсульфоновая кислота)
псевдоуридин-1-(4-метилбензойная кислота) TP
псевдоуридин 1-[3-(2-этокси)]пропионовая кислота
псевдоуридин 1-[3-{2-(2-[2-(2-этокси)этокси]этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-[3-{2-(2-[2-{2(2-этокси)этокси}этокси]этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-[3-{2-(2-[2-этокси]этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-[3-{2-(2-этокси)этокси}]пропионовая кислота
псевдоуридин-1-метилфосфоновая кислота
сложный диэтиловый эфир псевдоуридин TP 1-метилфосфоновой кислоты
псевдоуридин-N1-3-пропионовая кислота
псевдоуридин-N1-4-бутановая кислота
псевдоуридин-N1-5-пентановая кислота
псевдоуридин-N1-6-гексановая кислота
псевдоуридин-N1-7-гептановая кислота
псевдоуридин-N1-метил-п-бензойная кислота
псевдоуридин-N1-п-бензойная кислота

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат модификацию, представленную в таблице 11, или их комбинацию. Модификации, представленные в таблице 6, встречаются в природе в РНК и применяются в данном документе на синтетической TREM, коровом фрагменте TREM или фрагменте TREM в положении, которое не встречается в природе.

Таблица 11. Дополнительные иллюстративные модификации

Модификация
2-метилтио- N^6 -(цис-гидроксиизопентенил)аденозин
2-метилтио- N^6 -метиладенозин
2-метилтио- N^6 -треонилкарбамоиладенозин
N^6 -глицинилкарбамоиладенозин
N^6 -изопентениладенозин
N^6 -метиладенозин
N^6 -треонилкарбамоиладенозин
1,2'- O -диметиладенозин
1-метиладенозин
2'- O -метиладенозин
2'- O -рибозиладенозин (фосфат)
2-метиладенозин
2-метилтио- N^6 изопентениладенозин
2-метилтио- N^6 -гидроксинорвалилкарбамоиладенозин
2'- O -метиладенозин
2'- O -рибозиладенозин (фосфат)
изопентениладенозин
N^6 -(цис-гидроксиизопентенил)аденозин
$N^6,2'$ - O -диметиладенозин
$N^6,2'$ - O -диметиладенозин
$N^6,2'$ - O -триметиладенозин

Модификация
N^6, N^6 -диметиладенозин
N^6 -ацетиладенозин
N^6 -гидроксинорвалилкарбамоиладенозин
N^6 -метил- N^6 -треонилкарбамоиладенозин
2-метиладенозин
2-метилтио- N^6 -изопентениладенозин
2-тиоцитидин
3-метилцитидин
5-формилцитидин
5-гидроксиметилцитидин
5-метилцитидин
N^4 -ацетилцитидин
2'- O -метилцитидин
2'- O -метилцитидин
5,2'- O -диметилцитидин
5-формил-2'- O -метилцитидин
лизидин
$N^4,2'$ - O -диметилцитидин
N^4 -ацетил-2'- O -метилцитидин
N^4 -метилцитидин
N^4, N^4 -диметил-2'- O -метилцитидин
7-метилгуанозин
$N^2,2'$ - O -диметилгуанозин
N^2 -метилгуанозин
виозин

Модификация
1,2'-О-диметилгуанозин
1-метилгуанозин
2'-О-метилгуанозин
2'-О-рибозилгуанозин (фосфат)
2'-О-метилгуанозин
2'-О-рибозилгуанозин (фосфат)
7-аминометил-7-дезагуанозин
7-циано-7-дезагуанозин
археозин
метилвиозин
N2,7-диметилгуанозин
N2,N2,2'-О-триметилгуанозин
N2,N2,7-триметилгуанозин
N2,N2-диметилгуанозин
N2, 7,2'-О-триметилгуанозин
1-метилюридин
инозин
1,2'-О-диметилюридин
2'-О-метилюридин
2'-О-метилюридин
эпоксиквеуозин
галактозилквеуозин
маннозилквеуозин
2'-О-метилюридин
2-тиоуридин
3-метилюридин
5-карбоксиметилюридин
5-гидроксиуридин
5-метилюридин
5-тауринометил-2-тиоуридин
5-тауринометилюридин
дигидроуридин

Модификация
псевдоуридин
(3-(3-амино-3-карбоксивпропил)уридин
1-метил-3-(3-амино-5-карбоксивпропил)псевдоуридин
1-метилпсевдоуридин
1-метилпсевдоуридин
2'-О-метилюридин
2'-О-метилпсевдоуридин
2'-О-метилюридин
2-тио-2'-О-метилюридин
3-(3-амино-3-карбоксивпропил)уридин
3,2'-О-диметилюридин
3-метилпсевдоуридин
4-тиоуридин
5-(карбоксивгидроксиметил)уридин
сложный метиловый эфир 5-(карбоксивгидроксиметил)уридина
5,2'-О-диметилюридин
5,6-дигидроуридин
5-аминометил-2-тиоуридин
5-карбамоилметил-2'-О-метилюридин
5-карбамоилметилюридин
5-карбоксивгидроксиметилюридин
сложный метиловый эфир 5-карбоксивгидроксиметилюридина
5-карбоксивметиламинометил-2'-О-метилюридин
5-карбоксивметиламинометил-2-тиоуридин
5-карбоксивметиламинометил-2-тиоуридин
5-карбоксивметиламинометилюридин

Модификация
5-карбоксиметиламинотилуридин
5-карбамоилметилуридин
5-метоксикарбонилметил-2'-О-метилуридин
5-метоксикарбонилметил-2-тиоуридин
5-метоксикарбонилметилуридин
5-метоксиуридин
5-метил-2-тиоуридин
5-метиламинотил-2-селеноуридин
5-метиламинотил-2-тиоуридин
5-метиламинотилуридин
5-метилдигидроуридин
5-оксиуксусная кислота-уридин
сложный метиловый эфир уридин-5-оксиуксусной кислоты
N1-метил-псевдоуридин
уридин-5-оксиуксусная кислота
сложный метиловый эфир уридин-5-оксиуксусной кислоты
3-(3-амино-3-карбоксивибутил)уридин
5-(изо-пентениламинотил)-2-тиоуридин
5-(изо-пентениламинотил)-2'-О-метилуридин
5-(изо-пентениламинотил)уридин
вибутозин
гидроксивибутозин
изовиозин
пероксивибутозин
недомодифицированный гидроксивибутозин
4-деметилвиозин

Модификация
алтриол

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 12, или их комбинацию.

Таблица 12. Дополнительные иллюстративные не встречающиеся в природе модификации

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

Модификация
4-(метил)бензимидазол
4-(метил)индолил
4,6-(диметил)индолил
5-нитроиндол
5-замещенные пиримидины
5-(метил)изокарбостирилил
5-нитроиндол
6-(аза)пиримидин
6-(азо)тимин
6-(метил)-7-(аза)индолил
6-хлорпурин
6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)фентиазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)-феноксазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(аза)индолил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)

Модификация
фентиазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)фентиазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидрокси)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(пропинил)изокарбостирлил
7-(пропинил)изокарбостирлил, пропинил-7-(аза)индолил
7-дезаинозинил
7-замещенный 1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-замещенный 1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
9-(метил)имидазопиридинил
аминоиндолил
антраценил
бис-орто-(аминоалкилгидрокси)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
бис-орто-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
дифтортолил
гипоксантин
имидизопиридинил
инозинил
изокарбостирлил
изогуанозин
N2-замещенные пурины

Модификация
N6-метил-2-аминопурин
N6-замещенные пурины
N-алкилированное производное
нафталенил
нитробензимидазолил
нитроимидазолил
нитроиндазолил
нитропиразолил
нубуларин
Об-замещенные пурины
O-алкилированное производное
орто-(аминоалкилгидрокси)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
орто-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
оксоформицин TP
пара-(аминоалкилгидрокси)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
пара-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
пентаценил
фенантраценил
фенил
пропинил-7-(аза)индолил
пиренил
пиридопиримидин-3-ил
пиридопиримидин-3-ил, 2-оксо-7-аминопиридопиримидин-3-ил
пирролопиримидин-2-он-3-ил
пирролопиримидинил
пирролопиризинил
стилбензил

Модификация
замещенные 1,2,4-триазолы
тетраценил
туберцидин
ксантин
ксантозин
2-тиозебуларин
5-аза-2-тиозебуларин
7-деаза-2-аминопурин
пиридин-4-оновый рибонуклеозид
2-аминорибозид
формицин А
формицин В
пирролозин
2'-ОН-араденозин
2'-ОН-арацитидин
2'-ОН-арауридин
2'-ОН-арагуанозин
5-(2-карбометоксивинил)уридин
N6-(19-аминопентаоксанадецил)аденозин

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 13, или их комбинацию.

Таблица 13. Иллюстративные модификации остова

Модификация	Модификация
3'-алкиленфосфонаты	пептидная нуклеиновая кислота (PNA)
3'-аминофосфорамидат	силоксановые остовы
алкенсодержащие остовы	сульфаматные остовы
аминоалкилфосфорамидаты	сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы
сложные аминоалкилфосфотриэфиры	сульфонатные и сульфонамидные остовы
боранофосфаты	тионоалкилфосфонаты
-CH ₂ -O-N(CH ₃)-CH ₂ -	сложные тионоалкилфосфотриэфиры
-CH ₂ -N(CH ₃)-N(CH ₃)-CH ₂ -	тионофосфорамидаты
-CH ₂ -NH-CH ₂ -	метилфосфонаты
хиральные фосфонаты	фосфоацетаты
хиральные фосфотиоаты	фосфотиоат
формацетильные и тиоформацетильные остовы	затрудненная нуклеиновая кислота (CNA)
метилен (метилимينو)	2'-О-метил
метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы	2'-О-метоксиэтил (МОЕ)
метилениминовые и метиленигидразиновые остовы	2'-фтор
морфолиновые связи	закрытая нуклеиновая кислота (LNA)
-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	(S)-затрудненный этил (<i>cEt</i>)
олигонуклеозиды с гетероатомной межнуклеозидной связью	фторгексит-нуклеиновая кислота (FHNA)
фосфинаты	5'-фосфотиоат
фосфорамидаты	фосфодиамидаат-морфолино-олигомер (PMO)
фосфодитиоаты	трицикло-ДНК (tcDNA)
фосфотиоатные межнуклеозидные связи	(S)-5'-С-метил
фосфотиоаты	(E)-винилфосфонат
фосфотриэфиры	метилфосфонат

Модификация
(S)-5'-C-метил с фосфатом
(R)-5'-C-метил с фосфатом
ДНК
(R)-5'-C-метил
GNA (гликолевая нуклеиновая кислота)
алкилфосфонаты
фосфотиоат
затрудненная нуклеиновая кислота (CNA)
2'-O-метил
2'-O-метоксиэтил (МОЕ)
2'-фтор
закрытая нуклеиновая кислота (LNA)
(S)-затрудненный этил (<i>cEt</i>)
фторгексит-нуклеиновая кислота

Модификация
(FHNA)
5'-фосфотиоат
фосфодиамидат-морфолино-олигомер (PMO)
трицикло-ДНК (tcDNA)
(S)-5'-C-метил
(E)-винилфосфонат
метилфосфонат
(S)-5'-C-метил с фосфатом
(R)-5'-C-метил с фосфатом
ДНК
(R)-5'-C-метил
GNA (гликолевая нуклеиновая кислота)
алкилфосфонаты

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе, содержат не встречающуюся в природе модификацию, представленную в таблице 14, или их комбинацию.

Таблица 14. Иллюстративные не встречающиеся в природе модификации остова

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

Гибриды TREM, корового фрагмента TREM и фрагмента TREM

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

Консенсусная последовательность TREM

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит консенсусную последовательность формулы I zzz , где zzz обозначает любую из двадцати

аминокислот, и формула I соответствует молекуле всех видов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Консенсусная последовательность аланиновой TREM

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

$R_0- R_1-R_2- R_3-R_4 -R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}- R_{43}- R_{44}-R_{45}-R_{46}- [R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной

последовательности молекулы для Ala представляет собой:

R₀= отсутствует;

R₁₄, R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R₂₆= А, С, G или отсутствует;

R₅, R₆, R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₃₇, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₅₉, R₆₃, R₆₄, R₆₆, R₆₇= независимо N или отсутствуют;

R₁₁, R₃₅, R₆₅= независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₂₀, R₃₈, R₄₀, R₅₁, R₅₂, R₅₆= независимо А, G или отсутствуют;

R₇, R₂₂, R₂₅, R₂₇, R₂₉, R₄₆, R₅₃, R₇₂= независимо А, G, U или отсутствуют;

R₂₄, R₆₉= независимо А, U или отсутствуют;

R₇₀, R₇₁= независимо С или отсутствуют;

R₃, R₄= независимо С, G или отсутствуют;

R₁₂, R₃₃, R₃₆, R₆₂, R₆₈=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₉, R₅₅, R₆₀, R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₉, R₂₃=независимо G или отсутствуют;

R₂= G, U или отсутствует;

R₈, R₁₈, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₀, R₁₈= отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₅₇ =независимо А или отсутствуют;

R₁₅, R₂₆, R₆₄= независимо А, С, G или отсутствуют;

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

$R_{11}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{45}, R_{49}, R_{65}, R_{66}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;
 $R_1, R_5, R_9, R_{25}, R_{27}, R_{38}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{56}$ = независимо А, G или отсутствуют;
 $R_7, R_{22}, R_{29}, R_{42}, R_{44}, R_{53}, R_{63}, R_{72}$ = независимо А, G, U или отсутствуют;
 R_6, R_{35}, R_{69} = независимо А, U или отсутствуют;
 $R_{55}, R_{60}, R_{70}, R_{71}$ = независимо С или отсутствуют;
 R_3 = С, G или отсутствуют;
 R_{12}, R_{36}, R_{48} = независимо С, G, U или отсутствуют;
 $R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{39}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{67}, R_{68}$ = независимо С, U или отсутствуют;
 $R_4, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{23}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;
 R_2, R_8, R_{33} = независимо G, U или отсутствуют;
 R_{21}, R_{54} = независимо U или отсутствуют;
 $[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

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

R_0, R_{18} = отсутствуют;
 $R_{14}, R_{24}, R_{57}, R_{72}$ = независимо А или отсутствуют;
 R_{15}, R_{26}, R_{64} = независимо А, С, G или отсутствуют;
 R_{16}, R_{31}, R_{50} = независимо N или отсутствуют;
 $R_{11}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{45}, R_{49}, R_{65}, R_{66}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;
 $R_5, R_9, R_{25}, R_{27}, R_{38}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{56}$ = независимо А, G или отсутствуют;
 $R_7, R_{22}, R_{29}, R_{42}, R_{44}, R_{53}, R_{63}$ = независимо А, G, U или отсутствуют;
 R_6, R_{35} = независимо А, U или отсутствуют;
 $R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{70}, R_{71}$ = независимо С или отсутствуют;
 R_{12}, R_{48}, R_{59} = независимо С, G, U или отсутствуют;

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

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

R₃₃, R₃₆= независимо G, U или отсутствуют;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность аргининовой TREM

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

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

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

R₅₇=A или отсутствует;

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

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

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

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

R₁₄,R₁₅,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₈= A, U или отсутствуют;

R₃₈= C или отсутствует;

R₃₅,R₄₃,R₆₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂₈,R₅₅,R₅₉,R₆₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₀,R₁₀,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₃₉=независимо G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II ARG (SEQ ID NO: 566),

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

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

R₁₈= отсутствует;

R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁= A, C или отсутствует;

R₃,R₇,R₃₄,R₅₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₅,R₆,R₁₂,R₂₆,R₃₂,R₃₇,R₄₄,R₅₈,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₄₉,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₁₅,R₁₉,R₂₅,R₂₇,R₄₀,R₄₅,R₄₆,R₅₆,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₄,R₂₉,R₆₃=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₆,R₂₁=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₈,R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₃₃,R₄₈=независимо C, G или отсутствуют;

R₄,R₉,R₁₁,R₄₃,R₆₂,R₆₄,R₆₉=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₃,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₅,R₅₅,R₆₀,R₆₅=независимо C, U или отсутствуют;

R₀,R₁₀,R₂₀,R₂₃,R₅₁,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₃₉,R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₇,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III ARG (SEQ ID NO: 567),

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

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

R₁₈= отсутствует;

R₁₅,R₂₁,R₂₄,R₄₁,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₃₄,R₄₄=независимо A, C или отсутствуют;

R₃,R₅,R₅₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₆,R₆₆,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₃₇,R₄₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₂₅,R₂₉,R₄₀,R₄₅,R₄₆,R₅₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₄,R₆₃,R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₆= A, U или отсутствует;

R₃₈,R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₇,R₁₁,R₁₂,R₂₆,R₄₈=независимо C, G или отсутствуют;

R₆₄,R₆₇,R₆₉=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₄,R₁₃,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₅,R₄₃,R₅₅,R₆₀,R₆₂,R₆₅,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₀,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₃,R₂₇,R₃₃,R₅₁,R₅₂,R₅₆,R₇₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₉,R₃₂,R₃₉,R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₇,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность аспарагиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ASN} (SEQ ID NO: 568),

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

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

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₄₁= A или отсутствует;

R₁₄,R₄₈,R₅₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₁₇,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₇₀,R₇₁=
независимо N или отсутствуют;

R₁₁,R₁₃,R₂₂,R₄₂,R₅₅,R₅₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₂₄,R₂₇,R₃₄,R₃₇,R₅₁,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₁,R₇,R₂₅,R₆₉=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₆₀= C или отсутствует;

R₃₃= C, G или отсутствует;

R₂₁,R₃₂,R₄₃,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₆,R₂₈,R₃₅,R₃₆,R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

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

R₅₄= G, U или отсутствует;

R₈,R₂₃,R₃₈,R₃₉,R₅₃=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{ASN} (SEQ ID NO: 569),

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

R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

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

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₂₄,R₄₁,R₄₆,R₆₂=независимо A или отсутствуют;

R₅₉= A, C или отсутствует;

R₁₄,R₅₆,R₆₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₇,R₂₉=независимо N или отсутствуют;

R₁₁,R₂₆,R₄₂,R₅₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₁₂,R₁₅,R₂₅,R₃₄,R₃₇,R₄₈,R₅₁,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₄₄,R₄₅,R₅₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₅,R₂₈,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₃₃,R₆₅=независимо C, G или отсутствуют;

R₂₁,R₄₃,R₇₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃,R₆,R₁₃,R₂₂,R₃₂,R₃₅,R₃₆,R₆₁,R₆₃,R₆₄=независимо C, U или отсутствуют;

R₇,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₇,R₄₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₅₄= G, U или отсутствует;

R₂,R₄,R₈,R₁₆,R₂₃,R₃₀,R₃₁,R₃₈,R₃₉,R₅₀,R₅₃=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{ASN} (SEQ ID NO: 570),

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

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

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₂₄,R₄₀,R₄₁,R₄₆,R₆₂=независимо A или отсутствуют;

R₅₉= A, C или отсутствует;

R₁₄,R₅₆,R₆₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₁,R₂₆,R₄₂,R₅₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₁₂,R₁₅,R₃₄,R₃₇,R₄₈,R₅₁,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₄₄,R₄₅,R₅₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₇= A, U или отсутствует;

R₅,R₂₈,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₃₃,R₆₅=независимо C, G или отсутствуют;

R₁₇,R₂₁,R₂₉=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃,R₆,R₁₃,R₂₂,R₃₂,R₃₅,R₃₆,R₄₃,R₆₁,R₆₃,R₆₄,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₇,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₂₇,R₄₉,R₅₂,R₇₂=независимо G или отсутствуют;

R₅₄= G, U или отсутствует;

R₂,R₄,R₈,R₁₆,R₂₃,R₃₀,R₃₁,R₃₈,R₃₉,R₅₀,R₅₃=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность аспаратной TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ASP} (SEQ ID NO: 571),

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

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

R₀=отсутствует;

R₂₄,R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₃₃,R₄₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₁₆,R₂₂,R₂₆,R₂₉,R₃₁,R₃₂,R₄₄,R₄₈,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₂₁,R₃₄,R₄₁,R₅₇,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₀,R₁₄,R₁₅,R₂₀,R₂₇,R₃₇,R₄₀,R₅₁,R₅₆,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₅,R₄₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₉= С или отсутствует;

R₅₀,R₆₂=независимо С, G или отсутствуют;

R₃₀,R₄₃,R₄₅,R₅₅,R₇₀=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₁,R₁₇,R₁₈,R₂₈,R₃₅,R₅₃,R₅₉,R₆₀,R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁= G, U или отсутствует;

R₂₃,R₃₆,R₃₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{ASP} (SEQ ID NO: 572),

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

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

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₃=независимо отсутствуют;

R₉,R₄₀=независимо А или отсутствуют;

R₂₄,R₇₁=независимо А, С или отсутствуют;

R₆₇,R₆₈=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₂,R₆,R₆₆=независимо N или отсутствуют;

R₅₇,R₆₃=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₄,R₂₇,R₃₃,R₃₇,R₄₄,R₄₆,R₅₁,R₅₆,R₆₄,R₇₂=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₁₂,R₂₆,R₆₅=независимо А, U или отсутствуют;

R₃₉,R₆₁,R₆₂=независимо С или отсутствуют;

R₃,R₃₁,R₄₅,R₇₀=независимо С, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₂₉,R₄₃,R₅₅=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₁,R₁₃,R₃₀,R₃₂,R₃₄,R₃₅,R₄₁,R₄₈,R₅₃,R₅₉,R₆₀=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₄₂,R₅₀,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

$R_1, R_{22}, R_{49}, R_{58}, R_{69}$ = независимо G, U или отсутствуют;

$R_{16}, R_{21}, R_{28}, R_{36}, R_{38}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{ASP} (SEQ ID NO: 573),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

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

$R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ = отсутствуют;

$R_9, R_{12}, R_{40}, R_{65}, R_{71}$ = независимо A или отсутствуют;

R_2, R_{24}, R_{57} = независимо A, C или отсутствуют;

$R_6, R_{14}, R_{27}, R_{46}, R_{51}, R_{56}, R_{64}, R_{67}, R_{68}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_3, R_{31}, R_{35}, R_{39}, R_{61}, R_{62}$ = независимо C или отсутствуют;

R_{66} = C, G или отсутствует;

$R_5, R_8, R_{29}, R_{30}, R_{32}, R_{34}, R_{41}, R_{43}, R_{48}, R_{55}, R_{59}, R_{60}, R_{63}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{33}, R_{37}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{50}, R_{52}, R_{69}, R_{70}, R_{72}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{22}, R_{58} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_1, R_4, R_7, R_{11}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{26}, R_{28}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

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

Консенсусная последовательность цистеиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{CYS} (SEQ ID NO: 574),

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

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

R₀ =отсутствует;

R₁₄,R₃₉,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁= A, C или отсутствует;

R₁₀,R₁₅,R₂₇,R₃₃,R₆₂=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₃,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₄,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₆₅= A, C, U или отсутствует;

R₉,R₂₅,R₃₇,R₄₀,R₅₂,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₀,R₅₁=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₈,R₃₈,R₅₅=независимо C или отсутствуют;

R₂= C, G или отсутствует;

R₂₁,R₂₈,R₄₃,R₅₀=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₂₂,R₂₃,R₃₅,R₃₆,R₅₉,R₆₀,R₆₁,R₇₁,R₇₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₁₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₇= G, U или отсутствует;

R₈,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы II_{CYS} (SEQ ID NO: 575),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₂₉,R₃₉,R₄₁,R₄₅,R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R₄₄= А, С или отсутствует;

R₂₇,R₆₂=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₁₆= А, С, G, U или отсутствует;

R₃₀,R₇₀=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₅,R₇,R₉,R₂₅,R₃₄,R₃₇,R₄₀,R₄₆,R₅₂,R₅₆,R₅₈,R₆₆=независимо А, G или отсутствуют;

R₂₀,R₅₁=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₅,R₃₈,R₄₃,R₅₅,R₆₉=независимо С или отсутствуют;

R₂,R₄,R₁₅=независимо С, G или отсутствуют;

R₁₃= С, G, U или отсутствует;

R₆,R₁₁,R₂₈,R₃₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₆₀,R₆₁,R₆₇,R₆₈,R₇₁,R₇₂=независимо С, U или отсутствуют;

R₁,R₃,R₁₀,R₁₉,R₃₃,R₆₃=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₁₇,R₂₁,R₆₄=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₂,R₂₂,R₃₁,R₃₂,R₄₂,R₅₃,R₅₄,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

R₅₉= U или отсутствует;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{CYS} (SEQ ID NO: 576),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₂₉,R₃₄,R₃₉,R₄₁,R₄₅,R₅₇,R₅₈=независимо A или отсутствуют;

R₄₄,R₇₀=независимо A, C или отсутствуют;

R₆₂= A, C, G или отсутствует;

R₁₆= N или отсутствует;

R₅,R₇,R₉,R₂₀,R₄₀,R₄₆,R₅₁,R₅₂,R₅₆,R₆₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₈,R₃₅,R₃₈,R₄₃,R₅₅,R₆₇,R₆₉=независимо C или отсутствуют;

R₄,R₁₅=независимо C, G или отсутствуют;

R₆,R₁₁,R₁₃,R₃₀,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₆₀,R₆₁,R₆₈,R₇₁,R₇₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₂,R₃,R₁₀,R₁₉,R₂₅,R₂₇,R₃₃,R₃₇,R₆₃=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₂₁,R₆₄=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₂,R₁₇,R₂₂,R₃₁,R₃₂,R₃₆,R₄₂,R₅₃,R₅₄, R₅₉,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность глутаминовой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{GLN} (SEQ ID NO: 577),

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

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

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₉,R₂₆,R₂₇,R₃₃,R₅₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₁,R₂₂,R₂₅,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₄₁,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₇,R₂₃,R₄₃,R₆₅,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅,R₄₀,R₅₁,R₅₂=независимо А, G или отсутствуют;

R₁,R₇,R₇₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₁,R₃₇,R₆₀,R₆₄=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₂₈,R₃₅,R₅₅,R₅₉,R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₃₉= G, U или отсутствует;

R₈,R₃₆,R₃₈,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{GLN} (SEQ ID NO: 578),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R₁₇,R₇₁=независимо А, С или отсутствуют;

R₂₅,R₂₆,R₃₃,R₄₄,R₄₆,R₅₆,R₆₉=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₁₂,R₂₂,R₂₉,R₃₀,R₄₈,R₄₉,R₆₃,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₃₁,R₄₃,R₆₂,R₆₅,R₇₀=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁₅,R₂₇,R₃₄,R₄₀,R₄₁,R₅₁,R₅₂=независимо А, G или отсутствуют;

R₂,R₇,R₂₁,R₄₅,R₅₀,R₅₈,R₆₆,R₇₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₃,R₃₂,R₃₇,R₄₂,R₆₀,R₆₄=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₆,R₁₁,R₂₈,R₃₅,R₅₅,R₅₉,R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₉,R₁₀,R₁₉,R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₁₆,R₃₉=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₃₆,R₃₈,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{GLN} (SEQ ID NO: 579),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₄₁, R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R₁₇, R₇₁=независимо А, С или отсутствуют;

R₅, R₂₅, R₂₆, R₄₆, R₅₆, R₆₉=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄, R₂₂, R₂₉, R₃₀, R₄₈, R₄₉, R₆₃, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₄₃, R₆₂, R₆₅, R₇₀=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁₅, R₂₇, R₃₃, R₃₄, R₄₀, R₅₁, R₅₂=независимо А, G или отсутствуют;

R₂, R₇, R₁₂, R₄₅, R₅₀, R₅₈, R₆₆=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₃₁= А, U или отсутствует;

R₃₂, R₄₄, R₆₀=независимо С, G или отсутствуют;

R₃, R₁₃, R₃₇, R₄₂, R₆₄, R₆₇=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₆, R₁₁, R₂₈, R₃₅, R₅₅, R₅₉, R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₉, R₁₀, R₁₉, R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₁, R₂₁, R₃₉, R₇₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₆, R₃₆, R₃₈, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

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

Консенсусная последовательность глутаматной TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{GLU} (SEQ ID NO: 580),

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

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

R₀=отсутствует;

R₃₄,R₄₃,R₆₈,R₆₉=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₅,R₆,R₉,R₁₂,R₁₆,R₂₀,R₂₁,R₂₆,R₂₇,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₄₁,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₅₀,R₅₁,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₇₀,R₇₁=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₂₃,R₆₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₄,R₂₄,R₄₀,R₅₂,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₁₅,R₂₅,R₆₇,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₉= C, G или отсутствует;

R₃,R₄,R₂₂,R₄₂,R₄₉,R₅₅,R₆₂=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₈,R₂₈,R₃₅,R₃₇,R₅₃,R₅₉,R₆₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₈,R₃₆,R₃₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{GLU} (SEQ ID NO: 581),

R₀- R₁- R₂- R₃-R₄ -R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-

R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂- R₄₃- R₄₄-R₄₅-
R₄₆- [R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₇,R₄₀=независимо А или отсутствуют;

R₂₆,R₂₇,R₃₄,R₄₃,R₆₈,R₆₉,R₇₁=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₅,R₁₂,R₂₁,R₃₁,R₃₃,R₄₁,R₄₅,R₄₈,R₅₁,R₅₈,R₆₆,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₄₄,R₆₁=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₉,R₁₄,R₂₄,R₂₅,R₅₂,R₅₆,R₆₃=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₁₅,R₄₆,R₅₀,R₆₇,R₇₂=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₂₉,R₅₇=независимо А, U или отсутствуют;

R₆₀= С или отсутствует;

R₃₉= С, G или отсутствует;

R₃,R₆,R₂₀,R₃₀,R₃₂,R₄₂,R₅₅,R₆₂,R₆₅=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₄,R₈,R₁₆,R₂₈,R₃₅,R₃₇,R₄₉,R₅₃,R₅₉=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉=независимо G или отсутствуют;

R₂₂,R₆₄=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₃,R₃₆,R₃₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{GLU} (SEQ ID NO: 582),

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

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

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₇,R₄₀,R₇₁=независимо А или отсутствуют;

R₄₄= А, С или отсутствует;

R₄₃= А, С, G или отсутствует;

R₁,R₃₁,R₃₃,R₄₅,R₅₁,R₆₆=независимо N или отсутствуют;

R₂₁,R₄₁=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₇,R₂₄,R₂₅,R₅₀,R₅₂,R₅₆,R₆₃,R₆₈,R₇₀=независимо А, G или отсутствуют;

R₅,R₄₆=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₂₉,R₅₇,R₆₇,R₇₂=независимо А, U или отсутствуют;

R₂,R₃₉,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₃,R₁₂,R₂₀,R₂₆,R₃₄,R₆₉=независимо С, G или отсутствуют;

R₆,R₃₀,R₄₂,R₄₈,R₆₅=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₄,R₁₆,R₂₈,R₃₅,R₃₇,R₄₉,R₅₃,R₅₅,R₅₈,R₆₁,R₆₂=независимо С, U или отсутствуют;

R₉,R₁₀,R₁₉,R₆₄=независимо G или отсутствуют;

R₁₅,R₂₂,R₃₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₁,R₁₃,R₃₆,R₃₈,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность глициновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{GLY} (SEQ ID NO: 583),

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

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

R₀=отсутствует;

R₂₄= А или отсутствует;

R₃,R₉,R₄₀,R₅₀,R₅₁=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₂,R₁₆,R₂₁,R₂₂,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₄₁,R₄₂,R₄₃,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₅₉= A, C, U или отсутствует;

R₁,R₁₀,R₁₄,R₁₅,R₂₇,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₀,R₂₅=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₇,R₇₂=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₈,R₃₉,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₅₂= C, G или отсутствует;

R₂,R₁₉,R₃₇,R₅₄,R₅₅,R₆₁,R₆₂,R₆₉,R₇₀=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₃,R₁₇,R₂₈,R₃₅,R₃₆,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₂₃,R₅₃=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{GLY} (SEQ ID NO: 584),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₂₄,R₂₇,R₄₀,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₂₆= A, C или отсутствует;

R₃,R₇,R₆₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₅,R₃₀,R₄₁,R₄₂,R₄₄,R₄₉,R₆₇=независимо A, C, G, U или отсутствуют;

R₃₁,R₃₂,R₃₄=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₀,R₁₄,R₁₅,R₃₃,R₅₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₂,R₁₆,R₂₂,R₂₅,R₂₉,R₄₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₇= A, U или отсутствует;

R₁₇,R₃₈,R₃₉,R₆₀,R₆₁,R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₆,R₅₂,R₆₄,R₆₆=независимо C, G или отсутствуют;

R₂,R₄,R₃₇,R₄₈,R₅₅,R₆₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₃,R₃₅,R₄₃,R₆₂,R₆₉=независимо С, U или отсутствуют;

R₁,R₁₉,R₂₀,R₅₁,R₇₀=независимо G или отсутствуют;

R₂₁,R₄₅,R₆₃=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₁,R₂₈,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₈,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{GLY} (SEQ ID NO: 585),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₂₄,R₂₇,R₄₀,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₂₆= A, C или отсутствует;

R₃,R₇,R₄₉,R₆₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₅,R₃₀,R₄₁,R₄₄,R₆₇=независимо N или отсутствуют;

R₃₁,R₃₂,R₃₄=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₀,R₁₄,R₁₅,R₃₃,R₅₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₂,R₂₅,R₂₉,R₄₂,R₄₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₆,R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₇,R₃₈,R₃₉,R₆₀,R₆₁,R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₆,R₅₂,R₆₄,R₆₆=независимо C, G или отсутствуют;

R₃₇,R₄₈,R₆₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂,R₄,R₁₃,R₃₅,R₄₃,R₅₅,R₆₂,R₆₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₁₉,R₂₀,R₅₁,R₇₀=независимо G или отсутствуют;

R₂₁,R₂₂,R₄₅,R₆₃=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₁,R₂₈,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₈,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность гистидиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{HIS} (SEQ ID NO: 586),

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

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

R₂₃=отсутствует;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₇₂= A, C или отсутствует;

R₉,R₂₇,R₄₃,R₄₈,R₆₉=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₃,R₄,R₅,R₆,R₁₂,R₂₅,R₂₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₄,R₄₂,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₂₁,R₄₁,R₄₄,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₁,R₅₆,R₇₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₃₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₁₁,R₁₆,R₃₃,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂,R₁₇,R₂₂,R₂₈,R₃₅,R₅₃,R₅₉,R₆₁,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₃₇,R₃₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₀= G, U или отсутствует;

R₈,R₁₈,R₃₆,R₃₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например., $x=1-271$ (e.g., $x=1-250$, $x=1-225$, $x=1-200$, $x=1-175$, $x=1-150$, $x=1-125$, $x=1-100$, $x=1-75$, $x=1-50$, $x=1-40$, $x=1-30$, $x=1-29$, $x=1-28$, $x=1-27$, $x=1-26$, $x=1-25$, $x=1-24$, $x=1-23$, $x=1-22$, $x=1-21$, $x=1-20$, $x=1-19$, $x=1-18$, $x=1-17$, $x=1-16$, $x=1-15$, $x=1-14$, $x=1-13$, $x=1-12$, $x=1-11$, $x=1-10$, $x=10-271$, $x=20-271$, $x=30-271$, $x=40-271$, $x=50-271$, $x=60-271$, $x=70-271$, $x=80-271$, $x=100-271$, $x=125-271$, $x=150-271$, $x=175-271$, $x=200-271$, $x=225-271$, $x=1$, $x=2$,

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{HIS} (SEQ ID NO: 587),

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

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

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₇,R₁₂,R₁₄,R₂₄,R₂₇,R₄₅,R₅₇,R₅₈,R₆₃,R₆₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃= A, C, U или отсутствует;

R₄,R₄₃,R₅₆,R₇₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₄₉= A, U или отсутствует;

R₂,R₂₈,R₃₀,R₄₁,R₄₂,R₄₄,R₄₈,R₅₅,R₆₀,R₆₆,R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₂₅= C, G или отсутствует;

R₉= C, G, U или отсутствует;

R₈,R₁₃,R₂₆,R₃₃,R₃₅,R₅₀,R₅₃,R₆₁,R₆₈=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₆,R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₃₂,R₃₄,R₃₇,R₃₉,R₄₀,R₄₆,R₅₁,R₅₂,R₆₂,R₆₄,R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₆= G, U или отсутствует;

R₅,R₁₁,R₂₁,R₂₂,R₂₉,R₃₁,R₃₆,R₃₈,R₅₄,R₅₉,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{HIS} (SEQ ID NO: 588),

R₀- R₁-R₂- R₃-R₄ -R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-

R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂- R₄₃- R₄₄-R₄₅-
R₄₆- [R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-
R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

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

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₇,R₁₂,R₁₄,R₂₄,R₂₇,R₄₅,R₅₇,R₅₈,R₆₃,R₆₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃= A, C или отсутствует;

R₄,R₄₃,R₅₆,R₇₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₄₉= A, U или отсутствует;

R₂,R₂₈,R₃₀,R₄₁,R₄₂,R₄₄,R₄₈,R₅₅,R₆₀,R₆₆,R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₈,R₉,R₂₆,R₃₃,R₃₅,R₅₀,R₆₁,R₆₈=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₆,R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₃₂,R₃₄,R₃₇,R₃₉,R₄₀,R₄₆,R₅₁,R₅₂,R₆₂,R₆₄,R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₅,R₁₁,R₁₃,R₁₆,R₂₁,R₂₂,R₂₉,R₃₁,R₃₆,R₃₈,R₅₃,R₅₄,R₅₉,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность изолейциновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ILE} (SEQ ID NO: 589),

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

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

R₂₃=отсутствует;

R₃₈,R₄₁,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₁,R₂₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₀,R₃,R₄,R₆,R₁₆,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₃₇,R₄₂,R₄₃,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₅₉,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉=независимо N или отсутствуют;

R_{22}, R_{61}, R_{65} = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{40}$ = независимо А, G или отсутствуют;

$R_7, R_{25}, R_{29}, R_{51}, R_{56}$ = независимо А, G, U или отсутствуют;

R_{18}, R_{54} = независимо А, U или отсутствуют;

R_{60} = С или отсутствует;

R_2, R_{52}, R_{70} = независимо С, G или отсутствуют;

$R_5, R_{12}, R_{21}, R_{30}, R_{33}, R_{71}$ = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{55}$ = независимо С, U или отсутствуют;

R_{10}, R_{19}, R_{20} = независимо G или отсутствуют;

R_8, R_{36}, R_{39} = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{ILE} (SEQ ID NO: 590),

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = независимо А или отсутствуют;

R_{26}, R_{65} = независимо А, С или отсутствуют;

R_{58}, R_{59}, R_{67} = независимо N или отсутствуют;

R_{22} = А, С, U или отсутствует;

$R_6, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{29}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{48}, R_{50}, R_{51}, R_{63}, R_{69}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_{37}, R_{56} = независимо А, G, U или отсутствуют;

R_{54} = А, U или отсутствует;

$R_{28}, R_{35}, R_{60}, R_{62}, R_{71}$ = независимо С или отсутствуют;

R_2, R_{52}, R_{70} = независимо С, G или отсутствуют;

R_5 = С, G, U или отсутствует;

$R_3, R_4, R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{61}, R_{64}, R_{66}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{31}, R_{68}$ = независимо G или отсутствуют;

R_7, R_{12}, R_{32} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{IE} (SEQ ID NO: 591),

R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - $[R_{47}]_x$ - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{26}, R_{65} = независимо A, C или отсутствуют;

R_{22}, R_{59} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_6, R_9, R_{15}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{51}, R_{56}, R_{63}, R_{69}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_{37} = A, G, U или отсутствует;

$R_{13}, R_{28}, R_{35}, R_{44}, R_{55}, R_{60}, R_{62}, R_{71}$ = независимо C или отсутствуют;

R_2, R_5, R_{70} = независимо C, G или отсутствуют;

R_{58}, R_{67} = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_3, R_4, R_{11}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{61}, R_{64}, R_{66}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{48}, R_{50}, R_{52}, R_{68}$ = независимо G или отсутствуют;

R_7, R_{12} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

где, например, $x=1-271$ (e.g., $x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24,$

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

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

Консенсусная последовательность метиониновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{МЕТ} (SEQ ID NO: 592),

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

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

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₃₈,R₄₀,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₀= A, C или отсутствует;

R₃₃,R₄₈,R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁,R₃,R₄,R₅,R₆,R₁₁,R₁₂,R₁₆,R₁₇,R₂₁,R₂₂,R₂₆,R₂₇,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₁=независимо N или отсутствуют;

R₁₈,R₃₅,R₄₁,R₅₉,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₅₁=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₄,R₂₅,R₃₄,R₅₃,R₅₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₇₂= A, U или отсутствует;

R₃₇= C или отсутствует;

R₁₀,R₅₅=независимо C, G или отсутствуют;

R₂,R₁₃,R₂₈,R₄₃,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉,R₂₀,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{МЕТ} (SEQ ID NO: 593),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₈, R₄₀, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₅₉, R₆₀, R₆₂, R₆₅=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₄₅, R₆₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄= N или отсутствует;

R₂₁, R₄₂=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₂₇, R₂₉, R₃₂, R₄₆, R₅₁=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₇, R₄₉, R₅₃, R₅₆, R₅₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆₃=A, U или отсутствует;

R₃, R₁₃, R₃₇=независимо C или отсутствуют;

R₄₈, R₅₅, R₆₄, R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₅, R₆₆, R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₆, R₂₈, R₃₀, R₃₁, R₃₅, R₃₆, R₄₃, R₄₄, R₆₁, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₂, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₃, R₅₂, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₇, R₃₄, R₅₀=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₃₉, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы III_{Met} (SEQ ID NO: 594),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₃₈,R₄₀,R₄₁,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₅₉,R₆₂,R₆₅=независимо A, C или отсутствуют;

R₆,R₆₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₂₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₂₇,R₂₉,R₃₂,R₄₅,R₄₆,R₅₁=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₇,R₅₆,R₅₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₄₉,R₅₃,R₆₃=независимо A, U или отсутствуют;

R₃,R₁₃,R₂₆,R₃₇,R₄₃,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₂,R₄₈,R₅₅,R₆₄,R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₅,R₆₆=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₆,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₅,R₃₆,R₄₂,R₄₄,R₆₁,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₂,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₃₃,R₅₂,R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₇,R₃₄,R₅₀,R₆₈=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность лейциновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{Leu} (SEQ ID NO: 595),

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

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

R₀=отсутствует;

R₃₈,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₀= A, C или отсутствует;

R₁,R₁₃,R₂₇,R₄₈,R₅₁,R₅₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₇,R₉,R₁₀,R₁₁,R₁₂,R₁₆,R₂₃,R₂₆,R₂₈,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₁,R₄₂,R₄₃,R₄₄,
R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₇,R₁₈,R₂₁,R₂₂,R₂₅,R₃₅,R₅₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₄,R₁₅,R₃₉,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₄,R₄₀=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₂,R₆₁,R₆₄,R₇₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₅₃,R₅₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₂₀= G, U или отсутствует;

R₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{LEU} (SEQ ID NO: 596),

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

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

R₀ =отсутствует;

R₃₈,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₆₀= A, C или отсутствует;

R₄,R₅,R₄₈,R₅₀,R₅₆,R₆₉=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₆,R₃₃,R₄₁,R₄₃,R₄₆,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₆,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

$R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{28}, R_{31}, R_{37}, R_{44}, R_{55}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_1, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{39}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{29}, R_{32}, R_{40}, R_{45}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{25} = A, U или отсутствует;

R_{13} = C, G или отсутствует;

$R_2, R_3, R_{16}, R_{26}, R_{30}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{65}, R_{67}, R_{68}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{18}, R_{35}, R_{42}, R_{53}, R_{59}, R_{61}, R_{71}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_{19}, R_{51} = независимо G или отсутствуют;

R_{10}, R_{20} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{23}, R_{36}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{LEU} (SEQ ID NO: 597),

R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} -
 R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} -
 R_{46} - $[R_{47}]_x$ - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} -
 R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}

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

R_0 = отсутствует;

R_{38}, R_{57}, R_{72} = независимо A или отсутствуют;

R_{60} = A, C или отсутствует;

$R_4, R_5, R_{48}, R_{50}, R_{56}, R_{58}, R_{69}$ = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_6, R_{33}, R_{43}, R_{46}, R_{49}, R_{63}, R_{66}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{28}, R_{31}, R_{37}, R_{41}, R_{44}, R_{55}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_1, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{39}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{29}, R_{32}, R_{40}, R_{45}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{25} = A, U или отсутствует;

R_{13} = C, G или отсутствует;

$R_2, R_3, R_{16}, R_{30}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{67}, R_{68}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₈,R₃₅,R₄₂,R₅₃,R₅₉,R₆₁,R₆₅,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₉,R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₁₀,R₂₀,R₂₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₂₃,R₃₆,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность лизиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{LYS} (SEQ ID NO: 598),

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

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

R₀ =отсутствует;

R₁₄= A или отсутствует;

R₄₀,R₄₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₃₄,R₄₃,R₅₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₁,R₁₂,R₁₆,R₂₁,R₂₆,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₅,
R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₅₉,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₂₇,R₅₂,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₄,R₂₉,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₈,R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₀,R₃₃=независимо C, G или отсутствуют;

R₄₂,R₆₁,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂₈,R₃₅,R₃₆,R₃₇,R₅₃,R₅₅,R₆₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₈,R₂₂,R₂₃,R₃₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, *e.g.*, x=1-271 (*e.g.*, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{LYS} (SEQ ID NO: 599),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄= A или отсутствует;

R₄₀, R₄₁, R₄₃=независимо A, C или отсутствуют;

R₃, R₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁, R₆, R₁₁, R₃₁, R₄₅, R₄₈, R₄₉, R₆₃, R₆₅, R₆₆, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₂, R₁₂, R₁₃, R₁₇, R₄₄, R₆₇, R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₂₇, R₃₄, R₅₀, R₅₂, R₅₆, R₇₀, R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₅, R₂₄, R₂₆, R₂₉, R₃₂, R₄₆, R₆₉=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₇= A, U или отсутствует;

R₁₀, R₆₁=независимо C, G или отсутствуют;

R₄, R₁₆, R₂₁, R₃₀, R₅₈, R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₂₈, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₄₂, R₅₃, R₅₅, R₅₉, R₆₀, R₆₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₃₃, R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₈=G, U или отсутствует;

R₂₂, R₃₈, R₃₉, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250, или x=271),

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{LYS} (SEQ ID NO: 600),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₉, R₁₄, R₃₄, R₄₁=независимо A или отсутствуют;

R₄₀= A, C или отсутствует;

R₁, R₃, R₇, R₃₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄₈, R₆₅, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₂, R₁₃, R₁₇, R₄₄, R₆₃, R₆₆=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₅, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₂₇, R₂₉, R₅₀, R₅₂, R₅₆, R₇₀, R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₆, R₂₄, R₃₂, R₄₉=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₂, R₂₆, R₄₆, R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₁, R₂₈, R₃₅, R₄₃=независимо C или отсутствуют;

R₁₀, R₄₅, R₆₁=независимо C, G или отсутствуют;

R₄, R₂₁, R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₇, R₅₃, R₅₅, R₅₉, R₆₀, R₆₂, R₆₇, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₃₃, R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₈, R₃₀, R₅₈, R₆₉=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₆, R₂₂, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₂, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность фенилаланиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы I_{PHE} (SEQ ID NO: 601),

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

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

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₉,R₁₄,R₃₈,R₃₉,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₇₁= A, C или отсутствует;

R₄₁,R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉=независимо N или отсутствуют;

R₁₆,R₆₁,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅,R₂₆,R₂₇,R₂₉,R₄₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₅₁=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₂₂,R₂₄=независимо A, U или отсутствуют;

R₅₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₂,R₃,R₂₁,R₃₃,R₄₃,R₅₀,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₂,R₁₃,R₁₇,R₂₈,R₃₅,R₃₆,R₅₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₃₇,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁= G, U или отсутствует;

R₈,R₁₈,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{PHE} (SEQ ID NO: 602),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₃₈,R₃₉,R₅₇,R₇₂=независимо А или отсутствуют;

R₄₆,R₇₁=независимо А, С или отсутствуют;

R₄,R₇₀=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄₅= А, С, U или отсутствует;

R₆,R₇,R₁₅,R₂₆,R₂₇,R₃₂,R₃₄,R₄₀,R₄₁,R₅₆,R₆₉=независимо А, G или отсутствуют;

R₂₉= А, G, U или отсутствует;

R₅,R₉,R₆₇=независимо А, U или отсутствуют;

R₃₅,R₄₉,R₅₅,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₂₁,R₄₃,R₆₂=независимо С, G или отсутствуют;

R₂,R₃₃,R₆₈=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₁,R₁₂,R₁₃,R₂₈,R₃₀,R₃₆,R₄₂,R₄₄,R₄₈,R₅₈,R₅₉,R₆₁,R₆₆=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₃₇,R₅₁,R₅₂,R₆₃,R₆₄=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₃₁,R₅₀=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₆,R₁₇,R₂₂,R₅₃,R₅₄,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{PHE} (SEQ ID NO: 603),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

R₅,R₇,R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₃₂,R₃₄,R₃₈,R₃₉,R₄₁,R₅₇,R₇₂=независимо А или отсутствуют;

R₄₆= А, С или отсутствует;

R₇₀= А, С, G или отсутствует;

R₄,R₆,R₁₅,R₅₆,R₆₉=независимо А, G или отсутствуют;

R₉,R₄₅=независимо А, U или отсутствуют;

R₂,R₁₁,R₁₃,R₃₅,R₄₃,R₄₉,R₅₅,R₆₀,R₆₈,R₇₁=независимо С или отсутствуют;

R₃₃= С, G или отсутствует;

R₃,R₂₈,R₃₆,R₄₈,R₅₈,R₅₉,R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁,R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₁,R₂₅,R₂₇,R₂₉,R₃₇,R₄₀,R₅₁,R₅₂,R₆₂,R₆₃,R₆₄=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₁₂,R₁₆,R₁₇,R₃₀,R₃₁,R₄₂,R₄₄,R₅₀,R₅₃,R₅₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность пролиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{PRO} (SEQ ID NO: 604),

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

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для R_{pro} представляет собой:

R₀ =отсутствует;

R₁₄,R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R₇₀,R₇₂=независимо А, С или отсутствуют;

R₉,R₂₆,R₂₇=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₁₆,R₂₁,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₁,R₄₂,R₄₃,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₁,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₃₅,R₆₅=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₂₄,R₄₀,R₅₆=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₂₅,R₅₁=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₅₅,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₁,R₃,R₇₁=независимо С, G или отсутствуют;

R₁₁,R₁₂,R₂₀,R₆₉=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₁₈,R₂₂,R₂₃,R₂₈,R₅₉=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₃₈,R₃₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₂= независимо G, U или отсутствует;

R₈,R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II PRO (SEQ ID NO: 605),

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

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

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₄₅,R₅₆,R₅₇,R₅₈,R₆₅,R₆₈=независимо A или отсутствуют;

R₆₁= A, C, G или отсутствует;

R₄₃=N или отсутствует;

R₃₇= A, C, U или отсутствует;

R₂₄,R₂₇,R₃₃,R₄₀,R₄₄,R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₃,R₁₂,R₃₀,R₃₂,R₄₈,R₅₅,R₆₀,R₇₀,R₇₁,R₇₂=независимо C или отсутствуют;

R₅,R₃₄,R₄₂,R₆₆=независимо C, G или отсутствуют;

R₂₀= C, G, U или отсутствует;

R₃₅,R₄₁,R₄₉,R₆₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₁,R₂,R₆,R₉,R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₆,R₃₈,R₃₉,R₄₆,R₅₀,R₅₁,R₅₂,R₆₄,R₆₇,R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₁,R₁₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₄,R₇,R₈,R₁₃,R₂₁,R₂₅,R₂₈,R₂₉,R₃₁,R₃₆,R₅₃,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, например, x=1-271 (e.g., x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24,

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{PRO} (SEQ ID NO: 606),

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

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

R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₄₅, R₅₆, R₅₇, R₅₈, R₆₅, R₆₈=независимо A или отсутствуют;

R₃₇= A, C, U или отсутствует;

R₂₄, R₂₇, R₄₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₃, R₅, R₁₂, R₃₀, R₃₂, R₄₈, R₄₉, R₅₅, R₆₀, R₆₁, R₆₂, R₆₆, R₇₀, R₇₁, R₇₂=независимо C или отсутствуют;

R₃₄, R₄₂=независимо C, G или отсутствуют;

R₄₃= C, G, U или отсутствует;

R₄₁= C, U или отсутствует;

R₁, R₂, R₆, R₉, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₆, R₃₃, R₃₈, R₃₉, R₄₄, R₄₆, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₆₃, R₆₄, R₆₇, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₆= G, U или отсутствует;

R₄, R₇, R₈, R₁₁, R₁₃, R₂₁, R₂₅, R₂₈, R₂₉, R₃₁, R₃₅, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность сериновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{SER} (SEQ ID NO: 607),

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

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

R₀=отсутствует;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁= A, C или отсутствует;

R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₇,R₉,R₁₀,R₁₁,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₁,R₂₅,R₂₆,R₂₇,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₂,R₄₃,
R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₈= A, C, U или отсутствует;

R₁₅,R₄₀,R₅₁,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁,R₂₉,R₅₈,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₉= A, U или отсутствует;

R₆₀= C или отсутствует;

R₃₈= C, G или отсутствует;

R₁₇,R₂₂,R₂₃,R₇₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₈,R₃₅,R₃₆,R₅₅,R₅₉,R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉,R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₅₂= G, U или отсутствует;

R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{SER} (SEQ ID NO: 608),

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

R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

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

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₄₁,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₄= A, C или отсутствует;

R₂₅,R₄₅,R₄₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₄,R₅,R₃₇,R₅₀,R₆₂,R₆₆,R₆₇,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₂,R₂₈,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₂₉,R₃₄,R₄₀,R₅₆,R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₆,R₃₀,R₃₃,R₄₆,R₅₈,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₉= A, U или отсутствует;

R₁₁,R₃₅,R₆₀,R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₁₃,R₃₈=независимо C, G или отсутствуют;

R₆,R₁₇,R₃₁,R₄₃,R₆₄,R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₄₂,R₄₉,R₅₅,R₅₉,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₇,R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₁₆,R₃₂,R₅₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₂₁,R₂₂,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{SEG} (SEQ ID NO: 609),

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

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

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₄₁,R₅₇,R₅₈=независимо A или отсутствуют;

R₄₄= A, C или отсутствует;

R₂₅,R₄₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₅,R₃₇,R₆₆,R₆₇,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₂,R₂₈,R₆₂=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₇,R₉,R₁₅,R₂₉,R₃₃,R₃₄,R₄₀,R₄₅,R₅₆,R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₄,R₂₆,R₄₆,R₅₀=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₀,R₃₉=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₇,R₃₅,R₆₀,R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₁₃,R₃₈=независимо C, G или отсутствуют;

R₆,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₁,R₄₂,R₄₃,R₄₉,R₅₅,R₅₉,R₆₅,R₆₈,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₇,R₅₁,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₁₆,R₃₂,R₇₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₂₁,R₂₂,R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность треониновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{THR} (SEQ ID NO: 610),

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

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

R₀,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₄₁,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₅₆,R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₇,R₁₂,R₁₆,R₂₆,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₃₇,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₇₂=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₇,R₂₁,R₃₅,R₆₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₂₄,R₂₇,R₂₉,R₆₉=независимо А, G или отсутствуют;

R₁₅,R₂₅,R₅₁=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₃=независимо А, U или отсутствуют;

R₃₃,R₄₃=независимо С, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₅₉=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₈,R₂₂,R₂₈,R₃₆,R₅₄,R₅₅,R₆₀,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₂₀,R₃₈,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁₉= G, U или отсутствует;

R₈,R₃₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{THR} (SEQ ID NO: 611),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₄₁,R₅₇=независимо А или отсутствуют;

R₉,R₄₂,R₄₄,R₄₈,R₅₆,R₇₀=независимо А, С, G или отсутствуют;

R₄,R₆,R₁₂,R₂₆,R₄₉,R₅₈,R₆₃,R₆₄,R₆₆,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₂₁,R₃₁,R₃₇,R₆₂=независимо А, С, U или отсутствуют;

R₁,R₁₅,R₂₄,R₂₇,R₂₉,R₄₆,R₅₁,R₆₉=независимо А, G или отсутствуют;

R₇,R₂₅,R₄₅,R₅₀,R₆₇=независимо А, G, U или отсутствуют;

R₄₀,R₅₃=независимо А, U или отсутствуют;

R₃₅= С или отсутствует;

R₃₃,R₄₃=независимо С, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₅,R₁₆,R₃₂,R₃₄,R₅₉,R₆₅,R₇₂=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₇,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₆,R₅₅,R₆₀,R₆₁,R₇₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₃₈,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₃₉,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{THR} (SEQ ID NO: 612),

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

wherein R is a ribonucleotide residue и the consensus for Thr is:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₄₀,R₄₁,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₄= A, C или отсутствует;

R₉,R₄₂,R₄₈,R₅₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₆,R₁₂,R₂₆,R₅₈,R₆₄,R₆₆,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₂₁,R₃₁,R₃₇,R₄₉,R₆₂=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₁₅,R₂₄,R₂₇,R₂₉,R₄₆,R₅₁,R₆₉=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₅,R₄₅,R₅₀,R₆₃,R₆₇=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₃= A, U или отсутствует;

R₃₅= C или отсутствует;

R₂,R₃₃,R₄₃,R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₅,R₁₆,R₃₄,R₅₉,R₆₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₁,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₆,R₅₅,R₆₀,R₆₁,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₃₈,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₃₂= G, U или отсутствует;

R₈,R₁₇,R₃₉,R₅₄,R₇₂=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

где, *e.g.*, x=1-271 (*e.g.*, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-

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

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

Консенсусная последовательность триптофановой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{TRP} (SEQ ID NO: 613),

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

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

R₀= отсутствует;

R₂₄,R₃₉,R₄₁,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₂,R₃,R₂₆,R₂₇,R₄₀,R₄₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄,R₅,R₆,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₄,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₁,R₅₈,R₆₃,R₆₆,R₆₇,R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃,R₁₄,R₁₆,R₁₈,R₂₁,R₆₁,R₆₅,R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁,R₉,R₁₀,R₁₅,R₃₃,R₅₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₅,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₇,R₃₈,R₅₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₁₂,R₃₅,R₄₃,R₆₄,R₆₉,R₇₀=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₇,R₂₂,R₂₈,R₅₉,R₆₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉,R₂₀,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₂₃,R₃₆,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{TRP} (SEQ ID NO: 614),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₉, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃, R₄, R₁₃, R₆₁, R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₄₄=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂₁= A, C, U или отсутствует;

R₂, R₇, R₁₅, R₂₅, R₃₃, R₃₄, R₄₅, R₅₆, R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₅₈= A, G, U или отсутствует;

R₄₆= A, U или отсутствует;

R₃₇, R₃₈, R₅₅, R₆₀, R₆₂=независимо C или отсутствуют;

R₁₂, R₂₆, R₂₇, R₃₅, R₄₀, R₄₈, R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₃₂, R₄₃, R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₈, R₃₁, R₄₉, R₅₉, R₆₅, R₇₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₅₀, R₅₂, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₅, R₈, R₂₉, R₃₀, R₄₂, R₅₁, R₆₄, R₆₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₇, R₃₆, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{TRP} (SEQ ID NO: 615),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₉, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃, R₄, R₁₃, R₆₁, R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₄₄=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂₁= A, C, U или отсутствует;

R₂, R₇, R₁₅, R₂₅, R₃₃, R₃₄, R₄₅, R₅₆, R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₅₈= A, G, U или отсутствует;

R₄₆= A, U или отсутствует;

R₃₇, R₃₈, R₅₅, R₆₀, R₆₂=независимо C или отсутствуют;

R₁₂, R₂₆, R₂₇, R₃₅, R₄₀, R₄₈, R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₃₂, R₄₃, R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₈, R₃₁, R₄₉, R₅₉, R₆₅, R₇₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₅₀, R₅₂, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₅, R₈, R₂₉, R₃₀, R₄₂, R₅₁, R₆₄, R₆₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₇, R₃₆, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность тирозиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{TYR} (SEQ ID NO: 616),

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

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

R₀ =отсутствует;

R₁₄, R₃₉, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁, R₄₈, R₅₁, R₇₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₃,R₄,R₅,R₆,R₉,R₁₀,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₅,R₂₆,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₄₂,R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₆,
R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₂₂,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅,R₂₄,R₂₇,R₃₃,R₃₇,R₄₀,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₉,R₃₄,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₂₃,R₅₃=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₂₀= C, G или отсутствует;

R₁,R₂,R₂₈,R₆₁,R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₇,R₂₁,R₄₃,R₅₅=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₃₆,R₃₈,R₅₄,R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{T_{YR}} (SEQ ID NO: 617),

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

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для T_{YR} представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₇,R₉,R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₃₄,R₃₉,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₄,R₆₉=независимо A, C или отсутствуют;

R₇₁= A, C, G или отсутствует;

R₆₈= N или отсутствует;

R₅₈= A, C, U или отсутствует;

R₃₃,R₃₇,R₄₁,R₅₆,R₆₂,R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₆,R₂₉,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₁,R₄₅,R₅₃=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₃,R₃₅,R₄₉,R₆₀=независимо С или отсутствуют;

R₂₀,R₄₈,R₆₄,R₆₇,R₇₀=независимо С, G или отсутствуют;

R₁,R₂,R₅,R₁₆,R₆₆=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₂₁,R₂₈,R₄₃,R₅₅,R₆₁=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₅,R₂₇,R₄₀,R₅₁,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₃,R₄,R₃₀,R₃₂,R₄₂,R₄₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₂,R₁₇,R₂₂,R₃₆,R₃₈,R₅₀,R₅₄,R₅₉,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{Tyr} (SEQ ID NO: 618),

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

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для T_{yr} представляет собой:

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₇,R₉,R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₃₄,R₃₉,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₄₄,R₆₉=независимо A, C или отсутствуют;

R₇₁= A, C, G или отсутствует;

R₃₇,R₄₁,R₅₆,R₆₂,R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₆,R₂₉,R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₁,R₄₅,R₅₈=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₃,R₂₈,R₃₅,R₄₉,R₆₀,R₆₁=независимо С или отсутствуют;

R₅,R₄₈,R₆₄,R₆₇,R₇₀=независимо С, G или отсутствуют;

R₁,R₂=независимо С, G, U или отсутствуют;

R₁₁,R₁₆,R₂₁,R₄₃,R₅₅,R₆₆=независимо С, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₅,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₂₇,R₃₃,R₄₀,R₅₁,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₃,R₄,R₃₀,R₃₂,R₄₂,R₄₆=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₂,R₁₇,R₂₂,R₃₆,R₃₈,R₅₀,R₅₃,R₅₄,R₅₉,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x=N$ или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность валиновой TREM

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{VAL} (SEQ ID NO: 619),

R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - $[R_{47}]_x$ - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}

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

R_0, R_{23} =отсутствуют;

R_{24}, R_{38}, R_{57} =независимо A или отсутствуют;

R_9, R_{72} =независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ =независимо N или отсутствуют;

R_{17}, R_{35}, R_{59} =независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{14}, R_{27}, R_{40}, R_{52}, R_{56}$ =независимо A, G или отсутствуют;

R_1, R_3, R_{51}, R_{53} =независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{39} = C или отсутствует;

R_{13}, R_{30}, R_{55} =независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{60}, R_{71}$ =независимо C, U или отсутствуют;

R_{19} = G или отсутствует;

R_{20} = G, U или отсутствует;

$R_8, R_{18}, R_{36}, R_{54}$ =независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x=N$ или отсутствует;

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

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{VAL} (SEQ ID NO: 620),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₂₄, R₃₈, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₄, R₇₀, R₇₂=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₅, R₁₆, R₂₆, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₂, R₆₅=независимо N или отсутствуют;

R₆, R₁₇, R₃₄, R₃₇, R₄₁, R₅₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₀, R₁₄, R₂₇, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₂, R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₁₂, R₂₅, R₃₃, R₅₃, R₆₃, R₆₆, R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆₉= A, U или отсутствует;

R₃₉= C или отсутствует;

R₅, R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₄, R₁₃, R₄₈, R₅₅, R₆₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₅, R₆₀, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₁, R₃, R₂₀, R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₂₁, R₃₆, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

последовательность формулы III_{Val} (SEQ ID NO: 621),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₂₄,R₃₈,R₄₀,R₅₇,R₇₂= независимо A или отсутствуют;

R₂₉,R₆₄,R₆₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄₉,R₅₀,R₆₂=независимо N или отсутствуют;

R₁₆,R₂₆,R₃₁,R₃₂,R₃₇,R₄₁,R₄₃,R₅₉,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₄,R₂₇,R₄₆,R₅₂,R₅₆,R₆₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₁₂,R₂₅,R₃₃,R₄₄,R₄₅,R₅₃,R₅₈,R₆₃,R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆₉= A, U или отсутствует;

R₃₉= C или отсутствует;

R₅,R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₂,R₄,R₁₃,R₁₅,R₄₈,R₅₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₆,R₁₁,R₂₂,R₂₈,R₃₀,R₃₄,R₃₅,R₆₀,R₆₁,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₃,R₂₀,R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₇,R₂₁,R₃₆,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность варибельной области

В одном варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит варибельную область в положении R₄₇. В одном варианте осуществления длина варибельной области составляет 1-271 рибонуклеотид (например, 1-250, 1-225, 1-200, 1-175, 1-150, 1-125, 1-100, 1-75, 1-50, 1-40, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 10-271, 20-271, 30-271, 40-271, 50-271, 60-271, 70-271, 80-271, 100-271, 125-271, 150-271, 175-271, 200-271, 225-271, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225, 250, или 271рибонуклеотид). В одном варианте осуществления переменная область содержит любой один, все или комбинацию аденина, цитозина, гуанина или урацила.

В одном варианте осуществления переменная область содержит последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодируемую последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), раскрытой в таблице 15, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 15.

Таблица 15. Иллюстративные последовательности переменной области

	SEQ ID NO	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
1	452	AAAATATAAATATATTTTC
2	453	AAGCT
3	454	AAGTT
4	455	AATTCTTCGGAATGT
5	456	AGA
6	457	AGTCC
7	458	CAACC
8	459	CAATC
9	460	CAGC
10	461	CAGGCGGGTTCTGCCCCGCGC
11	462	CATACCTGCAAGGGTATC
12	463	CGACCGCAAGGTTGT
13	464	CGACCTTGCGGTCAT
14	465	CGATGCTAATCACATCGT
15	466	CGATGGTGACATCAT
16	467	CGATGGTTTACATCGT
17	468	CGCCGTAAGGTGT
18	469	CGCCTTAGGTGT
19	470	CGCCTTTCGACGCGT
20	471	CGCTTCACGGCGT
21	472	CGGCAGCAATGCTGT
22	473	CGGCTCCGCCTTC
23	474	CGGGTATCACAGGGTC
24	475	CGGTGCGCAAGCGCTGT
25	476	CGTACGGGTGACCGTACC
26	477	CGTCAAAGACTTC

27	478	CGTCGTAAGACTT
28	479	CGTTGAATAAACGT
29	480	CTGTC
30	481	GGCC
31	482	GGGGATT
32	483	GGTC
33	484	GGTTT
34	485	GTAG
35	486	TAACTAGATACTTTCAGAT
36	487	TACTCGTATGGGTGC
37	488	TACTTTGCGGTGT
38	489	TAGGCGAGTAACATCGTGC
39	490	TAGGCGTGAATAGCGCCTC
40	491	TAGGTCGCGAGAGCGGCGC
41	492	TAGGTCGCGTAAGCGGCGC
42	493	TAGGTGGTTATCCACGC
43	494	TAGTC
44	495	TAGTT
45	496	TATACGTGAAAGCGTATC
46	497	TATAGGGTCAAAAACCTCTATC
47	498	TATGCAGAAATACCTGCATC
48	499	TCCCCATACGGGGGC
49	500	TCCCGAAGGGGTTC
50	501	TCTACGTATGTGGGC
51	502	TCTCATAGGAGTTC
52	503	TCTCCTCTGGAGGC
53	504	TCTTAGCAATAAGGT
54	505	TCTTGTAGGAGTTC
55	506	TGAACGTAAGTTCGC
56	507	TGAACTGCGAGGTTC
57	508	TGAC
58	509	TGACCGAAAGGTCGT
59	510	TGACCGCAAGGTCGT
60	511	TGAGCTCTGCTCTC
61	512	TGAGGCCTCACGGCCTAC

62	513	TGAGGGCAACTTCGT
63	514	TGAGGGTCATACCTCC
64	515	TGAGGGTGCAAATCCTCC
65	516	TGCCGAAAGGCGT
66	517	TGCCGTAAGGCGT
67	518	TGCGGTCTCCGCGC
68	519	TGCTAGAGCAT
69	520	TGCTCGTATAGAGCTC
70	521	TGGACAATTGTCTGC
71	522	TGGACAGATGTCCGT
72	523	TGGACAGGTGTCCGC
73	524	TGGACGGTTGTCCGC
74	525	TGGACTTGTGGTC
75	526	TGGAGATTCTCTCCGC
76	527	TGGCATAGGCCTGC
77	528	TGGCTTATGTCTAC
78	529	TGGGAGTTAATCCCGT
79	530	TGGGATCTTCCCGC
80	531	TGGGCAGAAATGTCTC
81	532	TGGGCGTTCGCCCCGC
82	533	TGGGCTTCGCCCCGC
83	534	TGGGGGATAACCCCGT
84	535	TGGGGGTTTCCCGT
85	536	TGGT
86	537	TGGTGGCAACACCGT
87	538	TGGTTTATAGCCGT
88	539	TGTACGGTAATACCGTACC
89	540	TGTCCGCAAGGACGT
90	541	TGTCCTAACGGACGT
91	542	TGTCCTATTAACGGACGT
92	543	TGTCCTTCACGGGCGT
93	544	TGTCTTAGGACGT
94	545	TGTGCGTTAACGCGTACC
95	546	TGTGTCGCAAGGCACC
96	547	TGTTTCGTAAGGACTT

97	548	TTCACAGAAATGTGTC
98	549	TTCCCTCGTGGAGT
99	550	TTCCCTCTGGGAGC
100	551	TTCCCTTGTGGATC
101	552	TTCTTCGGGAGC
102	553	TTCTAGCAATAGAGT
103	554	TTCTCCACTGGGGAGC
104	555	TTCTCGAGAGGGAGC
105	556	TTCTCGTATGAGAGC
106	557	TTTAAGGTTTTCCCTTAAC
107	558	TTTCATTGTGGAGT
108	559	TTTCGAAGGAATCC
109	560	TTTCTTCGGAAGC
110	561	TTTGGGGCAACTCAAC

Способ получения TREM, коровых фрагментов TREM и фрагментов TREM

Способы синтеза олигонуклеотидов *in vitro* известны из уровня техники и могут быть использованы для получения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, раскрытых в данном документе. Например, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM можно синтезировать с использованием способа синтеза, например, твердофазного синтеза или синтеза в жидкой фазе. В одном варианте осуществления синтетический способ получения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM предусматривает связывание первого нуклеотида со вторым нуклеотидом с образованием TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, полученные в соответствии со способом синтеза *in vitro*, раскрытым в данном документе, имеет другой профиль модификаций по сравнению с TREM, экспрессированной и выделенной из клетки, или по сравнению с встречающейся в природе тРНК.

Иллюстративный способ получения синтетической TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силлил-2'-ортоэфира (2'-ACE) представлены в примере 3. Способ, представленный в примере 3, также можно применять для получения синтетического корового фрагмента TREM или синтетического фрагмента TREM. Дополнительные способы синтеза раскрыты в Hartsel SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050, полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки.

Композиция на основе TREM

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Иллюстративные вспомогательные вещества включают вещества, которые представлены в Базе данных вспомогательных веществ FDA

(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>).

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 150 г TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В одном варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 или 100 мг TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM.

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% по массе сухого вещества TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM.

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул TREM.

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул корового фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул корового фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул корового фрагмента TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул корового фрагмента TREM.

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул фрагмента TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул фрагмента TREM.

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM, полученная с помощью любого из раскрытых в данном документе способов получения, может быть загружена аминокислотой с использованием реакции загрузки *in vitro*, известной в данной области техники.

В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит один или несколько видов TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM. В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит один вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит первый вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM и второй вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В одном варианте осуществления композиция на основе TREM содержит X видов TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, где X=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM характеризуются по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90 или 95 или характеризуется 100% идентичностью с последовательностью, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 9.

В одном варианте осуществления TREM содержит консенсусную

последовательность, представленную в данном документе.

Композиция на основе TREM может быть составлена в качестве жидкой композиции, в качестве лиофилизированной композиции или в качестве замороженной композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM может быть составлена таким образом, чтобы она подходила для фармацевтического применения, например, фармацевтическая композиция на основе TREM. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция на основе TREM практически не содержит материалов и/или реагентов, используемых для выделения и/или очистки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM может быть составлена с водой для инъекций. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM, составленная с водой для инъекций, пригодна для фармацевтического применения, например, предусматривает фармацевтическую композицию на основе TREM.

Определение характеристик TREM

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM или композицию на основе TREM, например, фармацевтическую композицию на основе TREM, полученную любым из способов, раскрытых в данном документе, можно оценить в отношении характеристики, ассоциированной с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM или композицией на основе TREM, такой как чистота, стерильность, концентрация, структура или функциональная активность TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. Любую из вышеупомянутых характеристик можно оценить путем определения значения характеристики, например, путем оценки или тестирования TREM, корового фрагмента TREM, или фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или промежуточного продукта при получении композиции на основе TREM. Данное значение также можно сравнить со стандартным или эталонным значением. С учетом оценки композицию на основе TREM можно классифицировать, например, как готовую к выпуску, соответствующую производственному стандарту для испытаний на людях, соответствующую стандартам ISO, соответствующую стандартам cGMP или соответствующую другим фармацевтическим стандартам. С учетом оценки композицию на основе TREM можно подвергнуть дальнейшей обработке, например, ее можно разделить на аликвоты, например, на количества разовой или многократной дозы, поместить в контейнер, например, во флакон для конечного применения, упаковать, отгрузить или запустить в продажу. В некоторых вариантах осуществления с учетом оценки одну или несколько характеристик можно модулировать, обрабатывать или повторно обрабатывать для оптимизации композиции на основе TREM. Например, композицию на основе TREM можно модулировать, обрабатывать или повторно обрабатывать, чтобы (i) повысить чистоту композиции на основе TREM; (ii) уменьшить количество фрагментов в композиции; (iii) уменьшить количество эндотоксинов в композиции; (iv) увеличить трансляционную активность композиции *in vitro*; (v) увеличить концентрацию TREM в

композиции или (vi) инактивировать или удалить любые вирусные загрязнители, присутствующие в композиции, например, путем снижения pH композиции или путем фильтрации.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется чистотой, составляющей по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, т. е. по массе.

В одном варианте осуществления TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) содержит менее 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25% фрагментов TREM относительно полноразмерных TREM.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется низким уровнем или отсутствием эндотоксинов, например, отрицательный результат, измеренный в тесте с лизатом амебоцитов мечехвоста (LAL).

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется трансляционной активностью *in vitro*, например, как измерено в анализе, описанном в примерах 12-13.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется концентрацией TREM, составляющей по меньшей мере 0,1 нг/мл, 0,5 нг/мл, 1 нг/мл, 5 нг/мл, 10 нг/мл, 50 нг/мл, 0,1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 2 мкг/мл, 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 20 мкг/мл, 30 мкг/мл, 40 мкг/мл, 50 мкг/мл, 60 мкг/мл, 70 мкг/мл, 80 мкг/мл, 100 мкг/мл, 200 мкг/мл, 300 мкг/мл, 500 мкг/мл, 1000 мкг/мл, 5000 мкг/мл, 10000 мкг/мл или 100000 мкг/мл.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) являются стерильными, например, композиция или препарат поддерживает рост менее 100 жизнеспособных микроорганизмов при тестировании в асептических условиях, композиция или препарат соответствует стандарту USP <71> и/или композиция или препарат соответствует стандарту USP <85>.

В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется неопределяемым уровнем вирусных загрязнений, например, отсутствием вирусных загрязнений. В одном варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, присутствующий в композиции, инактивируют или удаляют. В одном варианте

осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, инактивируют, например, путем снижения рН композиции. В одном варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, удаляют, например, с помощью фильтрации или других способов, известных в данной области.

Введение TREM

Любую композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию, описанные в данном документе, можно вводить в клетку, ткань или субъекту, например, путем прямого введения в клетку, ткань и/или орган *in vitro*, *ex-vivo* или *in vivo*. Введение *in vivo* можно осуществлять, например, местным, системным и/или парентеральным путем, например, внутривенным, подкожным, внутривентральным, интратекальным, внутримышечным, офтальмологическим, назальным, урогенитальным, внутрикожным, чрескожным, энтеральным, интравитреальным, интрацеребральным, интратекальным или эпидуральным.

Векторы и носители

В некоторых вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM или композиция на основе TREM, описанные в данном документе, доставляют в клетки, например, клетки млекопитающих или клетки человека, с использованием вектора. Вектор может представлять собой, например, плазмиду или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления доставку осуществляют *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo* или *in situ*. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор представляет собой вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV), лентивирусный вектор, аденовирусный или анеелловектор. В некоторых вариантах осуществления систему или компоненты системы доставляют в клетки с помощью вирусоподобной частицы или виросомы. В некоторых вариантах осуществления для доставки применяют более одного вируса, вирусоподобной частицы или виросомы.

TREM, композиция на основе TREM или фармацевтическая композиция на основе TREM, описанные в данном документе, могут содержать носитель, могут быть составлены с ним или могут быть доставлены в нем.

Вирусные векторы

Носителем может быть вирусный вектор (например, вирусный вектор, содержащий последовательность, кодирующую TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM). Вирусный вектор можно вводить в клетку или субъекту (например, субъекту-человеку или животной модели) для доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, композиции на основе TREM или фармацевтической композиции на основе TREM. Вирусный вектор можно вводить системно или локально (например, путем инъекции). Вирусные геномы обеспечивают богатый источник векторов, которые можно применять для эффективной доставки экзогенных генов в клетку млекопитающего. Вирусные геномы известны в данной области как векторы, применимые для доставки, поскольку полинуклеотиды, содержащиеся в пределах таких геномов, как правило, включаются в ядерный геном клетки млекопитающего за счет генерализованной или специализированной

трандукции. Эти процессы происходят как часть естественного цикла репликации вируса и не требуют добавления белков или реагентов, чтобы индуцировать интеграцию генов. Примеры вирусных векторов включают ретровирус (например, вектор на основе вируса семейства *Retroviridae*), аденовирус (например, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 и Ad48), парвовирус (например, аденоассоциированные вирусы), коронавирусы, вирусы с отрицательно-полярной нитью РНК, такие как ортомиксовирус (например, вирус гриппа), рабдовирус (например, вирус бешенства и вирус везикулярного стоматита), парамиксовирус (например, вирус кори и Сендай), вирусы с положительно-полярной нитью РНК, такие как пикорнавирус и альфавирус, и вирусы с двухнитевой ДНК, включая аденовирус, вирус герпеса (например, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса с дефицитом репликации) и поксвирус (например, осповакцину, модифицированную осповакцину Анкара (MVA), оспу кур и оспу канареек). Другие вирусы включают, например, вирус Норуолка, тогавирус, флавивирус, реовирусы, паповавирус, гепаднавирус, вирус папилломы человека, спумавирус человека и вирус гепатита. Примеры ретровирусов включают: вирус лейкоза-саркомы птиц, вирусы птиц С-типа, вирусы млекопитающих С-типа, В-типа, вирусы D-типа, онкоретровирусы, группы HTLV-BLV, лентивирусы, альфаретровирусы, гаммаретровирусы, спумавирусы (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, Virology (Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996). Другие примеры включают вирусы лейкоза мышей, вирусы саркомы мышей, вирус опухоли молочной железы мышей, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус лейкоза кошек, вирус саркомы кошек, вирус лейкоза птиц, вирус Т-клеточного лейкоза человека, эндогенный вирус бабуинов, вирус лейкоза гиббонов, вирус обезьян Мейсона Пфайзера, вирус иммунодефицита обезьян, вирус саркомы обезьян, вирус саркомы Рауса и лентивирусы. В некоторых вариантах осуществления применяют вирусный вектор, который не интегрируется в геном, например, анеллоектор (см., например, US20200188456). Другие примеры векторов описаны, например, в патенте США № 5801030, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления систему или компоненты системы доставляют в клетки с помощью вирусоподобной частицы или виросомы.

Носители на основе клеток и везикул

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, можно вводить в клетку в везикуле или другом носителе на основе мембран.

В некоторых вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM, или фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, вводят в клетку, везикулу или другой носитель на основе мембран, или посредством их. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM, фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM можно составить в липосомах или других подобных везикулах. Липосомы представляют собой сферические везикулярные

структуры, состоящие из одно- или многослойного липидного бислоя, окружающего внутренние водные компартменты, и относительно непроницаемого внешнего липофильного фосфолипидного бислоя. Липосомы могут быть анионными, нейтральными или катионными. Липосомы являются биосовместимыми, нетоксичными, могут доставлять как гидрофильные, так и липофильные молекулы лекарственных средств, защищать свой "груз" от разрушения под действием ферментов плазмы крови и транспортировать свою нагрузку через биологические мембраны и гематоэнцефалический барьер (BBB) (обзор см., например, в Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, ID статьи 469679, 12 страниц, 2011. doi:10.1155/2011/469679).

Везикулы можно получать из нескольких различных типов липидов; однако для образования липосом в качестве носителей лекарственных средств чаще всего используются фосфолипиды. Способы получения многослойных липидных везикул известны из уровня техники (см., например, патент США № 6693086, идеи которого, относящиеся к получению многослойных липидных везикул, включены в данный документ посредством ссылки). Хотя образование везикул может быть спонтанным при смешивании липидной пленки с водным раствором, его также можно ускорить путем применения силы в форме встряхивания с использованием гомогенизатора, соникатора или экструзионного аппарата (обзор см., например, в Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, ID статьи 469679, 12 страниц, 2011. doi:10.1155/2011/469679). Экструдированные липиды можно получать посредством экструзии через фильтры с уменьшающимся размером пор, как описано в Templeton et al., *Nature Biotech*, 15:647-652, 1997, идеи которой, относящиеся к получению экструдированных липидов, включены в данный документ посредством ссылки.

Липидные наночастицы являются другим примером носителя, который обеспечивает биосовместимую и биоразлагаемую систему доставки для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. Наноструктурированные липидные носители (NLC) представляют собой модифицированные твердые липидные наночастицы (SLN), которые сохраняют характеристики SLN, улучшают стабильность и емкость загрузки лекарственного средства и предотвращают утечку лекарственного средства. Полимерные наночастицы (PNP) являются важным компонентом для доставки лекарственных средств. Эти наночастицы могут эффективно направлять доставку лекарственного средства к конкретным мишеням и улучшать стабильность лекарственного средства и контролируемое высвобождение лекарственного средства. Также можно использовать липидно-полимерные наночастицы (PLN), новый тип носителя, который является комбинацией липосом и полимеров. Эти наночастицы обладают взаимодополняющими преимуществами PNP и липосом. PLN состоит из структуры сердцевина-оболочка; полимерная сердцевина обеспечивает стабильную структуру, а фосфолипидная оболочка обеспечивает хорошую биосовместимость. Таким образом, эти два компонента увеличивают показатель

эффективности инкапсуляции лекарственного средства, способствуют модификации поверхности и предотвращают утечку водорастворимых лекарственных средств. Обзор см., например, в Li et al. 2017, *Nanomaterials* 7, 122; doi:10.3390/nano7060122.

Иллюстративные липидные наночастицы раскрыты в международной заявке согласно PCT US2014/053907, полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки. Например, LNP, описанную в абзацах [403-406] или [410-413] PCT/US2014/053907, можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Дополнительные иллюстративные липидные наночастицы раскрыты в патенте США № 10562849, полное содержание которого настоящим включено посредством ссылки. Например, LNP формулы (I), описанные в столбцах 1-3 патента США № 10562849, можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Липиды, которые можно применять для образования наночастиц (например, липидных наночастиц), включают, например, липиды, описанные в таблице 4 документа WO2019217941, который включен посредством ссылки, например, липидосодержащая наночастица может содержать один или несколько липидов из таблицы 4 документа WO2019217941. Липидные наночастицы могут включать дополнительные элементы, такие как полимеры, такие как полимеры, описанные в таблице 5 документа WO2019217941, включенной посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления конъюгированные липиды в случае их присутствия могут включать одно или несколько из PEG-диацилглицерина (DAG) (такого как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропила (DAA), PEG-фосфолипида, PEG-церамида (Cer), пегилированного фосфатидилэтаноламина (PEG-PE), PEG-сукцинатдиацилглицерина (PEG-DAG) (такого как 4-0-(2',3'-ди(тетрадеcanoилокси)пропил-1-0-(ω-метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбама, натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина и соединений, описанных в таблице 2 документа WO2019051289 (включенного посредством ссылки), а также комбинаций вышеперечисленного.

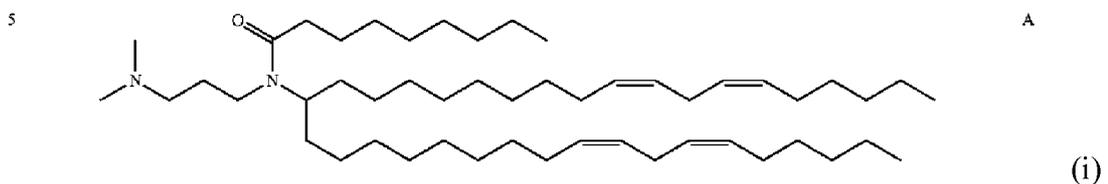
В некоторых вариантах осуществления стерины, которые могут быть включены в липидные наночастицы, включают одно или несколько из холестерина или производных холестерина, например, таких как в WO2009/127060 или US2010/0130588, которые включены посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные стерины включают фитостерины, в том числе описанные в Eurgeris et al. (2020), включенном в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид, некатионный липид, конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию

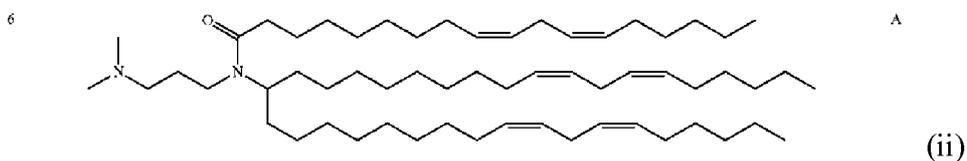
частиц, и стерин. Количества этих компонентов могут меняться независимо и для достижения требуемых свойств. Например, в некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит ионизируемый липид в количестве от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов (в других вариантах осуществления он может составлять 20-70% (мол.), 30-60% (мол.) или 40-50% (мол.); от приблизительно 50 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице), неcatiонный липид в количестве от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 30 мол. % от общего количества липидов, конъюгированный липид в количестве от приблизительно 0,5 мол. % до приблизительно 20 мол. % от общего количества липидов и стерин в количестве от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 50 мол. % от общего количества липидов. При необходимости отношение общего количества липидов к нуклеиновой кислоте можно изменять. Например, отношение общего количества липидов к нуклеиновой кислоте (по массе или весу) может составлять от приблизительно 10: 1 до приблизительно 30: 1.

В некоторых вариантах осуществления отношение липидов к нуклеиновой кислоте (отношение масса/масса; отношение вес/вес) может находиться в диапазоне от приблизительно 1: 1 до приблизительно 25: 1, от приблизительно 10: 1 до приблизительно 14: 1, от приблизительно 3: 1 до приблизительно 15: 1, от приблизительно 4: 1 до приблизительно 10: 1, от приблизительно 5: 1 до приблизительно 9: 1 или от приблизительно 6: 1 до приблизительно 9: 1. Количества липидов и нуклеиновой кислоты можно регулировать для обеспечения требуемого отношения N/P, например, отношения N/P, составляющего 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше. В целом, общее содержание липидов в составе на основе липидных наночастиц может находиться в диапазоне от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл.

Некоторые неограничивающие примеры липидных соединений, которые можно применять (например, в комбинации с другими липидными компонентами) для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, нуклеиновой кислоты (например, РНК), описанной в данном документе, включают

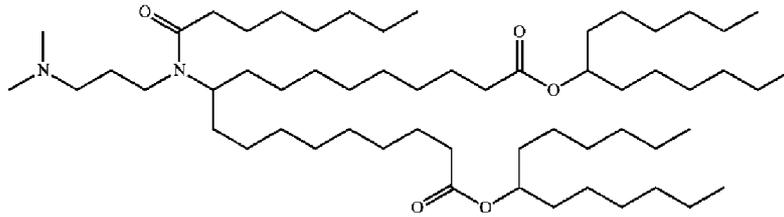


В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (i), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (ii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

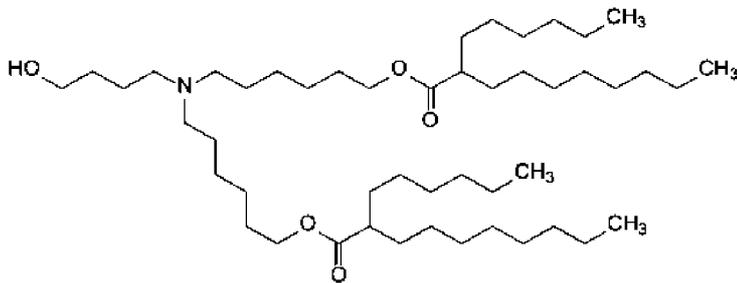
10



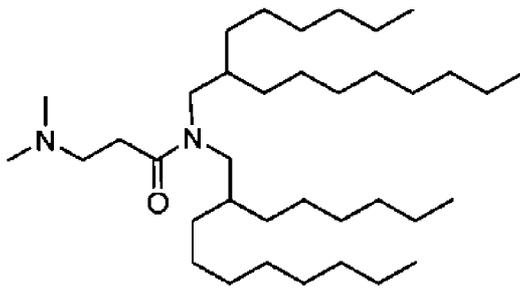
A

(ii)

В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (iii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

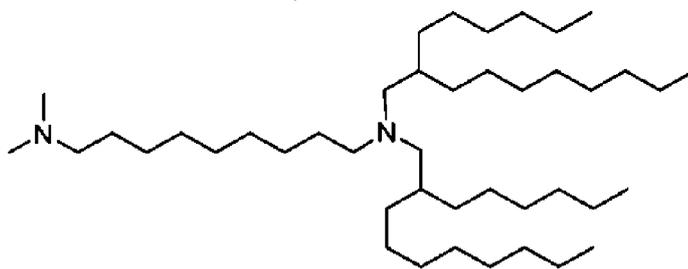


(iv)



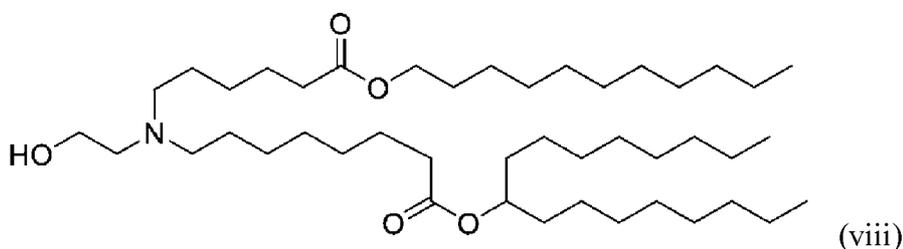
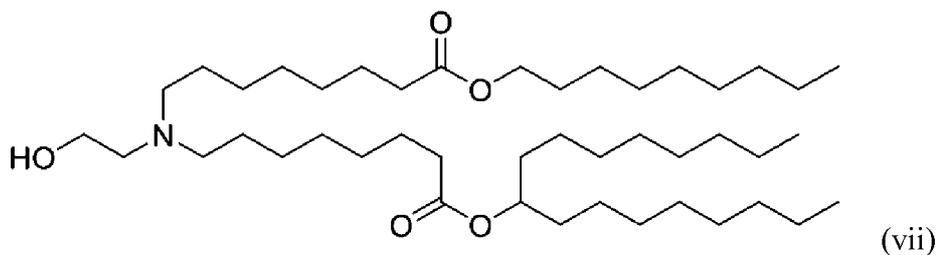
(v)

В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (vi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

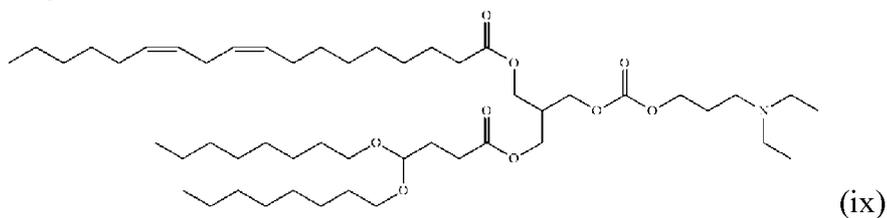


(vi)

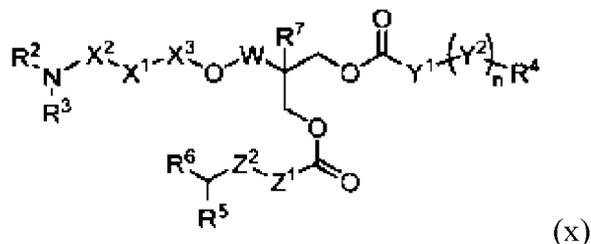
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (vi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



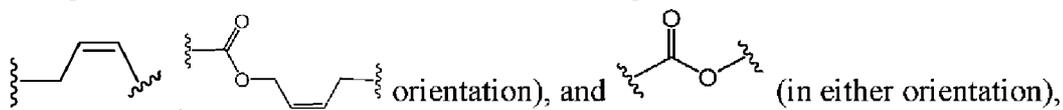
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (viii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



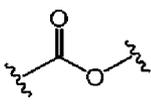
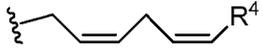
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (ix), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



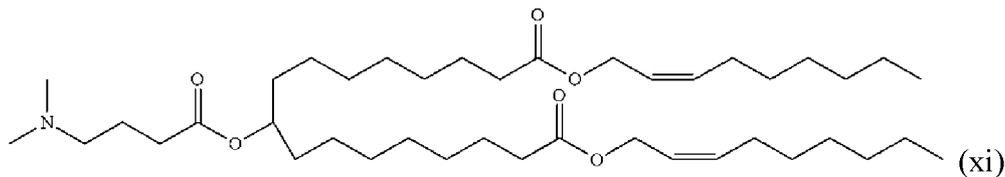
где X^1 представляет собой O, NR^1 или прямую связь, X^2 представляет собой C2-5алкилен, X^3 представляет собой C(=O) или прямую связь, R^1 представляет собой H или Me, R^3 представляет собой C1-3алкил, R^2 представляет собой C1-3алкил, или R^2 , взятый вместе с атомом азота, к которому он присоединен, и 1-3 атома углерода из X^2 образуют 4-, 5- или 6-членное кольцо, или X^1 представляет собой NR^1 , R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, или R^2 , взятый вместе с R^3 и атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-, 6- или 7-членное кольцо, Y^1 представляет собой C2-12алкилен, Y^2 выбран из



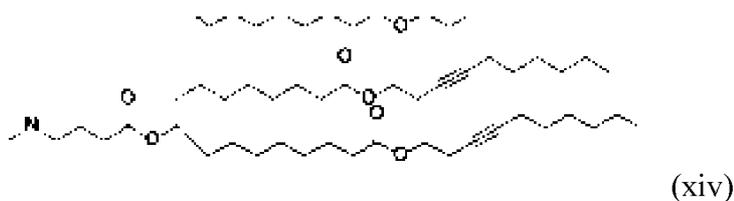
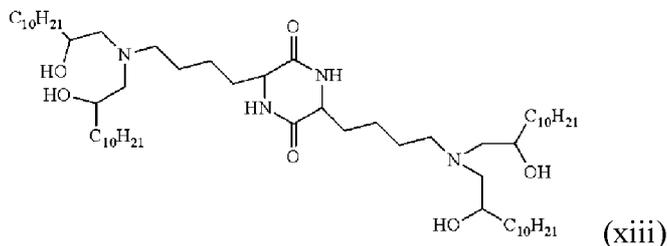
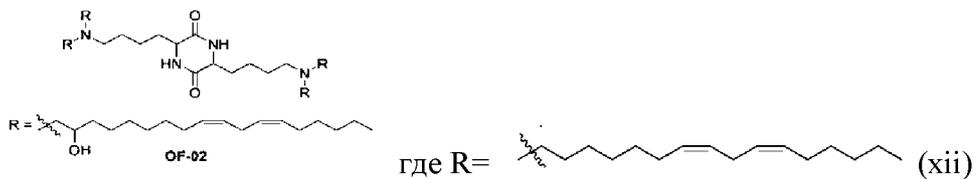
(в любой ориентации), (в любой ориентации), (в любой ориентации),
 n составляет 0-3, R^4 представляет собой C1-15алкил, Z^1 представляет собой C1-

балкилен или прямую связь, Z^2 is  (в любой ориентации) или отсутствует, при условии, что Z^1 представляет собой прямую связь, Z^2 отсутствует; R^5 представляет собой C5-9алкил или C6-10алкокси, R^6 представляет собой C5-9 алкил или C6-10 алкокси, W представляет собой метилен или прямую связь, и R^7 представляет собой H или Me, или его соль, при условии, что R^3 и R^2 представляют собой C2алкилы, X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой линейный C3алкилен, X^3 представляет собой C(=O), Y^1 представляет собой линейный C n -алкилен, $(Y^2)_n-R^4$ представляет собой , R^4 представляет собой линейный C5-алкил, Z^1 представляет собой C2-алкилен, Z^2 отсутствует, W представляет собой метилен и R^7 представляет собой H, тогда R^5 и R^6 не являются C x -алкокси.

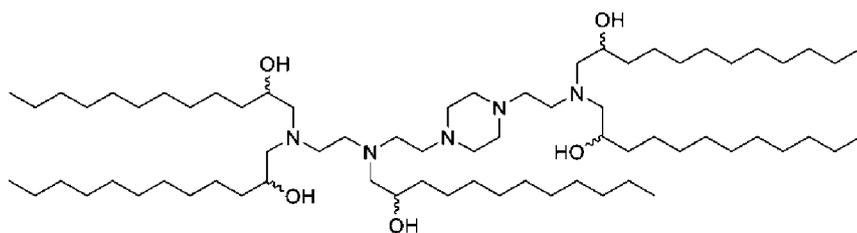
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

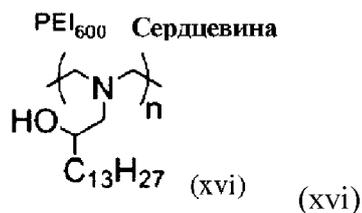


В некоторых вариантах осуществления LNP содержит соединение формулы (xiii) и соединение формулы (xiv).

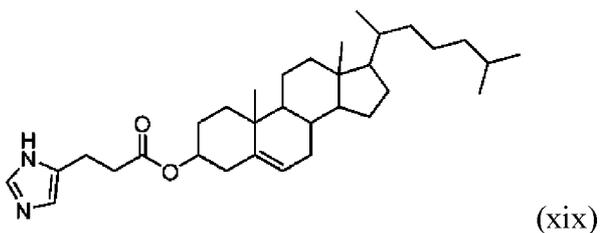
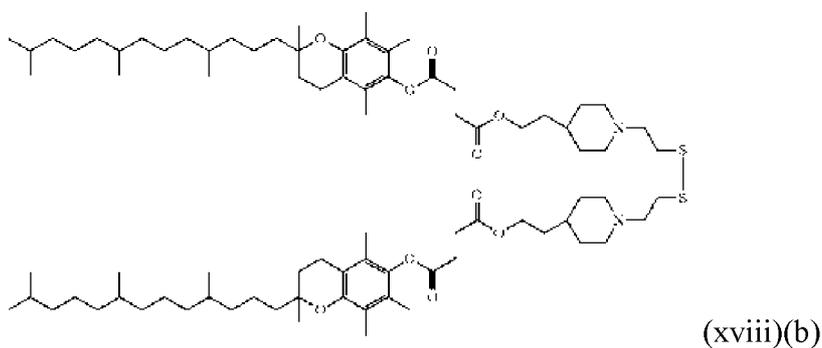
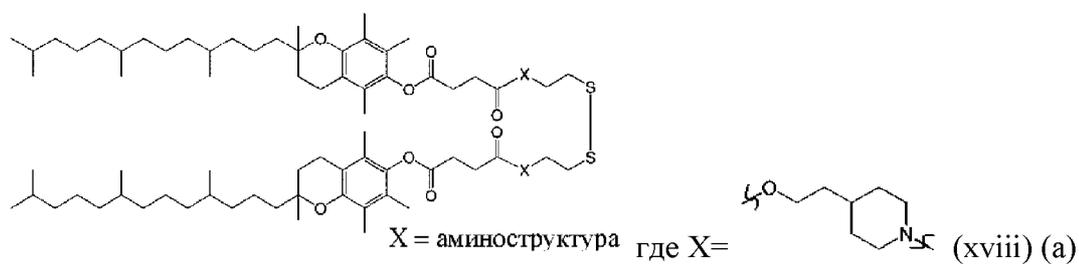
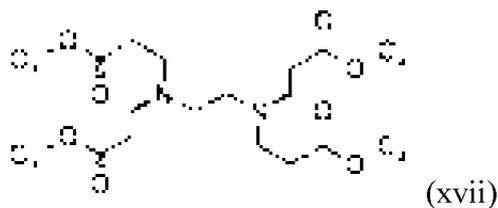


(xv)

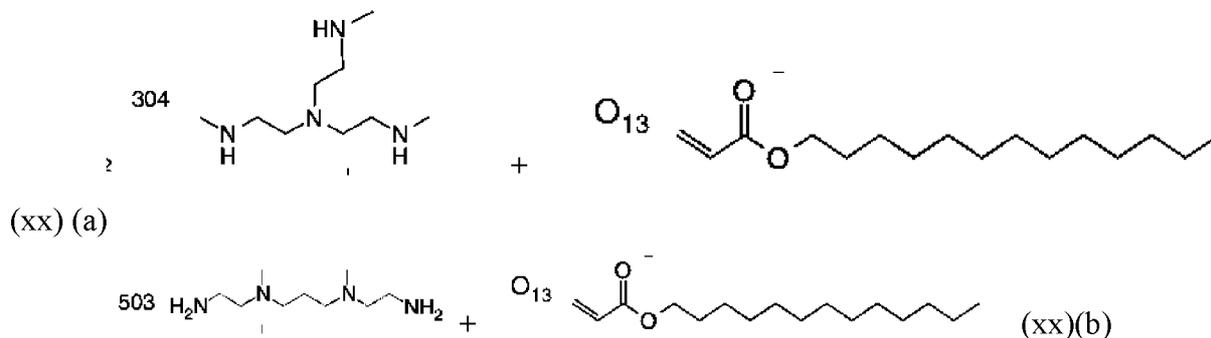
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xv), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую состав на основе соединения формулы (xvi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в эндотелиальные клетки легкого.



В некоторых вариантах осуществления липидное соединение, применяемое для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, TREM, описанной в данном документе, получают с помощью одной из следующих реакций:



В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в данном документе (например, композицию на основе TREM), обеспечивают в LNP, которая содержит ионизируемый липид. В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой гептадекан-9-ил-8-((2-гидроксиэтил)(6-оксо-6-(ундецилокси)гексил)амино)октаноат (SM-102); например, описанный в примере 1 документа US9867888 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропилоктадека-9,12-диеноат (LP01), например, синтезированный в примере 13 документа WO2015/095340 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой ди((Z)-нон-2-ен-1-ил)-9-(((4-диметиламино)бутаноил)окси)гептадекандиоат (L319), например, синтезированный в примерах 7, 8 или 9 документа US2012/0027803 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой 1,1'-((2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этил)азандиил)бис(додекан-2-ол) (C12-200), например, синтезированный в примерах 14 и 16 документа WO2010/053572 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид на основе сложного эфира холестерина, содержащего имидазол (ICE) - (3S,10R,13R,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноат, например, структуру (I) из документа WO2020/106946 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид может быть катионным липидом, ионизируемым катионным липидом, например, катионным липидом, который может существовать в положительно заряженной или нейтральной форме в зависимости от pH, или аминоксодержащим липидом, который может быть легко

протонирован. В некоторых вариантах осуществления катионный липид представляет собой липид, способный быть положительно заряженным, например, в физиологических условиях. Иллюстративные катионные липиды включают одну или несколько аминогрупп, которые несут положительный заряд. В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит катионный липид в составе с одним или несколькими нейтральными липидами, ионизируемыми аминокислотными липидами, биоразлагаемыми алкиновыми липидами, стероидами, фосфолипидами, включающими полиненасыщенные липиды, структурными липидами (например, стеринами), PEG, холестерином и липидами, конъюгированными с полимером. В некоторых вариантах осуществления катионный липид может представлять собой ионизируемый катионный липид. Иллюстративный катионный липид, раскрытый в данном документе, может характеризоваться эффективным значением pK_a , составляющим более 6,0. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать второй катионный липид, характеризующийся другим эффективным значением pK_a (например, более высоким, чем первое эффективное значение pK_a) по сравнению с первым катионным липидом. Липидная наночастица может содержать от 40 до 60 молярных процентов катионного липида, нейтрального липида, стероида, липида, конъюгированного с полимером, и терапевтического средства, например, TREM, описанной в данном документе, инкапсулированной внутри липидной наночастицы или ассоциированной с ней. В некоторых вариантах осуществления TREM составлена совместно с катионным липидом. TREM может быть адсорбирована на поверхности LNP, например LNP, содержащей катионный липид. В некоторых вариантах осуществления TREM может быть инкапсулирована в LNP, например, в LNP, содержащую катионный липид. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать нацеливающий фрагмент, например, покрытый нацеливающим средством. В некоторых вариантах осуществления состав на основе LNP является биоразлагаемым. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица, содержащая один или несколько липидов, описанных в данном документе, например, соединения формулы (i), (ii), (ii), (vii) и/или (ix), инкапсулирует по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или 100% TREM.

Иллюстративные ионизируемые липиды, которые можно применять в составах на основе липидных наночастиц, включают без ограничения липиды, перечисленные в таблице 1 документа WO2019051289, включенного в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные липиды включают без ограничения соединения одной или нескольких из следующих формул: X из документа US2016/0311759; I из документа US20150376115 или из документа US2016/0376224; I, II или III из документа US20160151284; I, IA, II или IIA из документа US20170210967; I-c из документа US20150140070; A из документа US2013/0178541; I из документа US2013/0303587 или

документа US2013/0123338; I из документа US2015/0141678; II, III, IV или V из документа US2015/0239926; I из документа US2017/0119904; I или II из документа WO2017/117528; A из документа US2012/0149894; A из документа US2015/0057373; A из документа WO2013/116126; A из документа US2013/0090372; A из документа US2013/0274523; A из документа US2013/0274504; A из документа US2013/0053572; A из документа WO2013/016058; A из документа WO2012/162210; I из документа US2008/042973; I, II, III или IV из документа US2012/01287670; I или II из документа US2014/0200257; I, II или III из документа US2015/0203446; I или III из документа US2015/0005363; I, IA, IB, IC, ID, II, ПА, ПБ, ПС, ПД или III-XXIV из документа US2014/0308304; из документа US2013/0338210; I, II, III или IV из документа WO2009/132131; A из документа US2012/01011478; I или XXXV из документа US2012/0027796; XIV или XVII из документа US2012/0058144; из документа US2013/0323269; I из документа US2011/0117125; I, II или III из документа US2011/0256175; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII из документа US2012/0202871; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XV или XVI из документа US2011/0076335; I или II из документа US2006/008378; I из документа US2013/0123338; I или X-A-Y-Z из документа US2015/0064242; XVI, XVII или XVIII из документа US2013/0022649; I, II или III из документа US2013/0116307; I, II или III из документа US2013/0116307; I или II из документа US2010/0062967; I-X из документа US2013/0189351; I из документа US2014/0039032; V из документа US2018/0028664; I из документа US2016/0317458; I из документа US2013/0195920; 5, 6 или 10 из документа US10221127; III-3 из документа WO2018/081480; I-5 или I-8 из документа WO2020/081938; 18 или 25 из документа US9867888; A из документа US2019/0136231; II из документа WO2020/219876; I из документа US2012/0027803; OF-02 из документа US2019/0240349; 23 из документа US10086013; сКК-E12/A6 из публикации Miao et al. (2020); C12-200 из документа WO2010/053572; 7C1 из публикации Dahlman et al. (2017); 304-O13 или 503-O13 из публикации Whitehead et al.; TS-P4C2 из документа US9708628; I из документа WO2020/106946; I из документа WO2020/106946.

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой MC3 (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (DLin-MC3-DMA или MC3), например, описанный в примере 9 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид ATX-002, например, описанный в примере 10 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (13Z,16Z)-A, A-диметил-3-нонилдокоза-13-16-диен-1-амин (соединение 32), например, описанное в примере 11 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой соединение 6 или соединение 22, например, описанные в примере 12 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством

ссылки во всей своей полноте).

Иллюстративные некатيونные липиды включают без ограничения дистеароил-sn-глицерофосфэтаноламин, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-Mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфэтаноламин (DMPE), дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), монометилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-O-монометил-PE), диметилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-O-диметил-PE), 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидилэтаноламин (SOPE), гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (HSPC), яичный фосфатидилхолин (EPC), диолеоилфосфатидилсерин (DOPS), сфингомиелин (SM), димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG), дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG), диэрукоилфосфатидилхолин (DEPC), пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин (POPG), диэлаидоилфосфатидилэтаноламин (DEPE), лецитин, фосфатидилэтаноламин, лизолецитин, лизофосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, яичный сфингомиелин (ESM), цефалин, кардиолипин, фосфатидную кислоту, цереброзиды, дицетилфосфат, лизофосфатидилхолин, дилинолеоилфосфатидилхолин или их смеси. Понятно, что можно также применять другие диацилфосфатидилхолиновые и диацилфосфатидилэтаноламиновые фосфолипиды. Ацильные группы в данных липидах предпочтительно представляют собой ацильные группы, полученные из жирных кислот, имеющих C10-C24-углеродные цепи, например, лауроил, миристоил, пальмитоил, стеароил или олеоил. Дополнительные иллюстративные липиды в определенных вариантах осуществления включают без ограничения липиды, описанные в Kim et al. (2020) [dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386), включенном в данный документ посредством ссылки. Такие липиды включают в некоторых вариантах осуществления растительные липиды, которые, как было обнаружено, улучшают трансфекцию печени с помощью мРНК (например, DGTS).

Другие примеры некатюнных липидов, пригодных для применения в липидных наночастицах, включают без ограничения липиды, не содержащие фосфор, такие как, например, стеариламин, додециламин, гексадециламин, ацетилпальмитат, глицеринрицинолеат, гексадецилстеарат, изопропилмиристант, амфотерные акриловые полимеры, лаурилсульфат триэтаноламина, алкиларилсульфат, полиэтилоксилированные амиды жирных кислот, бромид диоктадецилдиметиламмония, керамид, сфингомиелин и т. п. Другие некатюнные липиды описаны в документе WO2017/099823 или в публикации заявки на патент США US2018/0028664, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления некатюнный липид представляет собой

олеиновую кислоту или соединение формулы I, II или IV из документа US2018/0028664, включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Некатионный липид может составлять, например, 0-30% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание неcatiонных липидов составляет 5-20% (мол.) или 10-15% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение ионизируемых липидов к нейтральным липидам находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1 (например, составляет приблизительно 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1).

В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы не содержат каких-либо фосфолипидов.

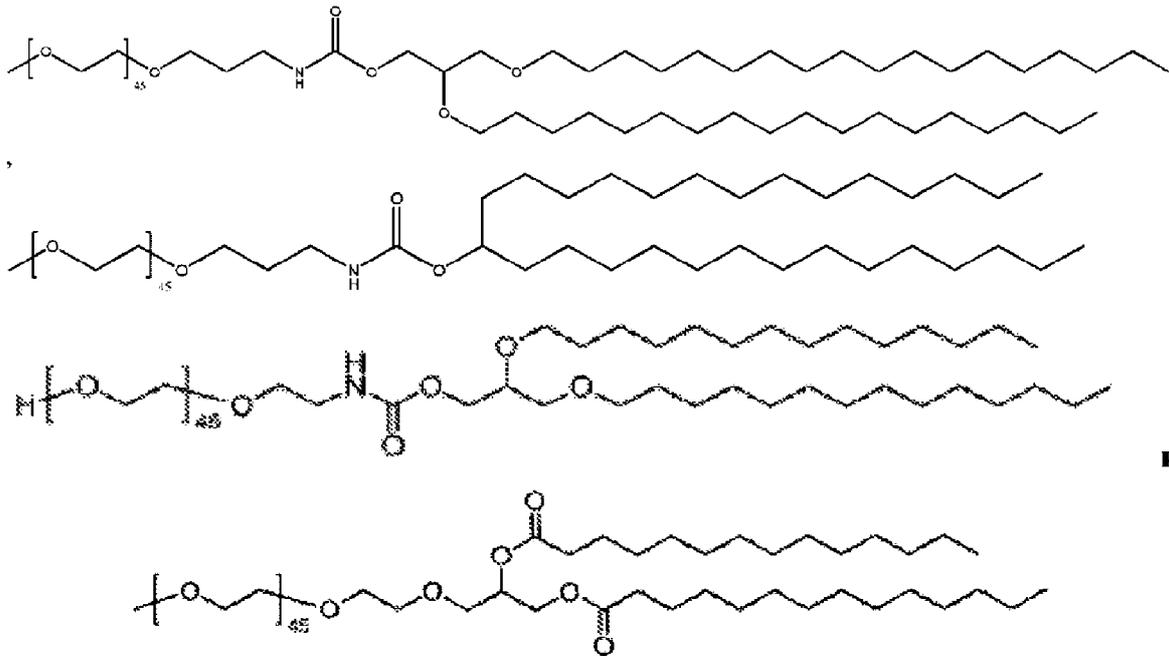
В некоторых аспектах липидная наночастица может дополнительно содержать компонент, такой как стерин, для обеспечения целостности мембраны. Одним иллюстративным стеринном, который можно применять в липидной наночастице, является холестерин и его производные. Неограничивающие примеры производных холестерина включают полярные аналоги, такие как 5 α -холестанол, 5 β -копростанол, холестерил-(2'-гидрокси)-этиловый эфир, холестерил-(4'-гидрокси)-бутиловый эфир и 6-кетохолестанол; неполярные аналоги, такие как 5 α -холестан, холестенон, 5 α -холестанон, 5 β -холестанон и холестерилдеканоат и их смеси. В некоторых вариантах осуществления производное холестерина представляет собой полярный аналог, например, холестерил-(4'-гидрокси)бутиловый эфир. Иллюстративные производные холестерина описаны в публикации согласно РСТ WO2009/127060 и публикации заявки на патент США US2010/0130588, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления компонент, обеспечивающий целостность мембраны, такой как стерин, может составлять 0-50% (мол.) (например, 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40% или 40-50%) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления такой компонент составляет 20-50% (мол.) или 30-40% (мол.) от общего количества липидов в липидной наночастице.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать полиэтиленгликоль (PEG) или конъюгированную молекулу липида. Обычно они применяются для ингибирования агрегации липидных наночастиц и/или обеспечения стерической стабилизации. Иллюстративные конъюгированные липиды включают без ограничения конъюгаты PEG-липид, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид), конъюгаты катионный полимер-липид (CPL) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления молекула конъюгированного липида представляет собой конъюгат PEG-липид, например, липид, конъюгированный с (метоксиполиэтиленгликолем).

Иллюстративные конъюгаты PEG-липид включают без ограничения PEG-диацилглицерин (DAG) (такой как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-

димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer), пегилированный фосфатидилэтанолламин (PEG-PE), PEG-сукцинатдиацилглицерин (PEG-DAG) (например, 4-0-(2',3'-ди(тетрадеcanoилокси)пропил-1-0-(w-метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбам, натриевую соль N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина или их смесь. Дополнительные иллюстративные конъюгаты PEG-липид описаны, например, в US5885613, US6287591, US2003/0077829, US2003/0077829, US2005/0175682, US2008/0020058, US2011/0117125, US2010/0130588, US2016/0376224, US2017/0119904 и US/099823, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой соединение формулы III, III-a-I, III-a-2, III-b-1, III-b-2 или V из документа US2018/0028664, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой соединение формулы II из документов US20150376115 или US2016/0376224, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил, PEG-димиристилоксипропил, PEG-дипальмитилоксипропил или PEG-дистеарилоксипропил. PEG-липид может представлять собой один или несколько из PEG-DMG, PEG-дилаурилглицерина, PEG-дипальмитоилглицерина, PEG-дистерилглицерина, PEG-дилаурилгликамида, PEG-димиристилгликамида, PEG-дипальмитоилгликамида, PEG-дистерилгликамида, PEG-холестерин-(1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамидо-3',6'-диоксооктанил]карбамоил-[омега]-метилполи(этиленгликоля), PEG-DMB (3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполи(этиленгликолевого) эфира) и 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоля)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает PEG-DMG, 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает структуру, выбранную из следующего:



В некоторых вариантах осуществления вместо PEG-липида также можно применять липиды, конъюгированные с молекулой, отличной от PEG. Например, вместо PEG-липида или в дополнение к нему можно использовать конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид) и конъюгаты катионный полимер-липид (GPL).

Иллюстративные конъюгированные липиды, т. е. конъюгаты PEG-липид, конъюгаты (POZ)-липид, конъюгаты АТТА-липид и катионный полимер-липид, описаны в патентных заявках согласно PCT и LIS, указанных в таблице 2 документа WO2019051289A9, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления PEG или конъюгированный липид могут составлять 0-20% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание PEG или конъюгированного липида составляет 0,5-10% или 2-5% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Молярные отношения ионизируемого липида, некаатионного липида, стерина и PEG-конъюгированного липида можно изменять по мере необходимости. Например, липидная частица может содержать 30-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 0-60% холестерина по молям или от общего веса композиции, 0-30% некаатионного липида по молям или от общего веса композиции и 1-10% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции. Предпочтительно композиция содержит 30-40% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 40-50% холестерина по молям или от общего веса композиции и 10-20% некаатионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых других вариантах осуществления композиция содержит 50-75% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 20-40% холестерина по молям или от общего веса композиции, 5-10% некаатионного липида по молям или от общего веса

композиции и 1-10% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции. Композиция может содержать 60-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 25-35% холестерина по молям или от общего веса композиции и 5-10% неcatiонного липида по молям или от общего веса композиции. Композиция может также содержать до 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-15% неcatiонного липида по молям или от общего веса композиции. Состав также может представлять собой состав на основе липидных наночастиц, например, содержащий 8-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 5-30% неcatiонного липида по молям или от общего веса композиции и 0-20% холестерина по молям или от общего веса композиции; 4-25% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 4-25% неcatiонного липида по молям или от общего веса композиции, 2-25% холестерина по молям или от общего веса композиции, 10-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 5% холестерина по молям или от общего веса композиции; или 2-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 2-30% неcatiонного липида по молям или от общего веса композиции, 1-15% холестерина по молям или от общего веса композиции, 2-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 1-20% холестерина по молям или от общего веса композиции; или даже до 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-10% неcatiонных липидов по молям или от общего веса композиции, или даже 100% катионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, фосфолипид, холестерин и пегилированный липид при молярном отношении 50: 10:38,5: 1,5. В некоторых других вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, холестерин и пегилированный липид при молярном отношении 60:38,5: 1,5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид, неcatiонный липид (например, фосфолипид), стерин (например, холестерин) и пегилированный липид, где молярное отношение липидов находится в диапазоне от 20 до 70 молярных процентов для ионизируемого липида при целевом значении 40-60, молярный процент для неcatiонного липида находится в диапазоне от 0 до 30 при целевом значении от 0 до 15, молярный процент для стерина находится в диапазоне от 20 до 70 при целевом значении от 30 до 50, а молярный процент для пегилированного липида находится в диапазоне от 1 до 6 при целевом значении от 2 до 5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид/неcatiонный липид/стерин/конъюгированный липид при молярном отношении 50: 10:38,5: 1,5.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен состав на основе липидных наночастиц, содержащий фосфолипиды, лецитин, фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин.

В некоторых вариантах осуществления также могут быть включены одно или

несколько дополнительных соединений. Данные соединения можно вводить отдельно, или дополнительные соединения могут быть включены в липидные наночастицы по настоящему изобретению. Другими словами, липидные наночастицы могут содержать другие соединения в дополнение к нуклеиновой кислоте или по меньшей мере вторую нуклеиновую кислоту, отличающуюся от первой. Другие дополнительные соединения могут без ограничений быть выбраны из группы, состоящей из малых или больших органических или неорганических молекул, моносахаридов, дисахаридов, трисахаридов, олигосахаридов, полисахаридов, пептидов, белков, аналогов пептидов и их производных, пептидомиметиков, нуклеиновых кислот, аналогов нуклеиновых кислот и производных, экстрактов, полученных из биологических материалов, или любых их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления LNP направляются к конкретным тканям посредством добавления нацеливающих доменов. Например, биологические лиганды могут быть представлены на поверхности LNP для усиления взаимодействия с клетками, на которых представлены когнатные рецепторы, что тем самым управляет ассоциацией с тканями, в которых клетки экспрессируют рецептор, и доставкой груза к ним. В некоторых вариантах осуществления биологический лиганд может представлять собой лиганд, который управляет доставкой в печень, например, LNP, на которых представлены GalNAc, приводят в результате к доставке груза в виде нуклеиновой кислоты в гепатоциты, которые содержат асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). В работе Akinc et al. *Mol Ther* 18(7):1357-1364 (2010) изложена идея конъюгации трехвалентного лиганда GalNAc и PEG-липиды (GalNAc-PEG-DSG) с получением LNP, зависимых от ASGPR, для наблюдаемого эффекта доставки груза с помощью LNP (см., например, фиг. 6 из Akinc et al. 2010, выше). Другие составы на основе LNP, на которых представлен лиганд, например, в которые включены фолат, трансферрин или антитела, обсуждаются в документе WO2017223135, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в дополнение к литературным источникам, используемым в данном документе, а именно Kolhatkar et al., *Curr Drug Discov Technol.* 2011 8:197-206; Musacchio and Torchilin, *Front Biosci.* 2011 16:1388-1412; Yu et al., *Mol Membr Biol.* 2010 27:286-298; Patil et al., *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2008 25:1-61 ; Benoit et al., *Biomacromolecules.* 2011 12:2708-2714; Zhao et al., *Expert Opin Drug Deliv.* 2008 5:309-319; Akinc et al., *Mol Ther.* 2010 18:1357-1364; Srinivasan et al., *Methods Mol Biol.* 2012 820:105-116; Ben-Arie et al., *Methods Mol Biol.* 2012 757:497-507; Peer 2010 *J Control Release.* 20:63-68; Peer et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 104:4095-4100; Kim et al., *Methods Mol Biol.* 2011 721:339-353; Subramanya et al., *Mol Ther.* 2010 18:2028-2037; Song et al., *Nat Biotechnol.* 2005 23:709-717; Peer et al., *Science.* 2008 319:627-630; и Peer and Lieberman, *Gene Ther.* 2011 18:1127-1133.

В некоторых вариантах осуществления LNP выбирают по тканеспецифической активности посредством добавления молекулы селективного нацеливания на орган (SORT) в состав, содержащий традиционные компоненты, такие как ионизируемые катионные липиды, амфипатические фосфолипиды, холестерин и конъюгированные с поли(этиленгликолем) (PEG) липиды. Идеи Cheng et al. *Nat Nanotechnol* 15(4):313-320

(2020) демонстрируют, что добавление дополнительного компонента "SORT" точно изменяет профиль доставки РНК *in vivo* и опосредует тканеспецифическую (например, в легкие, печень, селезенку) доставку и редактирование генов в зависимости от процентного содержания и биофизических свойств молекулы SORT.

В некоторых вариантах осуществления LNP содержат биоразлагаемые ионизируемые липиды. В некоторых вариантах осуществления LNP содержат (9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат, или другой ионизируемый липид. См., например, липиды в документах WO2019/067992, WO/2017/173054, WO2015/095340 и WO2014/136086, а также приведенные в них ссылки. В некоторых вариантах осуществления термины "катионный" и "ионизируемый" применительно к липидам LNP являются взаимозаменяемыми, например, где ионизируемые липиды являются катионными в зависимости от значения pH.

В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от нескольких 10 до нескольких 100 нм, например, как измерено с помощью динамического светорассеяния (DLS). В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 40 нм до приблизительно 150 нм, например, приблизительно 40 нм, 45 нм, 50 нм, 55 нм, 60 нм, 65 нм, 70 нм, 75 нм, 80 нм, 85 нм, 90 нм, 95 нм, 100 нм, 105 нм, 110 нм, 115 нм, 120 нм, 125 нм, 130 нм, 135 нм, 140 нм, 145 нм или 150 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 50 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 60 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 90 нм или от приблизительно 90 нм до приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм. В конкретном варианте осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 80 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP находится в диапазоне от приблизительно 1 мм до приблизительно 500 мм, от приблизительно 5 мм до приблизительно 200 мм, от приблизительно 10 мм до

приблизительно 100 нм, от приблизительно 20 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 25 нм до приблизительно 60 нм, от приблизительно 30 нм до приблизительно 55 нм, от приблизительно 35 нм до приблизительно 50 нм или от приблизительно 38 нм до приблизительно 42 нм.

В некоторых случаях LNP может быть относительно однородной. Индекс полидисперсности может применяться для указания однородности LNP, например, распределения липидных наночастиц по размерам. Небольшой (например, менее 0,3) индекс полидисперсности обычно указывает на узкое распределение частиц по размерам. LNP может характеризоваться индексом полидисперсности, составляющим от приблизительно 0 до приблизительно 0,25, например, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24 или 0,25. В некоторых вариантах осуществления индекс полидисперсности LNP может составлять от приблизительно 0,10 до приблизительно 0,20.

Дзета-потенциал LNP можно использовать для обозначения электрокинетического потенциала композиции. В некоторых вариантах осуществления дзета-потенциал может описывать поверхностный заряд LNP. Обычно требуются липидные наночастицы с относительно низким зарядом, положительным или отрицательным, поскольку более сильно заряженные соединения могут взаимодействовать с клетками, тканями и другими элементами в организме нежелательным образом. В некоторых вариантах осуществления дзета-потенциал LNP может составлять от приблизительно -10 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно -5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +15 мВ или от приблизительно +5 мВ до приблизительно +10 мВ.

Эффективность инкапсуляции TREM описывает количество TREM, которое инкапсулировано или иным образом ассоциировано с LNP после приготовления, по сравнению с исходным обеспеченным количеством. Требуется, чтобы эффективность инкапсуляции была высокой (например, близкой к 100%). Эффективность инкапсуляции можно измерить, например, путем сравнения количества TREM в растворе, содержащем липидную наночастицу, до и после разрушения липидной наночастицы с помощью одного или нескольких органических растворителей или детергентов. Анионообменную смолу можно применять для измерения количества свободного белка или нуклеиновой кислоты (например, РНК) в растворе. Флуоресценцию можно применять для измерения количества

свободной TREM в растворе. Для описанных в данном документе липидных наночастиц эффективность инкапсуляции TREM может составлять по меньшей мере 50%, например, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 95%.

LNP может необязательно содержать одно или несколько покрытий. В некоторых вариантах осуществления LNP может быть составлена в виде капсулы, пленки или таблетки с покрытием. Капсула, пленка или таблетка, содержащие композицию, описанную в данном документе, могут иметь любые пригодные размер, прочность на разрыв, твердость или плотность.

Дополнительные иллюстративные липиды, составы, способы и определение характеристик LNP описаны в документе WO2020061457, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления липофекцию клеток *in vitro* или *ex vivo* осуществляют с использованием Lipofectamine MessengerMax (Thermo Fisher) или реагента для трансфекции TransIT-mRNA (Mirus Bio). В определенных вариантах осуществления LNP составляют с использованием смеси ионизируемых липидов GenVoy_ILM (Precision NanoSystems). В некоторых вариантах осуществления LNP составлены с использованием 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоколана (DLin-KC2-DMA) или дилинолеилметил-4-диметиламинобутирата (DLin-MC3-DMA или MC3), состав и применение которого *in vivo* описаны в работе Jayaraman et al. *Angew Chem Int Ed Engl* 51(34):8529-8533 (2012), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Составы на основе LNP, оптимизированные для доставки систем CRISPR-Cas, например, RNP Cas9-gRNA, gRNA, мРНК Cas9, описаны в документах WO2019067992 и WO2019067910, оба из которых включены посредством ссылки.

Дополнительные конкретные составы на основе LNP, пригодные для доставки нуклеиновых кислот, описаны в документах US8158601 и US8168775, оба из которых включены посредством ссылки, и они включают составы, применяемые в патисиране, продаваемом под наименованием ONPATTRO.

Экзосомы также можно использовать в качестве среды-носителя для доставки лекарственного средства, применяемой для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиций на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. Обзор см. в Ha et al. July 2016. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Volume 6, Issue 4, Pages 287-296; <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>.

Дифференцированные *ex vivo* эритроциты также можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном

документе. См., например, документы WO2015073587; WO2017123646; WO2017123644; WO2018102740; WO2016183482; WO2015153102; WO2018151829; WO2018009838; Shi et al. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(28): 10131-10136; патент США № 9644180; Huang et al. 2017. *Nature Communications* 8: 423; Shi et al. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(28): 10131-10136.

Композиции на основе фузосом, например, описанные в документе WO2018208728, также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Виросомы и вирусоподобные частицы (VLP) также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе, в клетки-мишени.

Растительные нановезикулы, например, описанные в документах WO2011097480A1, WO2013070324A1 или WO2017004526A1, также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Доставка без носителя

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, можно вводить в клетку без носителя, например, путем доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, композиции на основе TREM или фармацевтической композиции на основе TREM без покрытия.

В некоторых вариантах осуществления используемое в данном документе выражение "доставка без покрытия" относится к доставке без носителя. В некоторых вариантах осуществления доставка без носителя, например, доставка без покрытия, предусматривает доставку с фрагментом, например, нацеливающим пептидом.

В некоторых вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, доставляют в клетку без носителя, например, путем доставки без покрытия. В некоторых вариантах осуществления доставка без носителя, например, доставка без покрытия, предусматривает доставку с помощью фрагмента, например, нацеливающего пептида.

Пронумерованные варианты осуществления

1. TREM, содержащая последовательность формулы A:

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

где:

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

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

где:

(a) TREM сохраняет способность поддерживать синтез белка, загружаться синтетазой, связываться фактором элонгации, вводить аминокислоту в пептидную цепь, поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где: [L1] представляет

собой линкер, содержащий нуклеотид, имеющий не встречающуюся в природе модификацию.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

22. Коровый фрагмент TREM, содержащий последовательность формулы В:

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

где:

X равняется 1 и y составляет 0 или 1;

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

TREM сохраняет способность поддерживать синтез белка, загружаться синтетазой, связываться фактором элонгации, вводить аминокислоту в пептидную цепь, поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции.

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

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

25. Коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22, где [домен

ACH], содержащий не встречающуюся в природе модификацию, сохраняет способность опосредовать спаривание с кодоном.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

фрагмент TREM содержит:

не встречающуюся в природе модификацию и один, два, три или все или любую комбинацию из следующего:

(а) половина TREM (например, полученная в результате расщепления в домене АСН, например, в последовательности антикодона, например, 5'-половина или 3'-половина);

(b) 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, полученный в результате расщепления в домене ДН или в домене АСН);

(с) 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, полученный в результате расщепления в домене ТН); или

(d) внутренний фрагмент (например, полученный в результате расщепления в любом из домена АСН, домена ДН или домена ТН).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

71. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 10.

72. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 11.

73. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 12.

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

перечисленных в таблице 13.

75. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию остова, выбранную из модификаций, перечисленных в таблице 14.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

88. TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 77, где, если нуклеотид первого типа представляет собой G, то нуклеотид

второго типа выбран из: T, C, A или U.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

осуществления 37, где ACHD имеет первую последовательность, вторую последовательность и третью последовательность, где необязательно первая последовательность и третья последовательность образуют стебель, а вторая последовательность образует петлю, например, в физиологических условиях.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

113. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, которые распознают кодон, представленный в таблице 7 или таблице 8.

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

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

116. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-451.

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

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

119. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 118, содержащая фармацевтически приемлемый компонент, например, вспомогательное вещество.

120. Способ получения TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8,

корового фрагмента TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмента TREM согласно варианту осуществления 37, включающий связывание первого нуклеотида со вторым нуклеотидом с образованием TREM.

121. Способ согласно варианту осуществления 120, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM являются синтетическими.

122. Способ согласно варианту осуществления 120 или 121, где синтез выполняют *in vitro*.

123. Способ согласно варианту осуществления 120, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM получают посредством бесклеточного твердофазного синтеза.

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

125. Клетка, содержащая TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, полученные в соответствии со способом согласно варианту осуществления 120.

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

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

приведение клетки в контакт с композицией, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, характеризуются антикодоном, который спаривается с: (a) кодоном, имеющим первую последовательность; или (b) кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента тРНК в клетке,

за счет чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

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

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

тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), у субъекта;

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

за счет чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

128. Способ согласно варианту осуществления 126 или 127, где композиция на основе TREM содержит TREM, фрагмент TREM или коровый фрагмент TREM, содержащие антикодон, который спаривается с (a).

129. Способ согласно варианту осуществления 126 или 127, где композиция на основе TREM содержит TREM, фрагмент TREM или коровый фрагмент TREM, содержащие антикодон, который спаривается с (b).

130. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-129, предусматривающий получение информации об (i).

131. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-129, предусматривающий получение информации об (ii).

132. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-129, предусматривающий получение информации об (i) и (ii).

133. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-130 или 132, где получение информации об (i) предусматривает получение значения для относительного содержания, например, относительные количества (i).

134. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-129 или 131-132, где получение информации об (ii) предусматривает получение значения для относительного содержания, например, относительные количества (ii).

135. Способ согласно варианту осуществления 133 или 134, где с учетом указанного значения клетку или субъекта приводят в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, фрагмент TREM или коровый фрагмент TREM, имеющий антикодон, который спаривается с (a) или (b).

136. Способ оценки пула тРНК в клетке или у субъекта, предусматривающий получение, например, прямое или опосредованное получение информации об относительном содержании одного или обоих из (i) и (ii), например, получение информации об относительном количестве (i) и (ii) в клетке, где (i) представляет собой фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном из ORF, имеющим первую последовательность (первый фрагмент тРНК), и (ii) представляет собой фрагмент

изоакцепторной тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, отличным от кодона, имеющего первую последовательность (второй фрагмент тРНК), в клетке, за счет чего осуществляется оценка пула тРНК в клетке или у субъекта.

137. Способ модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида в клетке, при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования в клетке.

138. Способ модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида у субъекта, при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования у субъекта.

139. Способ согласно варианту осуществления 137 или 138, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала, например, описанный в данном документе.

140. Способ согласно варианту осуществления 137 или 138, где параметр продуцирования предусматривает параметр экспрессии, например, описанный в данном документе.

141. Способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в

количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

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

за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке.

142. Способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

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

за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта.

143. Способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает :

обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM содержит фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном из ORF, имеющим первую последовательность;

приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта,

за счет чего осуществляется лечение субъекта.

144. Способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), содержащая кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает :

(i) получение, например, прямое или опосредованное получение значения статуса кодона, имеющего первую последовательность, у субъекта, где указанное значение предусматривает показатель присутствия или отсутствия кодона, имеющего первую последовательность, в образце от субъекта; и идентифицирование субъекта, имеющего кодон, имеющий первую последовательность; и

(ii) с учетом указанного значения введение субъекту композиции на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту

осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность,

за счет чего осуществляется лечение субъекта.

145. Способ оценки субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), содержащая кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает :

получение, например, прямое или опосредованное получение значения статуса кодона, имеющего первую последовательность, у субъекта, где указанное значение предусматривает показатель присутствия или отсутствия кодона, имеющего первую последовательность, в образце от субъекта; и

идентифицирование субъекта, у которого имеется кодон, имеющий первую последовательность,

за счет чего осуществляется оценка субъекта.

146. Способ согласно пункту 145, где с учетом указанного значения способ дополнительно предусматривает введение субъекту композиции на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность.

147. Способ модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида в клетке, при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (ПТС),

который предусматривает приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования в клетке.

148. Способ модулирования параметра продуцирования РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида у субъекта, при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (ПТС),

который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно

варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования у субъекта.

149. Способ согласно варианту осуществления 147 или 148, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала и/или параметр экспрессии, например, описанный в данном документе.

150. Способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон преждевременной терминации (PTC), предусматривающий:

обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, где TREM содержит фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с PTC в ORF;

приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта,

за счет чего осуществляется лечение субъекта.

151. Способ согласно варианту осуществления 150, где PTC предусматривает UAA, UGA или UAG.

152. Способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает:

приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с PTC,

за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке.

153. Способ согласно варианту осуществления 152, где PTC предусматривает UAA, UGA или UAG.

154. Способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает:

приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-8, коровый фрагмент TREM согласно варианту осуществления 22 или фрагмент TREM согласно варианту осуществления 37, в

количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования экспрессии кодируемого белка,

где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с РТС,

за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта.

155. Способ согласно варианту осуществления 154, где РТС предусматривает UAA, UGA или UAG.

156. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-146, где кодон, имеющий первую последовательность, содержит мутацию (например, точечную мутацию, например, нонсенс-мутацию), приводящую к образованию кодона преждевременной терминации (РТС), выбранного из UAA, UGA или UAG.

157. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-156, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA.

158. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-156, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA.

159. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-156, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG.

160. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-159, где TREM содержит антикодон, который спаривается со стоп-кодоном, например, стоп-кодоном, выбранным из UAA, UGA или UAG.

161. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая сохраняет, например, поддерживает вторичную и/или третичную структуру полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

162. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая сохраняет, например, поддерживает вторичную и/или третичную структуру полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

163. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая сохраняет, например, поддерживает вторичную и/или третичную структуру полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

164. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к

образованию UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая поддерживает свойство, например, функцию полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

165. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая поддерживает свойство, например, функцию полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

166. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая поддерживает свойство, например, функцию полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

167. Способ согласно любому из вариантов осуществления 161-166, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание любой из двадцати аминокислот, перечисленных в таблице 2 или таблице 8.

168. Способ согласно любому из вариантов осуществления 161-167, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, соответствующей немутированному кодону, например, последовательности кодона дикого типа, представляющего собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС.

169. Способ согласно любому из вариантов осуществления 161-168, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание премутации, например, аминокислоты дикого типа.

170. Способ согласно варианту осуществления 169, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, характеризующейся свойством, сходным со свойством у премутационной аминокислоты, например, аминокислоты дикого типа, например, аминокислоты, которая относится к той же группе, что и премутационная аминокислота, например, как показано в таблице 2.

171. Способ согласно варианту осуществления 169 или 170, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, например, аминокислоты, которая относится к той же группе, что и премутационная аминокислота, например, как показано в таблице 2.

172. Способ согласно варианту осуществления 171, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую алифатическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лейцина, метионина, изолейцина, глицина, аланина или валина.

173. Способ согласно варианту осуществления 171, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой полярную аминокислоту, имеющую незаряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: серина, треонина, цистеина, пролина, аспарагина или глутамина.

174. Способ согласно варианту осуществления 171, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет положительно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лизина, аргинина или гистидина.

175. Способ согласно варианту осуществления 171, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет отрицательно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: аспартата или глутамата.

176. Способ согласно варианту осуществления 171, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую ароматическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: фенилаланина, тирозина или триптофана.

177. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая не изменяет, например, поддерживает параметр продуцирования, например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала РНК, соответствующей ORF, или полипептида, кодируемого ORF.

178. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая не изменяет, например, поддерживает параметр продуцирования, например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала РНК, соответствующей ORF, или полипептида, кодируемого ORF.

179. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая не изменяет, например, поддерживает параметр продуцирования, например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала РНК, соответствующей ORF, или полипептида, кодируемого ORF.

180. Способ согласно любому из вариантов осуществления 177-179, где параметр продуцирования сравнивают с РНК, соответствующей полипептиду, или кодируемым ею полипептидом, в остальном подобной ORF, имеющей премутацию, например, аминокислоту дикого типа, встроенную в положение, соответствующее кодону с первой последовательностью или РТС.

181. Способ согласно любому из вариантов осуществления 177-180, где параметр продуцирования предусматривает параметр экспрессии.

182. Способ согласно варианту осуществления 181, где параметр экспрессии предусматривает:

- (a) трансляцию белка;
- (b) уровень экспрессии (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (c) посттрансляционную модификацию полипептида или белка;

- (d) фолдинг (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (e) структуру (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (f) трансдукцию (например, полипептида или белка);
- (g) компартиментализацию (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (h) встраивание (например, полипептида, или белка, или мРНК) в надмолекулярную структуру, например, встраивание в мембрану, протеасому или рибосому;
- (i) встраивание в мультимерный полипептид, например, гомо- или гетеродимер, и/или
- (j) стабильность.

183. Способ согласно любому из вариантов осуществления 177-180, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала.

184. Способ согласно варианту осуществления 183, где параметр передачи сигнала предусматривает:

- (1) модулирование сигнального пути, например, клеточного сигнального пути, который расположен ниже или выше белка, кодируемого эндогенной ORF, имеющей первую последовательность или РТС;
- (2) модулирование судьбы клеток;
- (3) модулирование занятости рибосомы;
- (4) модулирование трансляции белка;
- (5) модулирование стабильности мРНК;
- (6) модулирование фолдинга и структуры белка;
- (7) модулирование белковой трансдукции или компартиментализации и/или
- (8) модулирование стабильности белка.

185. Способ согласно любому из вариантов осуществления 177-184, где параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) может модулироваться (например, повышаться), например, на по меньшей мере 5% (например, на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% или больше), например, по сравнению с референтной последовательностью.

186. Способ согласно любому из вариантов осуществления 177-185, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание любой из двадцати аминокислот, перечисленных в таблице 2 или таблице 8.

187. Способ согласно любому из вариантов осуществления 177-186, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, соответствующей немутированному кодону, например, последовательности кодона дикого типа, представляющего собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС.

188. Способ согласно любому из вариантов осуществления 177-187, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание премутации, например, аминокислоты дикого типа.

189. Способ согласно варианту осуществления 188, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, характеризующейся

свойством, сходным со свойством у премутационной аминокислоты, например, аминокислоты дикого типа, например, аминокислоты, которая относится к той же группе, что и премутационная аминокислота, например, как показано в таблице 2.

190. Способ согласно варианту осуществления 188 или 189, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, например, аминокислоты, которая относится к той же группе, что и премутационная аминокислота, например, как показано в таблице 2.

191. Способ согласно варианту осуществления 190, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую алифатическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лейцина, метионина, изолейцина, глицина, аланина или валина.

192. Способ согласно варианту осуществления 190, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой полярную аминокислоту, имеющую незаряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: серина, треонина, цистеина, пролина, аспарагина или глутамина.

193. Способ согласно варианту осуществления 190, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет положительно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лизина, аргинина или гистидина.

194. Способ согласно варианту осуществления 190, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет отрицательно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: аспартата или глутамата.

195. Способ согласно варианту осуществления 190, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую ароматическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: фенилаланина, тирозина или триптофана.

196. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание любой из 20 аминокислот, перечисленных в таблице 8, в стоп-кодоне UAA.

197. Способ согласно варианту осуществления 196, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, соответствующей немутированному кодону, например, последовательности кодона дикого типа, представляющего собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС.

198. Способ согласно варианту осуществления 196 или 197, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание премутации, например, аминокислоты дикого типа.

199. Способ согласно варианту осуществления 198, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, имеющей характеристики, сходные с характеристиками у премутационной аминокислоты, например, аминокислоты дикого типа, например, аминокислоты, которая относится к той же группе,

что и премутационная аминокислота, например, как показано в таблице 2.

200. Способ согласно варианту осуществления 198 или 199, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую алифатическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лейцина, метионина, изолейцина, глицина, аланина или валина.

201. Способ согласно варианту осуществления 198 или 199, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой полярную аминокислоту, имеющую незаряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: серина, треонина, цистеина, пролина, аспарагина или глутамина.

202. Способ согласно варианту осуществления 198 или 199, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет положительно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лизина, аргинина или гистидина.

203. Способ согласно варианту осуществления 198 или 199, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет отрицательно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: аспартата или глутамата.

204. Способ согласно варианту осуществления 198 или 199, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую ароматическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: фенилаланина, тирозина или триптофана.

205. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание любой из 20 аминокислот, перечисленных в таблице 8, в стоп-кодоне UGA.

206. Способ согласно варианту осуществления 205, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, соответствующей немутированному, например, последовательности кодона дикого типа, представляющего собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС.

207. Способ согласно варианту осуществления 206, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание премутации, например, аминокислоты дикого типа.

208. Способ согласно варианту осуществления 206 или 207, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, имеющей характеристики, сходные с характеристиками у премутационной аминокислоты, например, аминокислоты дикого типа, например, аминокислоты, которая относится к той же группе, что и премутационная аминокислота, как показано в таблице 2.

209. Способ согласно варианту осуществления 206 или 207, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую алифатическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лейцина, метионина, изолейцина, глицина, аланина или валина.

210. Способ согласно варианту осуществления 206 или 207, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой полярную аминокислоту, имеющую незаряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: серина, треонина, цистеина, пролина, аспарагина или глутамина.

211. Способ согласно варианту осуществления 206 или 207, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет положительно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лизина, аргинина или гистидина.

212. Способ согласно варианту осуществления 206 или 207, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет отрицательно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: аспартата или глутамата.

213. Способ согласно варианту осуществления 206 или 207, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую ароматическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: фенилаланина, тирозина или триптофана.

214. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или PTC содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание любой из 20 аминокислот, перечисленных в таблице 8, в стоп-кодоне UAG.

215. Способ согласно варианту осуществления 214, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, соответствующей немутированной, например, последовательности кодона дикого типа, представляющего собой кодон, имеющий первую последовательность, или PTC.

216. Способ согласно варианту осуществления 215, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание премутации, например, аминокислоты дикого типа.

217. Способ согласно варианту осуществления 216, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, имеющей характеристики, сходные с характеристиками у премутационной аминокислоты, например, аминокислоты дикого типа, например, аминокислоты, которая относится к той же группе, что и премутационная аминокислота, например, как показано в таблице 2.

218. Способ согласно варианту осуществления 216 или 217, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую алифатическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лейцина, метионина, изолейцина, глицина, аланина или валина.

219. Способ согласно варианту осуществления 216 или 217, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой полярную аминокислоту, имеющую незаряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: серина, треонина, цистеина, пролина, аспарагина или глутамина.

220. Способ согласно варианту осуществления 216 или 217, где если премутация,

например аминокислота дикого типа, имеет положительно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: лизина, аргинина или гистидина.

221. Способ согласно варианту осуществления 216 или 217, где если премутация, например аминокислота дикого типа, имеет отрицательно заряженную R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: аспартата или глутамата.

222. Способ согласно варианту осуществления 216 или 217, где если премутация, например аминокислота дикого типа, представляет собой неполярную аминокислоту, имеющую ароматическую R-группу, TREM опосредует встраивание любой из следующих аминокислот: фенилаланина, тирозина или триптофана.

223. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, например, мутацию, приводящую к замене UGG на UGA.

224. Способ согласно варианту осуществления 223, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UGA и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой триптофан.

225. Способ согласно пункту 224, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознает стоп-кодон UGA и опосредует встраивание триптофана в положении стоп-кодона UGA.

226. Способ согласно пункту 224, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и триптофан, например, как показано в таблице 2.

227. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, например, мутацию, приводящую к замене UAU на UAA.

228. Способ согласно варианту осуществления 227, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UAU и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой тирозин.

229. Способ согласно пункту 228, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание тирозина в положении стоп-кодона UAA.

230. Способ согласно пункту 228, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и тирозин, например, как показано в таблице 2.

231. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG,

например, мутацию, приводящую к замене UAC на UAG.

232. Способ согласно варианту осуществления 231, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UAC и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой тирозин.

233. Способ согласно пункту 232, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание тирозина в положении стоп-кодона UAG.

234. Способ согласно пункту 232, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и тирозин, например, как показано в таблице 2.

235. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, например, мутацию, приводящую к замене UGU на UGA.

236. Способ согласно варианту осуществления 235, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UGU и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой цистеин.

237. Способ согласно пункту 236, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание цистеина в положении стоп-кодона UGA.

238. Способ согласно пункту 236, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и цистеин, например, как показано в таблице 2.

239. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, например, мутацию, приводящую к замене UGC на UGA.

240. Способ согласно варианту осуществления 239, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UGC и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой цистеин.

241. Способ согласно пункту 240, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание цистеина в положении стоп-кодона UGA.

242. Способ согласно пункту 240, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGG и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и цистеин, например, как показано в таблице 2.

243. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, например, мутацию, приводящую к замене GAA на UAA.

244. Способ согласно варианту осуществления 243, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой GAA и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой глутамат.

245. Способ согласно пункту 244, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание глутамата в положении стоп-кодона UAA.

246. Способ согласно пункту 244, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и глутамат, например, как показано в таблице 2.

247. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, например, мутацию, приводящую к замене GAG на UAG.

248. Способ согласно варианту осуществления 247, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой GAG и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой глутамат.

249. Способ согласно пункту 248, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание глутамата в положении стоп-кодона UAG.

250. Способ согласно пункту 248, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и глутамат, например, как показано в таблице 2.

251. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, например, мутацию, приводящую к замене AAA на UAA.

252. Способ согласно варианту осуществления 251, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой AAA и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой лизин.

253. Способ согласно пункту 252, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание лизина в положении стоп-кодона UAA.

254. Способ согласно пункту 252, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание аминокислоты,

которая относится к той же группе аминокислот, что и лизин, например, как показано в таблице 2.

255. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, например, мутацию, приводящую к замене AAG на UAG.

256. Способ согласно варианту осуществления 255, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой AAG и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой лизин.

257. Способ согласно пункту 256, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание лизина в положении стоп-кодона UAG.

258. Способ согласно пункту 256, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и лизин, например, как показано в таблице 2.

259. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, например, мутацию, приводящую к замене САА на UAA.

260. Способ согласно варианту осуществления 259, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой САА и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой глутамин.

261. Способ согласно пункту 260, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание глутамина в положении стоп-кодона UAA.

262. Способ согласно пункту 260, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и глутамин, например, как показано в таблице 2.

263. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, например, мутацию, приводящую к замене CAG на UAG.

264. Способ согласно варианту осуществления 263, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой CAG и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой глутамин.

265. Способ согласно пункту 264, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание глутамина в положении стоп-кодона UAG.

265. Способ согласно пункту 264, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и глутамин, например, как показано в таблице 2.

266. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, например, мутацию, приводящую к замене UCA на UGA.

267. Способ согласно варианту осуществления 266, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UCA и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой серин.

268. Способ согласно пункту 267, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание серина в положении стоп-кодона UGA.

269. Способ согласно пункту 267, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и серин, например, как показано в таблице 2.

270. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, например, мутацию, приводящую к замене UCG на UAG.

271. Способ согласно варианту осуществления 270, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UCG и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой серин.

272. Способ согласно пункту 271, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание серина в положении стоп-кодона UAG.

273. Способ согласно пункту 271, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и серин, например, как показано в таблице 2.

274. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, например, мутацию, приводящую к замене UUA на UAA.

275. Способ согласно варианту осуществления 274, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UUA и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой лейцин.

276. Способ согласно пункту 275, где TREM, коровый фрагмент TREM или

фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание лейцина в положении стоп-кодона UAA.

277. Способ согласно пункту 275, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и лейцин, например, как показано в таблице 2.

278. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, например, мутацию, приводящую к замене UUA на UGA.

279. Способ согласно варианту осуществления 278, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UUA и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой лейцин.

280. Способ согласно пункту 279, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание лейцина в положении стоп-кодона UGA.

281. Способ согласно пункту 279, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и лейцин, например, как показано в таблице 2.

282. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG, например, мутацию, приводящую к замене UUG на UAG.

283. Способ согласно варианту осуществления 282, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой UUG и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой лейцин.

284. Способ согласно пункту 283, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание лейцина в положении стоп-кодона UAG.

285. Способ согласно пункту 284, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UAG и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и лейцин, например, как показано в таблице 2.

286. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, например, мутацию, приводящую к замене CGA на UGA.

287. Способ согласно варианту осуществления 286, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой CGA и аминокислота, соответствующая

немутированному кодону, представляет собой аргинин.

288. Способ согласно пункту 287, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание аргинина в положении стоп-кодона UGA.

289. Способ согласно пункту 287, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и аргинин, например, как показано в таблице 2.

290. Способ согласно варианту осуществления 126-160, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UGA, например, мутацию, приводящую к замене GGA на UGA.

291. Способ согласно варианту осуществления 290, где немутированная, например дикого типа, последовательность кодона, представляющая собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС представляет собой GGA и аминокислота, соответствующая немутированному кодону, представляет собой глицин.

292. Способ согласно пункту 291, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание глицина в положении стоп-кодона UGA.

293. Способ согласно пункту 291, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают стоп-кодон UGA и опосредуют встраивание аминокислоты, которая относится к той же группе аминокислот, что и глицин, например, как показано в таблице 2.

294. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-293, где встраивание аминокислоты посредством TREM, фрагмента TREM или корового фрагмента TREM приводит в результате к модулированию, например, повышению параметра продуцирования, например, параметра экспрессии и/или параметра передачи сигнала РНК, соответствующей ORF, или полипептида, кодируемого ORF.

295. Способ согласно варианту осуществления 294, где параметр продуцирования предусматривает параметр экспрессии.

296. Способ согласно варианту осуществления 295, где параметр экспрессии предусматривает:

- (a) трансляцию белка;
- (b) уровень экспрессии (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (c) посттрансляционную модификацию полипептида или белка;
- (d) фолдинг (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (e) структуру (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (f) трансдукцию (например, полипептида или белка);
- (g) компартиментализацию (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (h) встраивание (например, полипептида, или белка, или мРНК) в надмолекулярную структуру, например, встраивание в мембрану, протеасому или рибосому;

(i) встраивание в мультимерный полипептид, например, гомо- или гетеродимер, и/или

(j) стабильность.

297. Способ согласно варианту осуществления 294, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала.

298. Способ согласно варианту осуществления 297, где параметр передачи сигнала предусматривает:

(1) модулирование сигнального пути, например, клеточного сигнального пути, который расположен ниже или выше белка, кодируемого эндогенной ORF, имеющей первую последовательность или РТС;

(2) модулирование судьбы клеток;

(3) модулирование занятости рибосомы;

(4) модулирование трансляции белка;

(5) модулирование стабильности мРНК;

(6) модулирование фолдинга и структуры белка;

(7) модулирование белковой трансдукции или компарментализации и/или

(8) модулирование стабильности белка.

299. Способ согласно любому из вариантов осуществления 294-298, где параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) может модулироваться (например, повышаться), например, на по меньшей мере 5% (например, на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% или больше), например, по сравнению с референтной последовательностью.

300. Способ по любому из вариантов осуществления 126-299, где у субъекта имеется или он был идентифицирован как имеющий нарушение или заболевание, перечисленное в любой из таблиц 15, 1, 6 или 17.

301. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-299, где клетка связана с субъектом, например, получена от субъекта, у которого имеется нарушение или заболевание, перечисленное в любой из таблиц 15, 16 и 17.

302. Способ согласно варианту осуществления 300 или 301, где нарушение или заболевание выбрано из левого столбца таблицы 4.

303. Способ согласно варианту осуществления 300 или 301, где нарушение или заболевание выбрано из левого столбца таблицы 4, и кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в гене, выбранном из правого столбца в таблице 4, где необязательно кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в положении, представленном в таблице 4.

304. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-299, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в гене, выбранном из правого столбца в таблице 4, где необязательно кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в положении, представленном в таблице 4.

305. Способ согласно варианту осуществления 300 или 301, где нарушение или

симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 5.

306. Способ согласно варианту осуществления 300 или 301, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6.

307. Способ согласно варианту осуществления 300 или 301, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6, и кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в любом гене, представленном в таблице 6.

308. Способ согласно варианту осуществления 300 или 301, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6, и кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в соответствующем гене, представленном в таблице 6, например, гене, соответствующем заболеванию или нарушению.

309. Способ согласно варианту осуществления 300 или 301, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6, и кодон, имеющий первую последовательность, или РТС не находится в гене, представленном в таблице 6.

310. Способ согласно любому из вариантов осуществления 126-299, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в гене, представленном в таблице 3.

311. Способ согласно любому из вариантов осуществления 303, 304, 307, 308, 309 или 310, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в любом положении в пределах ORF гена, например, выше встречающегося в природе стоп-кодона.

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

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

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представлены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, однако не предполагают ограничения объема настоящего изобретения; из их иллюстративной природы будет понятно, что в качестве альтернативы можно применять другие процедуры, способы или методики, известные специалистам в данной области.

Оглавление для примеров

- | | |
|----------|--|
| Пример 1 | Синтез гуанозин-2'-О-МОЕ-фосфорамидита |
| Пример 2 | Синтез 5,6-дигидроуридина |

- Пример 3 Синтез TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силил-2'-ортоэфира (2'-ACE)
- Пример 4 Синтез аргининовой TREM с модификацией 2'-O-MOE
- Пример 5 Синтез аргининовой TREM с модификацией, представляющей собой псевдоуридин и 2'-O-MOE
- Пример 6 Синтез глутаминовой TREM с модификацией, представляющей собой 5,6-дигидроуридин
- Пример 7 Синтез глутаминовой TREM с модификацией, представляющей собой псевдоуридин
- Пример 8 Синтез нуклеотидов, содержащих аминокотистое основание (AN1)
- Пример 9 Синтез молекул TREM, конъюгированных с биотином
- Пример 10 Контроль качества синтезированной TREM посредством масс-спектрометрического анализа
- Пример 11 Контроль качества синтезированной TREM посредством анионообменной HPLC
- Пример 12 Контроль качества синтезированной TREM посредством очистки и PAGE-анализа
- Пример 13 Снятие защиты с синтезированной TREM
- Пример 14 Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в репортерном белке при введении синтетической аргининовой некогнатной TREM (1)
- Пример 15 Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в репортерном белке при введении синтетической аргининовой некогнатной TREM (2)
- Пример 16 Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в ORF фактора свертывания крови IX посредством введения синтетической аргининовой некогнатной TREM
- Пример 17 Коррекция миссенс-мутации в ORF с помощью введения TREM

Пример 1. Синтез гуанозин-2'-O-MOE-фосфорамидита

В данном примере описан синтез гуанозин-2'-O-MOE-фосфорамидита. Гуанозин-2'-O-MOE-фосфорамидит получают и очищают в соответствии с ранее опубликованными процедурами (Wen K. et al. (2002) *The Journal of Organic Chemistry*, 67(22), 7887-7889).

Вкратце, гуанозин и имидазол сушат путем совместного выпаривания с пиридином, растворяют в сухом DMF и обрабатывают с помощью добавления по каплям бис(диизопропилхлорсилил)метана при 0°C. Температуру постепенно повышают до 25°C и затем выдерживают в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и

выпавшее в осадок белое твердое вещество фильтруют с получением соединения 1. К раствору соединения 1, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ и TBAI в DMF при -20°C добавляют бис(триметилсилил)амид натрия и смесь перемешивают в течение 4 часов в атмосфере аргона. После того как реакцию гасят метанолом, THF выпаривают и остаток осаждают на льду с получением соединения 2. TBAF добавляют к раствору соединения 2 при 25°C и затем смесь перемешивают при 35°C в течение 5 часов. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток фильтруют через небольшой слой силикагеля с использованием 10% метанола в дихлорметане с получением гуанозин-2'-О-МОЕ-фосфорамидита.

Пример 2. Синтез 5,6-дигидроуридина

В данном примере описан синтез 5,6-дигидроуридина. 5,6-Дигидроуридинфосфорамидит получают и очищают в соответствии с ранее опубликованными процедурами (Hanze AR et al., (1967) *Journal of the American Chemical Society*, 89(25), 6720-6725). Вкратце, кислород барботируют через раствор уридина в присутствии платиновой черни. После окончания реакции реакционную смесь наносят на тонкослойные хроматографические пластины с силикагелем и проявляют в смеси метанол-хлороформ (1:1). Через 1 час смесь охлаждают и центрифугируют, а прозрачную жидкость лиофилизируют с получением продукта 5,6-дигидроуридина.

Пример 3. Синтез TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силил-2'-ортоэфира (2'-ACE)

В данном примере описан синтез TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силил-2'-ортоэфира (2'-ACE), обобщенный из (Hartsel SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050).

Защищенные рибонуклеозидные мономеры

5'-О-силил-2'-О-ACE-защищенные фосфорамидиты получают и очищают в соответствии с ранее опубликованными процедурами (Hartsel SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050). Вкратце, синтез мономеров начинается со стандартных рибонуклеозидов с защищенным основанием [rA(ibu), rC(ацетил), rG(ibu) и U]. Затем проводят ортогональную защиту с помощью 5'-силил-2'-ACE и получение амидита в ходе пяти основных стадий:

1. Одновременная временная защита 5'- и 3'-гидроксильных групп с помощью 1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксана (TIPS).
2. Региоспецифическое превращение 2'-гидроксила в сложный 2'-О-ортоэфир с использованием трис(ацетоксиэтил)ортоформиата (ACE-ортоформиат).
3. Удаление защиты 5',3'-TIPS.
4. Введение защитной группы 5'-О-силилового эфира с использованием бензгидрилоксибис-(триметилсилилокси)-хлорсилана (BzH-Cl).
5. Фосфитилирование 3'-ОН с помощью бис(N, N'-диизопропиламино)метоксифосфина.

Полностью защищенный фосфитилированный мономер представляет собой масло.

Для облегчения обработки и растворения раствор фосфорамидита выпаривают досуха в тарированной колбе, чтобы обеспечить возможность количественного определения выходов. Затем фосфорамидитное масло растворяют в безводном ацетонитриле, распределяют по флаконам для синтеза аликвотами по 1,0 ммоль и выпаривают досуха под вакуумом в присутствии гидроксида калия (KOH) и P₂O₅.

Синтез олигорибонуклеозидов

Таблица 16

Стадия синтеза	Реагент	Время подачи	Время реакции
Деблокирование	3% DCA в DCM	35	
Активатор	0,5 М S-этилтетразол	6	
Сочетание	0,1 М амидит 8,0	30	
	0,5 М S-этилтетразол	8	30
<i>Повторное сочетание</i>			
Окисление	Трет-бутилгидропероксид	20	10
<i>Повторная подача окисления</i>			
Кэпирование	1-метилимидазол и уксусный ангидрид	12	10
Десилилирование	TEAHF	35	

Синтез 5'-силлил-2'-АСЕ-олигорибонуклеотидов начинается с соответствующим образом модифицированного 3'-концевого нуклеозида, присоединенного через 3'-гидроксил к полистирольной подложке. Затем твердую подложку, содержащуюся в соответствующем картридже для реакции, помещают в соответствующее положение колонки на приборе. Цикл синтеза составляют с использованием значений времени подачи и стадий ожидания, указанных в таблице 16.

1. Начальное детритилирование: Первая стадия цикла синтеза представляет собой удаление 5'-O-DMT из связанной с нуклеозидом полистирольной подложки с использованием 3% DCA в DCM.

2. Соединение: На твердую подложку подают раствор 5-этилтио-1Н-тетразола с последующей одновременной подачей равного количества раствора активатора и фосфорамидита. В зависимости от требуемой последовательности и масштаба синтеза избыток активатора и активатора вместе с амидитом доставляют попеременно несколько раз для повышения эффективности сочетания, которая, как правило, превышает 99% в расчете на реакцию сочетания. 5-Этилтио-1Н-тетразол активирует сочетание путем протонирования диизопропиламина, присоединенного к трехвалентному фосфору. Нуклеофильная атака 5-этилтио-1Н-тетразола приводит к образованию тетразолидного промежуточного соединения, которое вступает в реакцию со свободным 5'-ОН связанного

с подложкой нуклеозида с образованием межнуклеотидной фосфитной связи.

3. Окисление: На следующей стадии удлинения цепи связь на основе фосфора (III) окисляется в течение 10-20 с до более стабильной и в конечном итоге необходимой связи на основе P(V) с использованием трет-бутилгидропероксида.

4. Кэпирование: Хотя подача избытка активатора и фосфорамидита повышает эффективность сочетания, небольшой процент не вступившего в реакцию нуклеозида может оставаться связанным с подложкой. Чтобы предотвратить введение смешанных последовательностей, не вступившие в реакцию 5'-ОН "кэпируют" или блокируют путем ацетилирования первичного гидроксила. Это ацетилирование достигается за счет одновременной подачи 1-метилимидазола и уксусного ангидрида.

5. 5'-Десилилирование: Прежде чем следующий нуклеозид в последовательности может быть добавлен к растущей олигонуклеотидной цепи, 5'-силильную группу удаляют с помощью иона фтора. Для этого требуется подача тригидрофторида триэтиламина в течение 45 с. Десилилирование является быстрым и поддающимся количественной оценке и не требует стадии ожидания.

Стадии 2-5 повторяют для каждого последующего нуклеотида, пока не будет построена требуемая последовательность.

Снятие защиты с олигонуклеотида

Двухстадийная стратегия быстрого снятия защиты используется для удаления защиты фосфатного остова, высвобождения олигонуклеотида с твердой подложки и удаления защитных групп экзоциклического амина на А, G и С. Обработка также удаляет ацетильный фрагмент со сложного ацетоксиэтилового ортоэфира, что приводит к 2'-бис-гидроксиэтил-защищенному промежуточному продукту, который теперь в 10 раз более лабилен в отношении конечного снятия защиты с помощью кислоты. На первой стадии снятия защиты используют S_2Na_2 для селективного удаления метильной защиты с межнуклеотидного фосфата, оставляя олигорибонуклеотид прикрепленным к полистирольной подложке. Эта конфигурация позволяет полностью смывать любой остаточный реагент перед продолжением. В качестве альтернативы можно также использовать многоколоночный подход с системой трубопроводов.

1. Цилиндр шприца присоединяют к одной из двух монтажных муфт на колонке для синтеза. 2 мл реагента S_2Na_2 набирают во второй шприц и присоединяют к противоположной стороне колонки для синтеза. Реагент S_2Na_2 осторожно проталкивают через колонку в пустой цилиндр шприца, продолжая движение вперед и назад несколько раз. Колонку, заполненную реагентом, выдерживают при комнатной температуре в течение 10 мин.

2. Реагент S_2Na_2 удаляют из колонки. Используя чистый шприц, колонку тщательно промывают водой. На второй стадии снятия защиты используют 40% 1-метиламин в воде для высвобождения олигорибонуклеотида с твердой подложки, снятия защиты с экзоциклических аминов основания и деацилирования сложного 2'-ортоэфира, оставляя соединение со снятой защитой.

Снятие защиты с помощью N-метиламина

1. Смолу твердой подложки переносят из колонки во флакон объемом 4 мл.
2. Добавляют 2 мл 40% метиламина и нагревают в течение 12 мин при 60°C.
3. Метиламин удаляют и переносят в новый флакон.
4. Раствор олигонуклеотида выпаривают досуха в SpeedVac или подобном устройстве.

Выходы олигонуклеотидов измеряют с использованием ультрафиолетового (УФ) спектрофотометра (поглощение при 260 нм).

Пример 4. Синтез аргининовой TREM с модификацией 2'-O-MOE

В этом примере описан синтез Arg TREM, имеющей одну модификацию 2'-O-MOE. Модификация 2'-O-MOE может быть размещена на нуклеотиде любого домена или линкера Arg TREM или в любом положении в указанном домене или линкере.

Синтез олигорибонуклеотидов 2'-ACE-PHK осуществляют на модифицированном синтезаторе ДНК/PHK Applied Biosystems 394 или аналогичном приборе. 2'-O-MOE-амидиты синтезируют, как в примере 2. Олигонуклеотидную последовательность: GGCUCCGUGGCGCAAUGGAUAGCGCAUUGGACUUCUAAUUCAAAGGUUCCGGGUUCG(A-MOE)GUCCCGGCGGAGUCG синтезируют согласно протоколу, описанному в примере 4. Аналогичный способ можно использовать для добавления модификации 2'-O-MOE на TREM, определяющей любую из других 19 аминокислот.

Пример 5. Синтез аргининовой TREM с модификациями, представляющими собой псевдоуридин и 2'-O-MOE

В этом примере описан синтез Arg TREM с модификациями, представляющими собой псевдоуридин и 2'-O-MOE. Модификация может быть размещена на нуклеотиде любого домена или линкера Arg TREM или в любом положении в указанном домене или линкере.

Синтез олигорибонуклеотидов 2'-ACE-PHK осуществляют на модифицированном синтезаторе ДНК/PHK Applied Biosystems 394 или аналогичном приборе. 2'-O-MOE-амидиты синтезируют согласно описанному в примере 1. Псевдоуридиновые (P) амидиты получают от Glen Research или аналогичного поставщика. Олигонуклеотидную последовательность:

GGCUCCGUGGCGCAAUGGAUAGCGCAPUGGACUUCUAAUUCAAAGGUUCCGGGUUCG(A-MOE)GUCCCGGCGGAGUCG синтезируют согласно протоколу, описанному в примере 3. Аналогичный способ можно использовать для добавления модификаций, представляющих собой псевдоуридин и 2'-O-MOE, на TREM, определяющей любую из других 19 аминокислот.

Пример 6. Синтез глутаминовой TREM с модификацией, представляющей собой дигидроуридин

В этом примере описан синтез Gln TREM, имеющей модификацию, представляющую собой дигидроуридин. Модификация может быть размещена на нуклеотиде любого домена или линкера Gln TREM или в любом положении в указанном

домене или линкере.

Синтез олигорибонуклеотидов 2'-АСЕ-РНК осуществляют на модифицированном синтезаторе ДНК/РНК Applied Biosystems 394 или аналогичном приборе. Дигидроуридин (D) синтезируют согласно описанному в примере 2. Олигонуклеотидную последовательность:

GGUUGCAUGGUGUAAUGGDAAGCACUCUGGACUCTGAAUCCAGCGAUCCG
AGUUCGAGUCUCGGUGGAACCUCCA синтезируют согласно протоколу, описанному в примере 3. Аналогичный способ можно использовать для добавления модификации, представляющей собой псевдоуридин, на TREM, определяющей любую из других 19 аминокислот.

Пример 7. Синтез глутаминовой TREM с модификацией, представляющей собой псевдоуридин

В этом примере описан синтез Gln TREM, имеющей псевдоуридиновую модификацию. Модификация может быть размещена на нуклеotide любого домена или линкера Gln TREM или в любом положении в указанном домене или линкере.

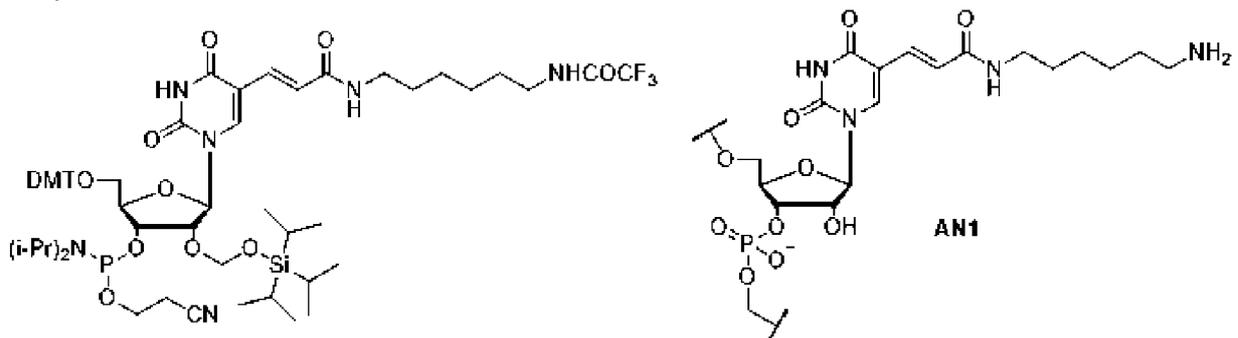
Синтез олигорибонуклеотидов 2'-АСЕ-РНК осуществляют на модифицированном синтезаторе ДНК/РНК Applied Biosystems 394 или аналогичном приборе. Псевдоуридиновые (P) амидиты получают от Glen Research или аналогичного поставщика. Олигонуклеотидную последовательность:

GGUUGCAUGGUGPAAUGGUAAGCACUCUGGACUCTGAAUCCAGCGAUCCGA
GUUCGAGUCUCGGUGGAACCUCCA синтезируют согласно протоколу, описанному в примере 3.

Аналогичный способ можно использовать для добавления псевдоуридиновой модификации на TREM, определяющей любую из других 19 аминокислот.

Пример 8. Синтез нуклеотидов, содержащих аминокислотное основание (AN1)

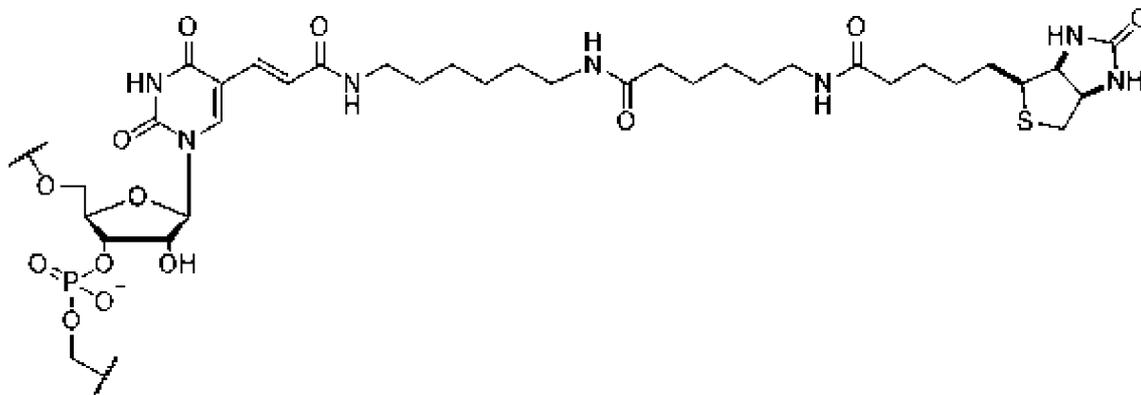
Модифицированные нуклеотиды, содержащие аминокислотную "ручку" у азотистого основания, такие как AN1 (С6-У фосфорамидит (5'-диметокситритил-5-[N-(трифторацетиламиногексил)-3-акрилимидо]-уридин, 2'-О-триизопропилсилилоксиметил-3'-[(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)]-фосфорамидит)) можно приобрести у Glen Research; каталожный № 10-3039. Если вкратце, фосфорамидит Amino-Modifier C6-U приобрели с первичным амином, защищенным как трифторацетат, и его встраивали в TREM с получением аминокислотного основания AN1.



Пример 9. Синтез молекул TREM, конъюгированных с биотином

В этом примере описан синтез молекулы TREM, конъюгированной с биотином. Такие молекулы можно использовать в качестве тестовых TREM (например, тестовых химически модифицированных TREM), как пример, и они могут быть применимы для исследования того, какие положения в последовательности TREM подходят для мечения (+)-биотин-N-гидроксисукцинимидным сложным эфиром, который можно приобрести у Sigma-Aldrich (каталожный № H1759). Молекулы TREM, несущие свободный амин, можно синтезировать так, как описано ранее, например в примере 8, затем связать с (+)-биотин N-гидроксисукцинимидным сложным эфиром с получением амидной связи в соответствии со способом, например, который описан в Bengstrom M.M. et al. (1990) *Nucleos. Nucleot. Nucl.* 9, 123-127. Если вкратце, раствор молекул TREM с модификацией аминокислотного основания и избытком (+)-биотин-N-гидроксисукцинимидного сложного эфира смешивают вместе и встряхивают в течение нескольких часов при 37°C. Для определения того, завершена ли реакция, используют LCMS-анализ. Растворитель удаляют под вакуумом и полученный остаток разбавляют водой, затем подвергают очистке посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением конечного соединения.

Например, биотиновый фрагмент размещали на молекулах аргининовых некогнатных TREM в положении 47 и присваивали название TREM-Arg-TGA-Biotin-47. Молекулы аргининовой некогнатной TREM содержат последовательность остова ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA вместо UCU.



Пример 10. Контроль качества синтезированной TREM посредством масс-спектрометрического анализа

В этом примере описан контроль качества синтезированной TREM посредством масс-спектрометрического анализа.

Указанный протокол масс-спектрометрического анализа (4-Van Ausdall) выполняют с использованием прибора Perseptive Biosystems Voyager-DE BioSpectrometry Workstation. Если вкратце, для кристаллизации образца используют матрицу на основе 3-гидроксипиколиновой кислоты. Ее получают путем смешивания (10:1:1) 3-НРА:пиколиновой кислоты:гидроцитрата аммония, при этом каждый компонент растворен в 30% водном растворе ацетонитрила в концентрации 50 мг/мл. Одну единицу оптической плотности (ODU) олигонуклеотида растворяют в матрице и нагревают при 55°C в течение

10 мин. Образец помещают на пластину для MALDI, дают высохнуть и анализируют соответствующим образом. Данный способ позволяет подтвердить идентичность олигонуклеотидов и обнаружить низкие уровни примесей, присутствующие в образцах синтетических олигонуклеотидов.

Пример 11. Контроль качества синтезированной TREM посредством анионообменной HPLC

В данном примере описан контроль качества синтезированной TREM с помощью анионообменной HPLC. С помощью колонки Dionex DNA-Pac-PA-100 используют градиент с буфером А для HPLC и буфером В для HPLC. 0,5 ODU образца, растворенного в H₂O или трис-буфере, рН 7,5, вводят в градиент. Используемый градиент основан на длине олигонуклеотида и может применяться в соответствии с таблицей 17. Параметры, приведенные в таблице 18, можно использовать для программирования линейного градиента на HPLC-хроматографе.

Таблица 17. Длина олигонуклеотида и процент градиента

Длина (оснований)	Градиент (%В)
0-5	0-30
6-10	10-40
11-16	20-50
17-32	30-60
33-50	40-70
>50	50-80

Таблица 18. Параметры для линейного градиента на анализаторе HPLC

Время (мин)	Поток (мл/мин)	% буфера А	% буфера В
0	1,5	100	0
1	1,5	100	0
3	1,5	70a	30a
15	1,5	40a	60a
15,5	2,5	0	100
17	2,5	0	100
17,25	2,5	100	0
23	2,5	100	0
s23.1	1,5	100	0
24	1,5	100	0
25	0,1	100	0

Пример 12. Контроль качества синтезированной TREM посредством очистки и PAGE-анализа

В данном примере описан контроль качества синтезированной TREM с помощью

очистки и анализа на основе PAGE. Очистку и анализ 2'-АСЕ-защищенной РНК с использованием геля проводят согласно стандартным протоколам для денатурирующего PAGE (Ellington and Pollard (1998) *In Current Protocols in Molecular Biology*, Chanda, V). Вкратце, 2'-АСЕ-защищенный олигонуклеотид ресуспендируют в 200 мл буфера для загрузки геля. 4-12% бис-трис гель Invitrogen™ NuPAGE™ или аналогичный гель готовят в аппарате для гель-электрофореза. Образцы загружают и гель прогоняют при 50-120 Вт, поддерживая аппарат при 40°C. По завершении гель подвергают воздействию ультрафиолетового (УФ) света с длиной волны 254 нм, чтобы визуализировать чистоту РНК с помощью УФ-оттенения. При необходимости требуемую полосу геля вырезают чистым лезвием бритвы. Фрагмент геля измельчают и к частицам геля добавляют буфер для элюирования на основе 0,3 М NaOAc и замачивают на ночь. Смесь сливают и фильтруют через колонку с сефадексом, такую как Nap-10 или Nap-25.

Пример 13. Снятие защиты с синтезированной TREM

В данном примере описано снятие защиты с TREM, полученной в соответствии со способом синтеза *in vitro*, например, согласно описанному в примере 3. 2'-защитные группы удаляют с помощью 100 мМ уксусной кислоты, pH 3,8. Побочные продукты муравьиной кислоты и этиленгликоля удаляют путем инкубации при 60°C в течение 30 мин с последующей лиофилизацией или вакуумированием в SpeedVac досуха. После этой стадии конечного снятия защиты олигонуклеотиды готовы к применению.

Пример 14. Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (РТС) в репортерном белке при введении аргининовой некогнатной TREM (1)

В этом примере описан анализ для тестирования способности некогнатной TREM осуществлять сквозное прочитывание РТС в линии клеток, экспрессирующих репортерный белок с РТС. В этом примере описана аргининовая некогнатная TREM. Можно использовать некогнатную TREM, определяющую любую из других 19 аминокислот.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток, стабильно экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc, содержащую кодон преждевременной терминации (РТС), получают с использованием системы FlpIn в соответствии с инструкциями производителя. Если вкратце, клетки HEK293T (293T ATCC ® CRL-3216) подвергают совместной трансфекции вектором экспрессии, содержащим репортер NanoLuc с РТС, таким как pCDNA5/FRT-NanoLuc-TAA, и вектором экспрессии Flp-рекомбиназы pOG44 с использованием Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 24 часа среду заменяют свежей средой. На следующий день клетки разделяют при отношении 1:2 и проводят отбор с помощью 100 мкг/мл гигромицина в течение 5 дней. Остальные клетки размножают и тестируют в отношении экспрессии репортерной конструкции.

Синтез и получение некогнатной TREM

В этом примере аргининовую некогнатную TREM получают так, чтобы она содержала последовательность остова ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA, а не UCU. Аргининовую некогнатную TREM

синтезируют так, как это описано в данном документе, и выполняют способы контроля качества, которые описаны в данном документе. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Трансфекция некогатной TREM клеток-хозяев

Для доставки аргининовой некогатной TREM в клетки млекопитающих посредством 100 нМ TREM трансфицируют клетки HEK293T (293T ATCC® CRL-3216), U2OS (U-2 OS (ATCC® HTB-96™)), H1299 (NCI-H1299). (ATCC® CRL-5803™) или HeLa (HeLa (ATCC® CCL-2™)), стабильно экспрессирующие РТС-содержащий репортер NanoLuc, используя реагенты Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 6-18 часов среду для трансфекции удаляют и заменяют свежей полной средой (U2OS McCoy's 5A, 10% FBS, 1%PenStrep; H1299: RPMI1640, 10% FBS, 1%PenStrep; Hek/HeLa: EMEM, 10% FBS, 1%PenStrep).

Анализ супрессии трансляции

Для контроля эффективности аргининовой некогатной TREM для сквозного прочитывания РТС в репортерной конструкции через 24-48 часов после трансфекции заменяют клеточную среду и дают ей уравновеситься до комнатной температуры. Равный объем клеточной среды ONE-Glo™ EX Reagent добавляют в лунку и перемешивают на орбитальном шейкере при 500 об./мин в течение 3 мин, после чего добавляют равный объем клеточной среды NanoDLR™ Stop & Glo и перемешивают на орбитальном шейкере при 500 об./мин в течение 3 мин. Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 10 мин и активность NanoLuc определяют посредством считывания люминесценции на планшет-ридере. В качестве положительного контроля используют клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc без РТС. В качестве отрицательного контроля используют клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc с РТС, но без трансфекции TREM. Эффективность TREM измеряют как соотношение люминесценции NanoLuc в экспериментальном образце и люминесценции NanoLuc в положительном контроле. Ожидается, что если аргининовая некогатная TREM является функциональной, она может осуществлять сквозное прочитывание стоп-мутации в репортере NanoLuc и давать показатель люминесценции выше, чем показатель люминесценции, получаемый для отрицательного контроля. Если аргининовая некогатная TREM не функциональна, "спасения" стоп-мутации не происходит, и выявляют люминесценцию, которая меньше или равна показателю люминесценции для отрицательного контроля.

Пример 15. Сквозное прочитывание кода преждевременной терминации (РТС) в репортерном белке при введении аргининовой некогатной TREM (2)

В этом примере описан анализ для тестирования способности некогатной TREM осуществлять сквозное прочитывание РТС в линии клеток, экспрессирующих репортерный белок с РТС. В этом примере описана аргининовая некогатная TREM. Можно использовать некогатную TREM, определяющую любую из других 19 аминокислот.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток, сконструированную для стабильной экспрессии конструкции с HiBiT-меченым репортером заболевания, содержащим кодон преждевременной терминации (РТС), таким как фактор IX в положении 298 (FIX^{R298X}), трипептидилпептидаза 1 в положении 208 ($TPP1^{R208X}$) или родственной протокадгерину фактор 15 в положении 245 ($PCDH15^{R245X}$), получали с использованием системы Jump-In в соответствии с инструкциями производителя. Если вкратце, клетки Jump-In GripTite HEK293 (Thermo Scientific A14150) совместно трансфицировали вектором экспрессии, содержащим репортер заболевания, такой как pJTI-R4-DEST-CMV-FIX-R298X-HiBiT-pA в случае FIX^{R298X} , с получением линии клеток, экспрессирующей репортер заболевания, представляющий собой фактор IX, и вектором экспрессии интегразы pJTI-R4-Int PhiC31 с использованием Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 24 часа среду заменяли свежей средой. На следующие сутки клетки повторно высевали с 50% конфлюентностью и производили отбор с помощью 10 мкг/мл бластицидина и 600 мкг/мл G418 в течение 7 суток со сменой среды каждые 2 суток. Остальные клетки размножали и тестировали в отношении экспрессии репортерной конструкции.

Синтез и получение некогнатной TREM

В этом примере модифицированные аргининовые некогнатные TREM получали так, чтобы они содержали последовательность остова ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA, а не UCU, и были модифицированы так, как это описано в данном документе. Полученные в результате TREM могут быть модифицированы, например, так, чтобы они содержали биотин, как в примерах 8-9. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревали до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждали до 4°C в течение 5 минут.

Трансфекция некогнатной TREM клеток-хозяев

Через сорок восемь часов после доставки TREM в клетки собирали кондиционированную среду, к клеткам добавляли свежую среду и давали уравновеситься до комнатной температуры. Для того, чтобы измерить эффективность аргининовых некогнатных TREM в сквозном прочтении РТС, полноразмерный HiBiT-меченый белок-репортер заболевания анализировали как в клетках, так и в 48-часовой кондиционированной среде. Если вкратце, восстановленный реагент Nano-Glo® HiBiT Lytic Reagent добавляли как к клеткам, содержащим свежую среду, так и к 48-часовой кондиционированной среде в соотношении 1:1 объем/объем, перемешивали на орбитальном шейкере на 500 об./мин в течение 10 минут, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, и активность HiBiT-NanoLuc измеряли посредством считывания люминесценции на планшет-ридере.

Анализ супрессии трансляции

Для контроля эффективности аргининовой некогнатной TREM для сквозного прочтения РТС в репортерной конструкции через сорок восемь часов после доставки TREM в клетки собирали кондиционированную среду, к клеткам добавляли свежую среду

и давали уравновеситься до комнатной температуры. Для того, чтобы измерить эффективность аргининовых некогнатных TREM в сквозном прочтывании РТС, полноразмерный HiBiT-меченый белок-репортер заболевания анализировали как в клетках, так и в 48-часовой кондиционированной среде. Если вкратце, восстановленный реагент Nano-Glo® HiBiT Lytic Reagent добавляли как к клеткам, содержащим свежую среду, так и к 48-часовой кондиционированной среде в соотношении 1:1 объем/объем, перемешивали на орбитальном шейкере на 500 об./мин в течение 10 минут, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, и активность HiBiT-NanoLuc измеряли посредством считывания люминесценции на планшет-ридере. Результаты данного эксперимента на трех конструкциях с HiBiT-меченым репортером заболевания показаны на фиг. 1А - 1С.

Пример 16. Сквозное прочтывание кодона преждевременной терминации (РТС) в ORF фактора свертывания крови IX посредством введения синтетической аргининовой некогнатной TREM

В этом примере описан анализ для тестирования способности некогнатной аргининовой TREM считывать РТС, такой как R252X или R333X, в открытой рамке считывания (ORF) фактора свертывания крови IX в линии клеток, полученной от пациента с гемофилией В. В этом примере описана аргининовая некогнатная TREM. Можно использовать некогнатную TREM, определяющую любую из других 19 аминокислот.

Клетки от пациента

Фибробласты, полученные от пациента с гемофилией В, имеющего РТС в открытой рамке считывания (ORF) фактора свертывания IX, такой как R252X или R333X, получают из исследовательских центра или организации, такой как Институт Кориелла. Фибробласты, полученные от пациента, подвергают перепрограммированию в гепатоциты, как показано ранее (Takahashi, K. & Yamanaka, S. (2006) *Cell* 126, 663-676 (2006); Park I. et al. (2008) *Nature* 451, 141-146); Jia, B. et al. (2014) *Life Sci.* 108, 22-29).

Синтез и получение TREM

В этом примере аргининовую некогнатную TREM получают так, чтобы она содержала последовательность остова ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA, а не UCU. Аргининовую TREM синтезируют так, как это описано в примерах 3-7, и выполняют способы контроля качества, которые описаны в примерах в данном документе. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Трансфекция некогнатной TREM клеток-хозяев

Для доставки аргининовой TREM в клетки млекопитающих 100 нм TREM трансфицируют в перепрограммированные гепатоциты с использованием реагентов Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 6-18 часов среду для трансфекции удаляют и заменяют свежей полной средой.

Анализ супрессии трансляции

Для контроля эффективности аргининовой некогнатной TREM для сквозного прочтывания РТС в ORF фактора свертывания IX через 24-48 часов после трансфекции

заменяют клеточную среду и лизируют клетки. Посредством обнаружения методом вестерн-блоттинга эффективность некогнатной TREM измеряют как уровень экспрессии полноразмерного белка, в данном примере белка фактора свертывания крови IX, в перепрограммированных гепатоцитах, которым была введена Arg некогнантная TREM, по сравнению с уровнями экспрессии белка фактора свертывания крови IX, наблюдаемыми в контрольных клетках. Например, в качестве контроля можно использовать клетки человека, не имеющего указанного заболевания (т. е. клетки, имеющие ORF с транскриптом фактора свертывания крови IX WT). Ожидается, что если некогнантная TREM является функциональной, она может осуществлять сквозное прочтение РТС, и уровень полноразмерного белка будет обнаруживаться на более высоких уровнях, чем в фибробластах, полученных от пациента, или перепрограммированных гепатоцитах, которым не вводили некогнантную TREM. Если некогнантная TREM не является функциональной, уровень полноразмерного белка будет обнаруживаться на том же уровне, что и в фибробластах, полученных от пациента, или перепрограммированных гепатоцитах, которым не вводили некогнантную TREM.

Пример 17. Коррекция миссенс-мутации в ORF с помощью введения TREM

В данном примере описано введение TREM для коррекции миссенс-мутации. В данном примере TREM транслирует репортер с миссенс-мутацией в белок дикого типа (WT) за счет включения аминокислоты WT (в миссенс-положении) в белок.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток, стабильно экспрессирующую репортерную конструкцию GFP, содержащую миссенс-мутацию, например, T203I или E222G, которая предотвращает возбуждение GFP при длинах волн 470 нм и 390 нм, получают с использованием системы FlpIn в соответствии с инструкциями производителя. Если вкратце, клетки HEK293T (293T ATCC ® CRL-3216) подвергают совместной трансфекции вектором экспрессии, содержащим репортер GFP с миссенс-мутацией, таким как pCDNA5/FRT-NanoLuc-TAA, и вектором экспрессии Flp-рекомбиназы pOG44 с использованием Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 24 часа среду заменяют свежей средой. На следующий день клетки разделяют при отношении 1:2 и проводят отбор с помощью 100 мкг/мл гигромицина в течение 5 дней. Остальные клетки размножают и тестируют в отношении экспрессии репортерной конструкции.

Синтез и получение TREM

TREM синтезируют так, как это описано в примере 3-7, и выполняют способы контроля качества, описанные в примерах 8-10. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Трансфекция некогнатной TREM клеток-хозяев

Для доставки TREM в клетки млекопитающих 100 нм TREM трансфицируют в клетки, экспрессирующие ORF с миссенс-мутацией, с использованием реагентов Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 6-18 часов среду

для трансфекции удаляют и заменяют свежей полной средой.

Анализ коррекции миссенс-мутации

Для мониторинга эффективности TREM в отношении коррекции миссенс-мутации в репортерной конструкции, через 24-48 часов после трансфекции TREM клеточную среду заменяют и измеряют флуоресценцию клеток. В качестве отрицательного контроля для этого анализа используют клетки без трансфекции TREM, а в качестве положительного контроля используют клетки, экспрессирующие GFP WT. Если TREM является функциональной, ожидается, что продуцируемый белок GFP флуоресцирует при освещении с длиной волны возбуждения 390 нм при использовании флуориметра, как это наблюдается в положительном контроле. Если TREM не является функциональной, продуцируемый белок GFP флуоресцирует только при возбуждении с длиной волны 470 нм, как это наблюдается в отрицательном контроле.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида в клетке, при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования в клетке.

2. Способ модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида у субъекта, при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования у субъекта.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала, например, описанный в данном документе.

4. Способ по п. 1 или п. 2, где параметр продуцирования предусматривает параметр экспрессии, например, описанный в данном документе.

5. Способ модулирования экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

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

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

за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка в клетке.

6. Способ модулирования экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при

этом ORF содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает:

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

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

за счет чего осуществляется модулирование экспрессии белка у субъекта.

7. Способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает :

обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM содержит фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном ORF, имеющим первую последовательность;

приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта,

за счет чего осуществляется лечение субъекта.

8. Способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), содержащая кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает :

(i) получение, например, прямое или опосредованное получение значения статуса кодона, имеющего первую последовательность, у субъекта, где указанное значение предусматривает показатель присутствия или отсутствия кодона, имеющего первую последовательность, в образце от субъекта; и идентифицирование субъекта, имеющего кодон, имеющий первую последовательность; и

(ii) с учетом указанного значения введение субъекту композиции на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность,

за счет чего осуществляется лечение субъекта.

9. Способ оценки субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), содержащая кодон, имеющий первую последовательность, который предусматривает :

получение, например, прямое или опосредованное получение значения статуса кодона, имеющего первую последовательность, у субъекта, где указанное значение предусматривает показатель присутствия или отсутствия кодона, имеющего первую

последовательность, в образце от субъекта; и

идентифицирование субъекта, у которого имеется кодон, имеющий первую последовательность,

за счет чего осуществляется оценка субъекта.

10. Способ по п. 9, где с учетом указанного значения способ дополнительно предусматривает введение субъекту композиции на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM содержат фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность.

11. Способ модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида в клетке, при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC),

который предусматривает приведение клетки в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования в клетке.

12. Способ модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида у субъекта, при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC),

который предусматривает приведение субъекта в контакт с композицией на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида,

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

за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования у субъекта.

13. Способ по п. 11 или п. 12, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала и/или параметр экспрессии, например, описанный в данном документе.

14. Композиция для применения в лечении субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон преждевременной терминации (PTC), где композиция представляет собой композицию на основе TREM, содержащую TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM содержит фрагмент тРНК, имеющий антикодон, который спаривается с PTC в ORF.

15. Композиция для применения в модулировании экспрессии белка в клетке, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), где

композиция предусматривает композицию на основе TREM, содержащую TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, и где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с РТС.

16. Композиция для применения в модулировании экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (РТС), где композиция предусматривает композицию на основе TREM, содержащую TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, и где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с РТС.

17. Композиция для применения по любому из пп. 14-16, где РТС предусматривает UAA, UGA или UAG.

18. Композиция на основе TREM для применения при повышении экспрессии белка у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (РТС), где композиция на основе TREM

(i) имеет антикодон, который спаривается с РТС,

(ii) распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Trp, Tyr, Cys, Glu, Lys, Gln, Ser, Leu, Arg или Gly,

(iii) содержит последовательность формулы А и

(iv) содержит одну или несколько из модификаций, представляющих собой 2'-О-МОЕ, псевдоуридин или 5,6-дигидроуридин.

19. Композиция на основе TREM для применения при повышении экспрессии белка в клетке или у субъекта, где белок кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF), при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (РТС), где композиция на основе TREM

(i) имеет антикодон, который спаривается с РТС,

(ii) распознает аминоксил-тРНК-синтетазу, специфичную для Trp, Tyr, Cys, Glu, Lys, Gln, Ser, Leu, Arg или Gly,

(iii) содержит последовательность формулы В и

(iv) содержит одну или несколько из модификаций, представляющих собой 2'-О-МОЕ, псевдоуридин или 5,6-дигидроуридин.

20. Композиция на основе TREM по п. 18 или п. 19, где РТС предусматривает UAA, UGA или UAG.

21. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС, характеризуется мутацией, приводящей к образованию UAA.

22. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к

образованию UGA.

23. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAG.

24. Способ или композиция для применения по любому из пп. 1-23, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, UGA или UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая сохраняет, например, поддерживает вторичную и/или третичную структуру полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

25. Способ или композиция для применения по любому из пп. 1-23, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, UGA или UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая поддерживает свойство, например, функцию полипептида, кодируемого ORF, в который встроена аминокислота.

26. Способ или композиция для применения по любому из пп. 1-23, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС содержит мутацию, приводящую к образованию UAA, UGA или UAA, и TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, которая не изменяет, например, поддерживает параметр продуцирования, например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала мРНК, соответствующей ORF, или полипептида, кодируемого ORF.

27. Способ или композиция для применения по п. 26, где параметр продуцирования сравнивают с мРНК, соответствующей полипептиду, или кодируемым ею полипептидом, в остальном подобной ORF, имеющей премутацию, например, аминокислоту дикого типа, встроенную в положение, соответствующее кодону с первой последовательностью или РТС.

28. Способ или композиция для применения по п. 26 или п. 27, где параметр продуцирования предусматривает параметр экспрессии.

29. Способ или композиция для применения по п. 28, где параметр экспрессии предусматривает:

- (a) трансляцию белка;
- (b) уровень экспрессии (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (c) посттрансляционную модификацию полипептида или белка;
- (d) фолдинг (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (e) структуру (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (f) трансдукцию (например, полипептида или белка);
- (g) компартиментализацию (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (h) встраивание (например, полипептида, или белка, или мРНК) в надмолекулярную структуру, например, встраивание в мембрану, протеасому или рибосому;
- (i) встраивание в мультимерный полипептид, например, гомо- или гетеродимер,

и/или

(j) стабильность.

30. Способ или композиция для применения по п. 26 или п. 27, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала.

31. Способ или композиция для применения по п. 30, где параметр передачи сигнала предусматривает:

(1) модулирование сигнального пути, например, клеточного сигнального пути, который расположен ниже или выше белка, кодируемого эндогенной ORF, содержащей первую последовательность или РТС;

(2) модулирование судьбы клеток;

(3) модулирование занятости рибосомы;

(4) модулирование трансляции белка;

(5) модулирование стабильности мРНК;

(6) модулирование фолдинга и структуры белка;

(7) модулирование белковой трансдукции или компартиментализации и/или

(8) модулирование стабильности белка.

32. Способ или композиция для применения по любому из пп. 26-31, где параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) может модулироваться (например, повышаться), например, на по меньшей мере 5% (например, на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% или больше), например, по сравнению с референтной последовательностью.

33. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание любой из двадцати аминокислот, перечисленных в таблице 8.

34. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, соответствующей немутированному кодону, например, последовательности кодона дикого типа, представляющего собой кодон, имеющий первую последовательность, или РТС.

35. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание премутации, например, аминокислоты дикого типа.

36. Способ или композиция для применения по п. 35, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM опосредуют встраивание аминокислоты, характеризующейся свойством, сходным со свойством у премутационной аминокислоты, например, аминокислоты дикого типа, например, аминокислоты, которая относится к той же группе, что и премутационная аминокислота, например, как показано в таблице 2.

37. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где встраивание аминокислоты посредством TREM, фрагмента TREM или корового фрагмента TREM приводит в результате к модулированию, например, повышению параметра

продуцирования, например, параметра экспрессии и/или параметра передачи сигнала мРНК, соответствующей ORF, или полипептида, кодируемого ORF.

38. Способ или композиция для применения по п. 37, где параметр продуцирования предусматривает параметр экспрессии.

39. Способ или композиция для применения по п. 38, где параметр экспрессии предусматривает:

- (a) трансляцию белка;
- (b) уровень экспрессии (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (c) посттрансляционную модификацию полипептида или белка;
- (d) фолдинг (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (e) структуру (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (f) трансдукцию (например, полипептида или белка);
- (g) компартиментализацию (например, полипептида, или белка, или мРНК);
- (h) встраивание (например, полипептида, или белка, или мРНК) в надмолекулярную структуру, например, встраивание в мембрану, протеасому или рибосому;
- (i) встраивание в мультимерный полипептид, например, гомо- или гетеродимер, и/или
- (j) стабильность.

40. Способ или композиция для применения по п. 37, где параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала.

41. Способ или композиция для применения по п. 40, где параметр передачи сигнала предусматривает:

- (1) модулирование сигнального пути, например, клеточного сигнального пути, который расположен ниже или выше белка, кодируемого эндогенной ORF, содержащей первую последовательность или РТС;
- (2) модулирование судьбы клеток;
- (3) модулирование занятости рибосомы;
- (4) модулирование трансляции белка;
- (5) модулирование стабильности мРНК;
- (6) модулирование фолдинга и структуры белка;
- (7) модулирование белковой трансдукции или компартиментализации и/или
- (8) модулирование стабильности белка.

42. Способ или композиция для применения по любому из пп. 37-41, где параметр продуцирования (например, параметр экспрессии и/или параметр передачи сигнала) может модулироваться (например, повышаться), например, на по меньшей мере 5% (например, на по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% или больше), например, по сравнению с референтной последовательностью.

43. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется или он был идентифицирован как имеющий нарушение или заболевание, перечисленное в любой из таблиц 4, 5 или 6.

44. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где клетка связана с субъектом, например, получена от субъекта, у которого имеется нарушение или заболевание, перечисленное в любой из таблиц 4, 5 и 6.

45. Способ или композиция для применения по п. 43 или п. 44, где нарушение или заболевание выбрано из левого столбца таблицы 4.

46. Способ или композиция для применения по п. 43 или п. 44, где нарушение или заболевание выбрано из левого столбца таблицы 4, и кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в гене, выбранном из правого столбца в таблице 4, где необязательно кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в положении, представленном в таблице 4.

47. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в гене, выбранном из правого столбца в таблице 4, где необязательно кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в положении, представленном в таблице 4.

48. Способ или композиция для применения по п. 43 или п. 44, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 5.

49. Способ или композиция для применения по п. 43 или п. 44, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6, где необязательно кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в любом гене, представленном в таблице 6.

50. Способ или композиция для применения по п. 43 или п. 44, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6, и кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в соответствующем гене, представленном в таблице 6, например, гене, соответствующем заболеванию или нарушению.

51. Способ или композиция для применения по п. 43 или п. 44, где нарушение или симптом выбраны из нарушения или заболевания, представленного в таблице 6, и кодон, имеющий первую последовательность, или РТС не находится в гене, представленном в таблице 6.

52. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в гене, представленном в таблице 3.

53. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где кодон, имеющий первую последовательность, или РТС находится в любом положении в пределах ORF гена, например, выше встречающегося в природе стоп-кодона.

54. Способ или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где TREM содержит последовательность формулы А:

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

где:

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

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

где:

(a) TREM сохраняет способность поддерживать синтез белка, загружаться синтетазой, связываться фактором элонгации, вводить аминокислоту в пептидную цепь, поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции;

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

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

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

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

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

55. Способ или композиция для применения по п. 53, где домен, содержащий не встречающуюся в природе модификацию, сохраняет функцию, например, функцию домена, описанную в данном документе.

56. Способ или композиция для применения по любому из пп. 1-53, где коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы В:

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

где:

X равняется 1 и y составляет 0 или 1;

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

TREM сохраняет способность поддерживать синтез белка, загружаться синтетазой, связываться фактором элонгации, вводить аминокислоту в пептидную цепь, поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции.

57. Способ или композиция для применения по любому из пп. 1-53, где фрагмент TREM содержит часть TREM, где TREM содержит последовательность формулы А:

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

фрагмент TREM содержит:

не встречающуюся в природе модификацию и

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

(а) половина TREM (например, полученная в результате расщепления в домене АСН, например, в последовательности антикодона, например, 5'-половина или 3'-половина);

(b) 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, полученный в результате расщепления в домене ДН или в домене АСН);

(с) 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, полученный в результате расщепления в домене ТН); или

(d) внутренний фрагмент (например, полученный в результате расщепления в любом из домена АСН, домена ДН или домена ТН).

58. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-57, где домен TREM содержит совокупность нуклеотидов, каждый из которых имеет не встречающуюся в природе модификацию.

59. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-58, где не встречающаяся в природе модификация представляет собой модификацию основания или остова нуклеотида, например, модификацию, выбранную из любой из таблиц 5, 6, 7, 8 или 9.

60. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-59, где модификация предусматривает одну или несколько из модификаций, представляющих собой 2'-О-метил, 2-дезоксид, 2'-фтор, 2'-О-МОЕ, псевдоуридин или 5,6-дигидроуридин.

61. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-60, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM распознают кодон, представленный в таблице 7 или таблице 8.

62. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-61, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM представляют собой когнатную TREM.

63. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-61, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM представляют собой некогнатную TREM.

64. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-63, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются последовательностью, представленной в таблице 9, например, любой из последовательностей под SEQ ID NO 1-451.

65. Способ или композиция для применения по любому из пп. 54-63, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM кодируются консенсусной последовательностью, выбранной из любой последовательности под SEQ ID NO: 562-621.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM по любому из пп. 1-65.

67. Способ получения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, который предусматривает связывание первого нуклеотида со вторым нуклеотидом с образованием TREM.

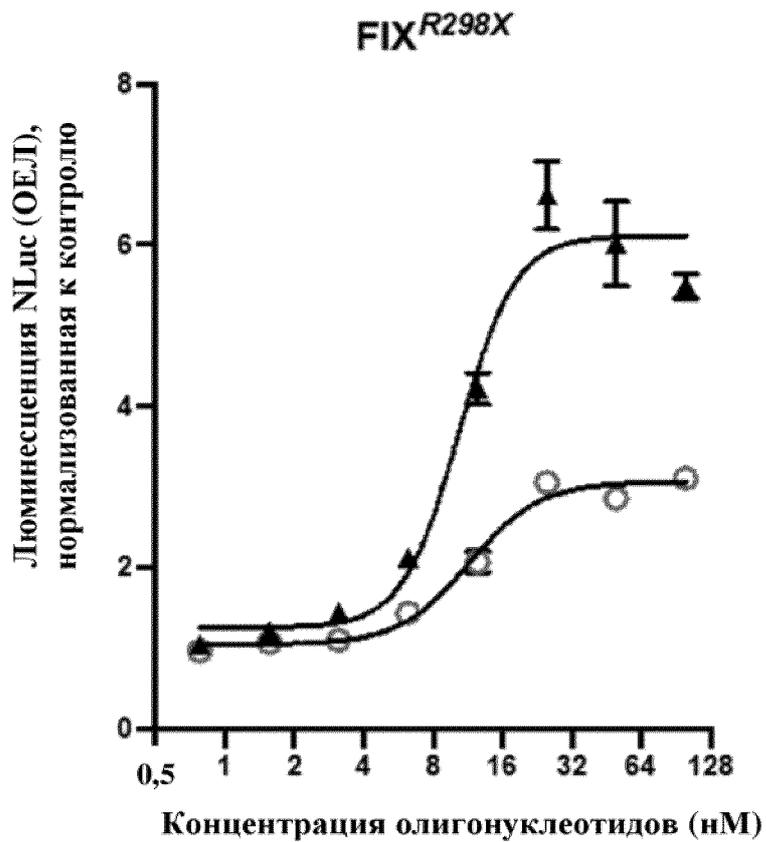
68. Способ по п. 67, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM

являются синтетическими.

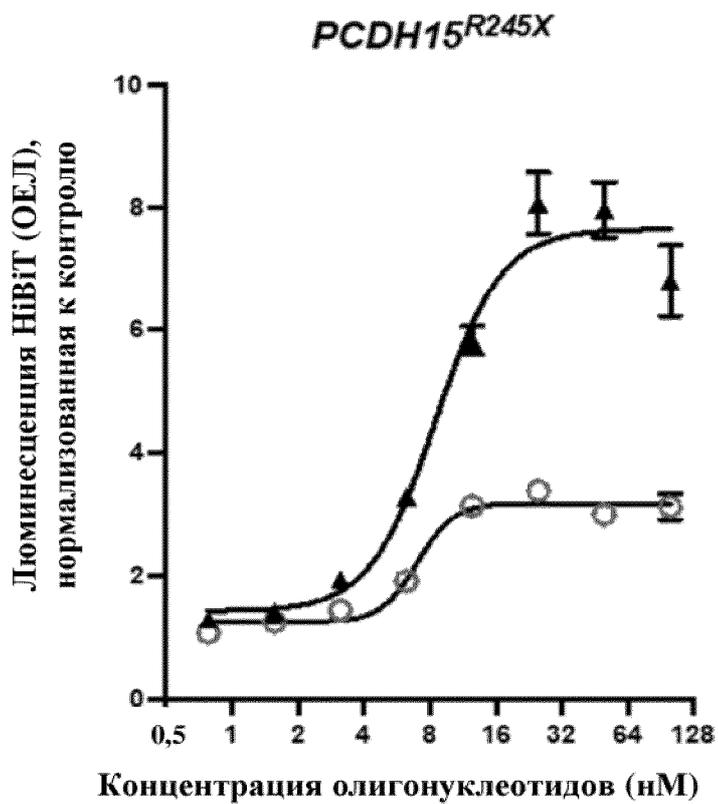
69. Способ по п. 68, где ТРЕМ, коровый фрагмент ТРЕМ или фрагмент ТРЕМ получают посредством бесклеточного твердофазного синтеза.

По доверенности

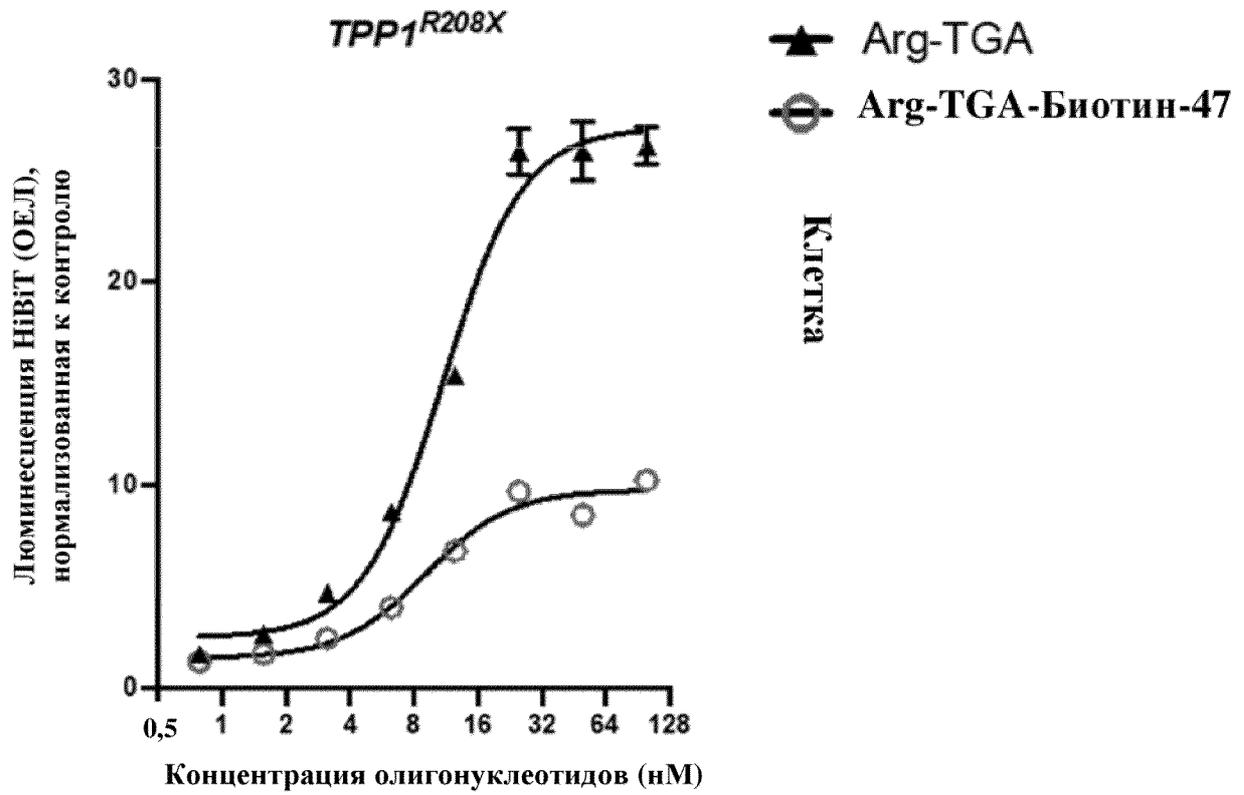
1/2



Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 1С