

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390277** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.07

(22) Дата подачи заявки
2021.07.08

(51) Int. Cl. *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(54) ПОЛИПЕПТИДЫ МЫВРСЗ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/049,398

(32) 2020.07.08

(33) US

(86) PCT/US2021/040906

(87) WO 2022/011151 2022.01.13

(71) Заявитель:

**ЧИЛДРЕН'З МЕДИКАЛ СЕНТЕР
КОРПОРЕЙШН (US)**

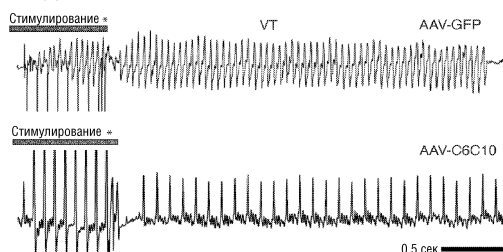
(72) Изобретатель:

**Пу Уилльям Т., Лу Фуцзянь,
Беззерилис Вассилиос (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлены композиции и способы лечения расстройства, связанного с аномальной функцией RYR2 (например, аритмии или сердечной недостаточности). В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (МЫВРСЗ), или нуклеиновой кислоты, или rAAV, кодирующих такой полипептид.



A1

202390277

202390277

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576791EA/030

ПОЛИПЕПТИДЫ МУВРСЗ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Родственные заявки

В настоящей заявке, в соответствии со статьей 35 Кодекса законов США §119(e), испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 63/049398, поданной 8 июля 2020 г., которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки.

Государственная поддержка

Настоящее изобретение было сделано при поддержке Федерального правительства в соответствии с грантами № R01HL146634 и UG3HL141798, выданными Национальным Институтом Здравоохранения. Федеральное правительство имеет определенные права на это изобретение.

Ссылка на Список последовательностей, представленный в виде текстового файла на сайте EFS-WEB

Настоящая заявка содержит Список последовательностей, который был представлен в формате ASCII на сайте EFS-Web и в полном объеме включен в настоящее описание посредством ссылки. Упомянутая копия ASCII была создана 6 июля 2021 года под названием C123370191WO00-SEQ-RE и имеет размер 257367 байт.

Предосылки создания изобретения

Многие формы сердечных заболеваний и сердечных аритмий прямо или косвенно вызваны неправильной регуляцией высвобождения Ca^{2+} в клетках сердечной мышцы. Высвобождение Ca^{2+} в клетках сердечной мышцы происходит в специализированных структурах, известных как диადы. Ключевым регулятором высвобождения Ca^{2+} является RYR2 (рианодиновый рецептор типа 2), то есть, канал Ca^{2+} , через который Ca^{2+} высвобождается из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Одним из примеров сердечной аритмии, вызванной аномальным высвобождением Ca^{2+} , является CPVT (катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия), то есть, тяжелая наследственная аритмия, при которой пациенты подвержены риску летальных аритмий во время физической нагрузки. По оценкам специалистов, CPVT имеет распространенность 1:10000 и ответственна приблизительно за 15% случаев внезапной необъяснимой смерти у молодых людей, у которых при вскрытии не обнаруживалось каких-либо признаков заболевания. В 60% случаев, CPVT вызваны мутациями в RYR2. В RYR2, более 160 различных мутаций, сгруппированных в 4 «горячих точках» кодирующей последовательности, вызывают CPVT. В настоящее время, не существует каких-либо адекватных способов лечения CPVT доступными средствами, и пациенты иногда внезапно умирают или находятся под угрозой внезапного летального исхода, а также страдают заболеваниями, возникающими в процессе проводимой в данный момент терапии. Другие формы аритмии, такие как фибрилляция предсердий, связаны с аномальной регуляцией высвобождения Ca^{2+} из RYR2. Аномальное высвобождение Ca^{2+} из RYR2 также может

способствовать сократительной дисфункции при наследственных и приобретенных формах сердечной недостаточности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на неожиданном обнаружении взаимодействия между С-концом эндогенного сердечного белка MYBPC3 и RYR2, и того факта, что сверхэкспрессия этого взаимодействующего домена подавляет aberrантную активность RYR2 и ослабляет аритмию. В некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к композициям и способам, применяемым для лечения расстройства, связанного с аномальной функцией RYR2 (например, аритмии или сердечной недостаточности, которые являются либо наследственными, либо приобретенными). В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидуумом, который проходит лечение с применением описанных здесь способов, является индивидуум с аритмией, у которого ответ на проводимое медикаментозное лечение является субоптимальным.

В некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к способам лечения расстройства, связанного с аномальной функцией рианодинового рецептора типа 2 (RYR2). В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3). В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, аномальная функция RYR2 вызвана одной или более мутациями в RYR2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, мутация в RYR2 вызывает чрезмерное диастолическое высвобождение Ca^{2+} в кардиомиоцитах индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеотидная последовательность функционально связана с промотором. В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота представляет собой вектор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, вектор представляет собой экспрессионный вектор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, экспрессионный вектор представляет собой вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, вирусный вектор выбран из лентивирусного вектора,

ретровирусного вектора или вектора рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, вирусный вектор представляет собой вектор rAAV, дополнительно содержащий два инвертированных концевых повтора (ITR) AAV, фланкирующих нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, и промотор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, вектор rAAV упакован в частицу rAAV. В некоторых вариантах осуществления изобретения, частица rAAV дополнительно содержит капсидный белок. В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсидный белок относится к серотипу, выбранному из AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV6.2, AAV7, AAV8, AAV9, AAV.rh8, AAV.rh10, AAV.rh39, AAV.43, AAV2/2-66, AAV2/2-84 и AAV2/2-125 или их варианта. В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсидный белок относится к серотипу AAV9. В некоторых вариантах осуществления изобретения, rAAV представляет собой аутокомплементарный AAV (scAAV). В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид, оптимизирована по кодонам. В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота представляет собой матричную РНК (мРНК). В некоторых вариантах осуществления изобретения, мРНК представляет собой модифицированную мРНК.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид или нуклеиновую кислоту вводят в кардиомиоцит индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой аритмию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аритмия является наследственной или приобретенной. В некоторых вариантах осуществления изобретения, наследственная аритмия представляет собой катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию (CPVT). В некоторых вариантах осуществления изобретения, приобретенная аритмия представляет собой желудочковую аритмию или наджелудочковую аритмию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, желудочковая аритмия представляет собой желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков или желудочковую экстрасистолию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, наджелудочковая аритмия представляет собой фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, предсердную тахикардию, экстрасистолию предсердий или пароксизмальную наджелудочковую тахикардию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, введение полипептида или нуклеиновой кислоты снижает избыточное диастолическое высвобождение Ca^{2+} в кардиомиоцитах индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидуумом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения, введение осуществляют посредством инъекции.

В некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к способам лечения

аритмии, где указанный способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), где rAAV содержит капсидный белок серотипа AAV9 и нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3).

В других своих аспектах, настоящее изобретение относится к рекомбинантному аденоассоциированному вирусу (rAAV), содержащему капсидный белок и нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

Далее, в настоящей заявке описано применение rAAV согласно изобретению для лечения расстройства, связанного с аномальной функцией рианодинового рецептора типа 2 (RYR2). В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой аритмию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аритмия является наследственной или приобретенной. В некоторых вариантах осуществления изобретения, наследственная аритмия представляет собой катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию (CPVT). В некоторых вариантах осуществления изобретения, приобретенная аритмия представляет собой желудочковую аритмию или наджелудочковую аритмию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, желудочковая аритмия представляет собой желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков или желудочковую экстрасистолию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, наджелудочковая аритмия представляет собой фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, предсердную тахикардию, экстрасистолию предсердий или пароксизмальную наджелудочковую тахикардию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой сердечную недостаточность.

Приведенное выше краткое описание представлено лишь для иллюстрации некоторых вариантов осуществления изобретения, преимуществ, признаков и применения описанных здесь технологий, и не должно рассматриваться как ограничение объема изобретения. Другие варианты осуществления изобретения, преимущества, признаки и применение описанных здесь технологий будут очевидны из подробного описания, чертежей, Примеров и формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

Прилагаемые чертежи не являются масштабированными. На этих чертежах, каждый идентичный или почти идентичный компонент, показанный на различных фигурах, представлен одной и той же цифрой. Для ясности следует отметить, что не каждый компонент может быть обозначен на каждом чертеже. Файл патента или патентной заявки содержит как минимум один чертеж, выполненный в цвете. Копии публикации этого патента или патентной заявки с цветным(и) чертежом(ами) будут предоставлены Ведомством по запросу и после уплаты необходимой пошлины. Далее

приводится описание чертежей:

На фиг. 1A-1F показано, что MYBPC3 присутствует в диадах. На фиг. 1A представлена схема, изображающая стратегию проксимальной протеомики для идентификации белков в диадах. AAV9 регулирует экспрессию в кардиомиоцитах слитого белка юнктина (J) или триадины (T) и BirA*, который катализирует образование короткоживущих свободных радикалов биотина. Юнктин и триадин и белки, которые тесно связаны с RYR2 в диадах кардиомиоцитов, являются специализированными структурами высвобождения Ca^{2+} из этих клеток. Фиг. 1B. Хронология эксперимента. AAV вводили новорожденным мышам. На третьей неделе жизни мышей, биотиновое проксимальное мечение индуцировали инъекцией биотина. Образцы были собраны на время P28. Белки, меченные биотином, выделяли на иммобилизованном стрептавидине и анализировали с помощью масс-спектрометрии. Фиг. 1C. Локализация тус-меченых слитых белков в кардиомиоцитах в срезах сердца. Фиг. 1D. Большее увеличение показывает, что слитые белки совместно локализуются с CAV3 в T-канальцах в диссоциированных кардиомиоцитах. Фиг. 1E. Исходные и связанные со стрептавидином белки визуализировали с использованием стрептавидина-ПХ (биотинилированные белки, слева) или путем окрашивания на общий белок (справа). NC, негативный контроль AAV (AAV-сTNT-GFP). Фиг. 1F. Масс-спектрометрический анализ идентифицировал белки в кардиомиоцитах NC и в кардиомиоцитах, экспрессирующих BirA*-триадин или BirA*-юнктин. Основное внимание уделялось набору белков, обогащенных образцами слитых белков триадины и юнктина, а не контрольным образцам (выделенная область). Среди этого набора белков находился MYBPC3. Элементы геномной онтологии означают обогащенные элементы, выбранные из 177 представляющих интерес белков (показаны справа). Эти описания функций приводятся вместе с описанием терминов, относящихся к кардиомиоцитам.

На фиг. 2A-2F показана субклеточная локализация Mybpc3 и пептидов, происходящих из Mybpc3, в кардиомиоцитах. Фиг. 2A. Доменная структура полноразмерного MYBPC3. Домены помечены от C0 до C10. Фиг. 2B. Локализация эндогенного С-концевого домена MYBPC3 по сравнению с RYR2 в кардиомиоцитах дикого типа (слева). Белок MYBPC3 детектировали с использованием моноклонального антитела, специфичного к домену C10 (аминокислоты 1213-1229). Это антитело не проявляло иммунореактивности к кардиомиоцитам без MYBPC3 (справа). Иммунореактивность C10 показана совместно с RYR2 в диадах. Фиг. 2C. Совместная локализация MYBPC3 и RYR2, оцененная с помощью анализа на проксимальное лигирование (PLA). Антителами против MYBPC3-C10 и RYR2 метили белки, совместно локализованные *in situ*, как было определено по сигналу PLA (точки). Масштаб=10 мкм. Фиг. 2D. Количественная оценка сигнала PLA в образцах, окрашенных антителом против RYR2 отдельно или в комбинации с антителом против MYBPC3-C10. Фиг. 2E-2F. Локализация AAV-экспрессируемых HA-меченых белков. Полноразмерные пептиды с меткой HA и С-концевые пептиды MYBPC3 продемонстрировали два различных профиля

окрашивания, а именно, в красный и синий цвета. Полноразмерный домен и фрагмент, охватывающий домены C6-C10 (красный, сверху), имели профиль флуоресцентного сигнала двойного иммунного окрашивания (фиг. 2F), соответствующий преимущественной локализации в полосе саркомера А. Однако, этот паттерн не исключает того, что субпопуляция белков может быть локализована в диаде. Пептиды, охватывающие C6-C8 и C6-C9, и только домен C10, имели отчетливую картину флуоресцентного окрашивания и профиль сигнала (синий, внизу), который соответствовал локализации в диадах. Масштаб=10 мкм.

На фиг. 3А-3D показана обработка Ca^{2+} , нормализованная по сверхэкспрессии MYBPC3 в hiPSC-CM при CPVT. Человеческие iPSC, взятые у пациента с CPVT, вызванной гетерозиготной мутацией RYR2R4651I, были дифференцированы в кардиомиоциты (iPSC-CM), а затем трансдуцированы аденовирусом, экспрессирующим MYBPC3, или контролем. Фиг. 3А-3В. Подтверждение экспрессии белка, опосредованной Ad-NA-Mybpc3, в iPSC-CM. Вестерн-блот-анализ (фиг. 3А) показал, что Ad-NA-Mybpc3 индуцирует ~2,8-кратную сверхэкспрессию полноразмерного MYBPC3. GAPDH использовали в качестве внутреннего контроля. Относительный уровень MYBPC3 по сравнению с контрольными iPSC-CM указан номером над каждой дорожкой. Экспрессию белка дополнительно подтверждали иммунологическим окрашиванием iPSC-CM с использованием антитела против НА. Фиг. 3С. Изображения, сделанные посредством конфокального линейного сканирования сигналов Ca^{2+} от CPVT iPSC-CM, обработанных контролем или аденовирусом Ad-hMYBPC3, при нормальной или изопротереноловой стимуляции. Фиг. 3D. Сравнение частоты высвобождения Ca^{2+} , амплитуды, FWHM (полной ширины на половине ширины) и FDHM (полной продолжительности на половине максимума). Критерий Манна-Уитни: ***, $p < 0,001$.

На фиг. 4А-4Н показано высвобождение Ca^{2+} , нормализованное по сверхэкспрессии FL-MYBPC3, в кардиомиоцитах взрослых индивидуумов с CPVT (RYR2R176Q/+) и у мышей. Фиг. 4А. Структура вектора AAV. GFP является маркером трансдуцированных клеток. Фиг. 4В. Срезы сердца с клетками, трансдуцированными AAV. Фиг. 4С-4D. Вестерн-блот-анализ, указывающий на сверхэкспрессию (OE) MYBPC3 и его количественная оценка (фиг. 4D). Фиг. 4Е-4F. Подавление аномальных волн Ca^{2+} после стимуляции в выделенных кардиомиоцитах при CPVT (RYR2R176Q/+) у взрослых за счет сверхэкспрессии MYBPC3. Мышей дикого типа или мышей с CPVT обрабатывали указанным AAV. Кардиомиоциты выделяли из сердца взрослых мышей и нагружали чувствительным к Ca^{2+} красителем. Кардиомиоциты стимулировали (жирные штрихи), а затем стимуляцию резко прекращали. Активность после кардиостимуляции регистрировали путем сканирования на конфокальном микроскопе. Показаны репрезентативные следовые количества. Сравнение частоты событий после стимуляции кардиомиоцитов RYR2-R176Q/+ (фиг. 4F) показало, что эти события были менее частыми после обработки пептидами MYBPC3. t-критерий: $P < 0,001$. Фиг. 4G-4H. Сверхэкспрессия MYBPC3 снижала восприимчивость к VT у мышей с CPVT. Репрезентативные кривые

ЭКГ показаны для мышей с CPVT, получавших AAV-GFP (контроль) и AAV-MYBPC3. Стимулирование (жирные штрихи) с преждевременной VT, инициируемой стимулами, у мышей, получавших GFP. Частота индуцированной VT у мышей RYR2-R176Q/+ снижалась за счет избыточной экспрессии полноразмерного MYBPC3 (точный критерий Фишера: $P=0,0012$; фиг. 4H) и становилась неотличимой от частоты у мышей дикого типа. Цифры указывают на количество мышей с индуцируемой VT и общее количество мышей.

На фиг. 5A-5E показана эффективность фрагментов MYBPC3 в подавлении VT у мышей с CPVT. На фиг. 5A-5B показано тестирование *in vivo* нескольких различных С-концевых фрагментов MYBPC3 на их активность в отношении подавления VT у мышей с CPVT. Новорожденным мышам вводили $5,5 \times 10^{10}$ вг/г AAV, экспрессирующего указанный белок. Взрослых мышей (в возрасте 8-16 недель) тестировали на сократительную функцию (как показано на фиг. 5A) и восприимчивость к VT (как показано на фиг. 5B). На фиг. 5A показано влияние пептидов MYBPC3 на функцию сердца у мышей RYR2R176Q/+, как было определено с помощью эхокардиографии. Хотя большинство фрагментов не оказывало существенного влияния на функцию сердца, однако, пептиды C6C9 и C6C7 снижали сократительную функцию сердца. Был проведен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным критерием Даннета по сравнению с контрольной обработкой GFP. Показаны скорректированные значения *p*-величин. Цифры внутри столбцов указывают на количество мышей в группе. На фиг. 5B показано влияние пептидов MYBPC3 на восприимчивость к VT у мышей RYR2R176Q/+. Мышей подвергали поэтапному протоколу запрограммированной стимуляции желудочков без β -агониста с последующей стимуляцией изопротеренолом, а затем эpineфрином и кофеином. Исследования EP проводили вслепую для группы обработки. Размеры выборки указаны цифрами с полосами. Статистическую значимость оценивали с помощью точного критерия Фишера по сравнению с контрольной группой GFP. Номинальные *p*-значения показаны над столбцами. Значения, которые были ниже порога *p*-значения, вычисленного с поправкой Бонферрони ($0,05/8=0,0065$), отмечены звездочкой. На фиг. 5C показана репрезентативная запрограммированная стимуляция желудочков у мышей RYR2R176Q/+, обработанных AAV-GFP или AAV-C6C10. Линия со звездочкой указывает на запрограммированную стимуляцию желудочков. На Фиг. 5D показан репрезентативный мониторинг Ca^{2+} для iPSC-CM для человеческих RYR2S404R/WT, обработанных Ad-LacZ (контроль) или Ad-C6C10. Стрелки указывают на аномальные события высвобождения Ca^{2+} (aCRE). На фиг. 5E показана количественная оценка частоты aCRE. *, $p<0,05$.

На фиг. 6 показана схема бимолекулярного флуоресцентного анализа на комплементацию (BiFC), который проводили для картирования минимального фрагмента MYBPC3, взаимодействующего с RYR2. Каждый из фрагментов MYBPC3 и областей RYR2 был слит с половиной флуоресцентного белка Venus. При связывании MYBPC3 и RYR2, две половинки сближаются и продуцируют флуоресцентный сигнал.

На фиг. 7 показан негативный (RYR2) контроль для эксперимента BiFC. RYR2 и SERCA2 слиты с N- и С-концевыми половинами белка Venus (VN155 и VC155,

соответственно). При этом, отсутствовал обнаруживаемый флуоресцентный сигнал Venus, что соответствует отсутствию взаимодействия RYR2 с SERCA2.

На фиг. 8 показан позитивный (PLN) контроль для эксперимента BiFC. PLN и SERCA2 слиты с N- и C-концевыми половинами белка Venus (VN155 и VC155, соответственно). В данном случае наблюдался мощный флуоресцентный сигнал Venus, соответствующий известному взаимодействию PLN с SERCA2.

На фиг. 9A-9F показаны области белка MYBPC3, протестированные на связывание с RYR2 с использованием BiFC, и результаты этих тестов. На фиг. 9A показаны области белка MYBPC3, протестированные на связывание с RYR2. На фиг. 9B показана схема эксперимента BiFC. Фрагменты MYBPC3 слиты с C-концевым фрагментом белка Venus (VC155), а RYR2 слиты с N-концевым фрагментом белка Venus (VN155). На фиг. 9C и 9D приводится доказательство того, что область C6-C8 MYBPC3 способствует взаимодействию с RYR2. На фиг. 9E показана делеция от C-конца до N-конца фрагмента C6-C8, указывающая на то, что C7-C8 является основным доменом, взаимодействующим с RYR2. На фиг. 9F показано, что делеция либо домена C7, либо домена C8 не полностью отменяет связывание с RYR2, что указывает на то, что C7-C8 жестко взаимодействует с RYR2.

На фиг. 10, с помощью иммунного окрашивания показано, что невзаимодействующие фрагменты MYBPC3 и RYR2 надежно экспрессируются, за исключением отсутствия экспрессии по причине низкого сигнала белка Venus.

На фиг. 11 показано, что фрагменты MYBPC3, содержащие фрагменты C7-C8, связываются с RYR2, и что C7-C8 является областью, играющей важную роль во взаимодействии между MYBPC3 и RYR2.

На фиг. 12 показана систематизированная схема различных протестированных фрагментов MYBPC3 и аффинности связывания с RYR2.

На фиг. 13A-13B показано, что фрагмент C7 является достаточным для связывания с RYR2 и преобладающего взаимодействующего домена с RYR2 у человека (фиг. 13A) и мыши (фиг. 13B).

На фиг. 14A-14E показано, что MYBPC3 расщепляется *in vivo*, и что два фрагмента MYBPC3 связываются преимущественно с Z-линией или А-полосой. На фиг. 14A показана конструкция MYBPC3, используемая на фиг. 14A-14E. Эта конструкция представляет собой MYBPC3 с C-концевой меткой Мус и N-концевой меткой НА. На фиг. 14B показано, что различные кардиомиоциты в одном и том же поле зрения имеют различные картины окрашивания, то есть, картины Z-линии или А-полосы. На фиг. 14C показано, что C-концевая метка Мус имеет преимущественно картину Z-линии, тогда как метка НА у N-конца имеет преимущественно картину А-полосы. На фиг. 14D-14E показано, что N-концевой НА и C-концевой Мус имеют различные модели внутриклеточной локализации, как было определено с помощью электронной микроскопии.

Как показано на фиг. 15, было высказано предположение, что часть MYBPC3

расщепляется внутри с образованием белка меньшего размера, который включает свой С-концевой домен. Лизаты кардиомиоцитов из сердец мышей дикого типа, мышей дикого типа+НА-МҮВРС3-МҮС и мышей с нокаутом МҮВРС3 исследовали с использованием антитела против НА или С10 (моноклонального антитела, которое распознает самый главный С-концевой домен МҮВРС3).

На фиг. 16А-16В показано, что фрагмент С7-С8 локализован в виде Z-линии в кардиомиоцитах. Фиг. 16А. Мышей обрабатывали AAV-сTnT-НА-С7С8-Р2А-ГFР. Срезы сердца окрашивали НА и АСТN2 (маркером Z-линии). Область в рамке увеличена с правой стороны. На фиг. 16В показано наличие корреляции между связыванием домена С7-С8 и сакромерного альфа-актина (SAA или АСТN2).

На фиг. 17 показано, что МҮВРС3 С6-С10 подавляет события аномального высвобождения Ca^{2+} в мутантных клетках CPVT RYR2-S404R, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, дифференцированных в кардиомиоциты (iPSC-CM).

Подробное описание некоторых вариантов осуществления изобретения

CPVT (катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия) представляет собой тяжелую форму наследственной аритмии, при которой пациенты подвержены риску летальных желудочковых аритмий во время физической нагрузки. CPVT вызывается мутациями в генах регуляции уровня Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Более 60% случаев вызваны мутациями в гене RYR2 (рианодинового рецептора типа 2), который кодирует главный внутриклеточный канал высвобождения Ca^{2+} . Авторами было обнаружено новое взаимодействие между С-концом эндогенного сердечного белка и RYR2. Сверхэкспрессия этого взаимодействующего домена подавляла aberrантную активность RYR2, которая является основной причиной развития аритмии при CPVT. Эта стратегия избыточной экспрессии способствовала нормализации высвобождения Ca^{2+} в кардиомиоцитах, выделенных из iPSC человека, и подавлению аритмии у мышей с моделью CPVT. Важно отметить, что дисфункция RYR2 представляет собой конечный общий путь, лежащий в основе развития различных сердечных аритмий. Выводы авторов относительно CPVT служат доказательством этой концепции. Авторы считают, что такая терапевтическая концепция, вероятно, применима и к другим наследственным и приобретенным аритмиям.

В некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к композициям и способам (например, к генотерапии или белковой терапии) для лечения расстройства, связанного с аномальной функцией RYR2. В настоящей заявке было продемонстрировано, что полипептиды, содержащие С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (МҮВРС3), или нуклеиновые кислоты, кодирующие такие полипептиды, являются эффективными при лечении аритмии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиции и способы, описанные в настоящей заявке, могут быть применены для лечения аритмии или сердечной недостаточности, которые являются либо наследственными, либо приобретенными, включая фибрилляцию артерий.

Соответственно, в некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к способам лечения аритмии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (МУВРС3). В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий С-концевой домен МУВРС3.

«Белок С, связывающийся с сердечным миозином (МУВРС3)» был обнаружен в клетках сердечной мышцы. Известно, что в этих клетках, МУВРС3 связан со структурой, называемой саркомером, которая является основной единицей мышечного сокращения. Саркомеры состоят из толстых и тонких филаментов. Неожиданно было обнаружено, что фрагменты С-концевого домена белка МУВРС3 локализованы в диадах в саркомере, где локализован и белок RYR2, в то время как полноразмерный МУВРС3 локализован в другой части саркомера. Последовательность человеческого белка МУВРС3 представлена под регистрационным номером GenBank NP_000247. Последовательность мышечного белка МУВРС3 представлена под регистрационным номером GenBank NP_032679.2. Структура домена МУВРС3 описана в публикации Sadayappan et al. (Biophys Rev. 2012 Jun; 4(2): 93-106), которая включена в настоящее описание посредством ссылки и проиллюстрирована на Фиг. 2А.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит С-концевой домен (например, домены С7-С8, как показано на фиг. 2А) МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит домены С7 и С8 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, состоит из доменов С7 и С8 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит домен С7 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, состоит из домена С7 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит домен С8 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, состоит из домена С8 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит домены С6, С7, С8, С9 и С10 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит домены С6, С7, С8 и С9 МУВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит домены С6, С7 и С8 МУВРС3. В некоторых вариантах

осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит домены С6 и С7 МЫВРС3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в описанных способах, содержит полноразмерный МЫВРС3. Примеры аминокислотных последовательностей полипептидов или нуклеотидных последовательностей, кодирующих полипептиды, которые могут быть использованы в способах, описанных в настоящей заявке, представлены в Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит полноразмерный мышинный МЫВРС3 SEQ ID NO: 1, состоит по существу из полноразмерного мышинового МЫВРС3 SEQ ID NO: 1 или состоит из полноразмерного мышинового МЫВРС3 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С6-С7 (SEQ ID NO: 2), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С6-С7 (SEQ ID NO: 2) или состоит из мышинового МЫВРС3 С6-С7 (SEQ ID NO: 2). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С6-С8 (SEQ ID NO: 3), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С6-С8 (SEQ ID NO: 3) или состоит из мышинового МЫВРС3 С6-С8 (SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С6-С9 (SEQ ID NO: 4), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С6-С9 (SEQ ID NO: 4) или состоит из мышинового МЫВРС3 С6-С9 (SEQ ID NO: 4). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С6-С10 (SEQ ID NO: 5), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С6-С10 (SEQ ID NO: 5) или состоит из мышинового МЫВРС3 С6-С10 (SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С8-С10 (SEQ ID NO: 6), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С8-С10 (SEQ ID NO: 6) или состоит из мышинового МЫВРС3 С8-С10 (SEQ ID NO: 6). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С9-С10 (SEQ ID NO: 7), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С6-С7 (SEQ ID NO: 7) или состоит из мышинового МЫВРС3 С6-С7 (SEQ ID NO: 7). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С10 (SEQ ID NO: 8), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С10 (SEQ ID NO: 8) или состоит из мышинового МЫВРС3 С10 (SEQ ID NO: 8). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный МЫВРС3 С7-С8 (SEQ ID NO: 59), состоит по существу из мышинового МЫВРС3 С7-С8 (SEQ ID NO: 59) или состоит из мышинового МЫВРС3 С7-С8 (SEQ ID NO: 59). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в

способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 60), состоит по существу из мышинового MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 60) или состоит из мышинового MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 60). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 61), состоит по существу из мышинового MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 61) или состоит из мышинового MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 61). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 62), состоит по существу из мышинового MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 62) или состоит из мышинового MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 62). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный MYBPC3 C6, C8-C10 (SEQ ID NO: 63), состоит по существу из мышинового MYBPC3 C6, C8-10 (SEQ ID NO: 63) или состоит из мышинный MYBPC3 C6, C8-C10 (SEQ ID NO: 63). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 64), состоит по существу из мышинового MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 64) или состоит из мышинового MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 64).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит полноразмерный человеческий MYBPC3 SEQ ID NO: 9, состоит по существу из полноразмерного человеческого MYBPC3 SEQ ID NO: 9 или состоит из полноразмерного человеческого MYBPC3 SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 10), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 10) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 10). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C8 (SEQ ID NO: 11), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C8 (SEQ ID NO: 11) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C8 (SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C9 (SEQ ID NO: 12), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C9 (SEQ ID NO: 12) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C9 (SEQ ID NO: 12). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C10 (SEQ ID NO: 13), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C10 (SEQ ID NO: 13) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C10 (SEQ ID NO: 13). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C8-C10 (SEQ ID NO: 14), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C8-C10 (SEQ ID NO: 14) или состоит

из человеческого MYBPC3 C8-C10 (SEQ ID NO: 14). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C9-C10 (SEQ ID NO: 15), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 15) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 15). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C10 (SEQ ID NO: 16), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C10 (SEQ ID NO: 16) или состоит из человеческого MYBPC3 C10 (SEQ ID NO: 16). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C7-C8 (SEQ ID NO: 53), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C7-C8 (SEQ ID NO: 53) или состоит из человеческого MYBPC3 C7-C8 (SEQ ID NO: 53). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 54), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 54) или состоит из человеческого MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 54). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 55), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 55) или состоит из человеческого MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 55). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 56), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 56) или состоит из человеческого MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 56). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6, C8-C10 человека (SEQ ID NO: 57), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6, C8-C10 (SEQ ID NO: 57) или состоит из человеческого MYBPC3 C6, C8-C10 (SEQ ID NO: 57). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 58), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 58) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 58). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит полноразмерный мышинный MYBPC3 (SEQ ID NO: 17), состоит по существу из полноразмерного мышинового MYBPC3 (SEQ ID NO: 17) или состоит из полноразмерного мышинового MYBPC3 (SEQ ID NO: 17). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит мышинный MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 18), состоит по существу из мышинового MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 18) или состоит из мышинового MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 18). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке,

(SEQ ID NO: 76), состоит по существу из мышиногo MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 76) или состоит из мышиногo MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 76).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит полноразмерный человеческий MYBPC3 (SEQ ID NO: 25), состоит по существу из полноразмерного человеческого MYBPC3 (SEQ ID NO: 25) или состоит из полноразмерного человеческого MYBPC3 (SEQ ID NO: 25). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 26), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 26) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 26). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C8 (SEQ ID NO: 27), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C8 (SEQ ID NO: 27) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C8 (SEQ ID NO: 27). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C9 (SEQ ID NO: 28), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C9 (SEQ ID NO: 28) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C9 (SEQ ID NO: 28). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C10 (SEQ ID NO: 29), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C10 (SEQ ID NO: 29) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C10 (SEQ ID NO: 29). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C8-C10 (SEQ ID NO: 30), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C8-C10 (SEQ ID NO: 30) или состоит из человеческого MYBPC3 C8-C10 (SEQ ID NO: 30). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C9-C10 (SEQ ID NO: 31), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 31) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C7 (SEQ ID NO: 31). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C10 (SEQ ID NO: 32), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C10 (SEQ ID NO: 32) или состоит из человеческого MYBPC3 C10 (SEQ ID NO: 32). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C7-C8 (SEQ ID NO: 65), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C7-C8 (SEQ ID NO: 65) или состоит из человеческого MYBPC3 C7-C8 (SEQ ID NO: 65). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 66), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C7 (SEQ ID NO: 66) или состоит из человеческого MYBPC3 C7

(SEQ ID NO: 66). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 67), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 67) или состоит из человеческого MYBPC3 C8 (SEQ ID NO: 67). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 68), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 68) или состоит из человеческого MYBPC3 C7-C10 (SEQ ID NO: 68). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6, C8-C10 (SEQ ID NO: 69), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6, C8-C10 (SEQ ID NO: 69) или состоит из человеческого MYBPC3 C6, C8-C10 (SEQ ID NO: 69). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит человеческий MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 70), состоит по существу из человеческого MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 70) или состоит из человеческого MYBPC3 C6-C7, C9-C10 (SEQ ID NO: 70).

Таблица 1. Полипептиды MYBPC3

Полипептид	Аминокислотная последовательность	Последовательность ДНК
Мышиный полноразмерный MYBPC3	PGVTVLKMPEPG KKPVSAFNKKPRS AEVTAGSAAVFE AETERSGVKVRW QRDGS DITANDK YGLAAEGKRHTL TVRDASPDDQGS YAVIAGSSKVKFD LKVTEPAPPEKAE SEVAPGAPKEVPA PATELEESVSSPE GSVSVTQDGSAA EHQGAPDDPIGLF LMRPQDGEVTVG GSIVFSARVAGAS LLKPPVVKWFKG KWVDLSSKVGQH	CCTGGTGTGACTGTTCTCAAGATGCCGGAGC CAGGGAAGAAACCAGTGTCAGCCTTCAACAA GAAGCCAAGGTCAGCGGAGGTGACCGCTGG CAGTGCTGCCGTGTTTCGAGGCTGAGACGGAG CGGTCAGGCGTGAAAGGTGCGGTGGCAGCGG GATGGCAGCGACATCACCGCCAATGACAAGT ATGGTTTGGCAGCAGAGGGCAAGCGACACAC ACTGACAGTGCGGGATGCGAGCCCTGATGAC CAGGGTTCCTACGCGGTCAATTGCAGGCTCCT CAAAGGTCAAGTTTGACCTCAAGGTCACAGA GCCAGCCCCCTCCAGAGAAGGCAGAAATCTGAA GTTGCTCCAGGAGCCCCCAAAGAAGTCCCTG CTCCAGCCACTGAGTTGGAAGAAAGTGTCTC AAGTCCTGAAGGGTCAGTCTCGGTAACCCAG GATGGCTCAGCTGCAGAGCATCAGGGAGCCC CTGATGACCCTATTGGCCTCTTTCTGATGCGA CCACAGGATGGTGAGGTGACCGTGGGCGGCA

LQLHDSYDRASK	GCATTGTCTTCTCAGCCCCGAGTGGCTGGGGC
VYLFELHITDAQT	CAGCCTCCTGAAACCGCCTGTGGTCAAGTGG
TSAGGYRCEVST	TTCAAGGGCAAGTGGGTGGACCTGAGCAGCA
KDKFDSCNFNLT	AAGTGGGCCAGCACCTGCAGCTGCATGACAG
VHEAIGSGDLDLR	CTATGACAGAGCCAGCAAGGTCTACTTGTTT
SAFRRTSLAGAGR	GAGTTGCACATCACAGATGCTCAGACCACTT
RTSDSHEDAGTL	CTGCTGGGGGCTACCGCTGTGAGGTGTCTAC
DFSSLLKKRDSFR	CAAGGACAAATTTGACAGCTGTAACCTCAAC
RDSKLEAPAEED	CTCACTGTCCATGAGGCCATTGGTTCTGGAG
VWEILRQAPPSEY	ACCTGGACCTCAGATCAGCTTTCCGACGCAC
ERIAFQHGVTDLR	GAGCCTGGCGGGAGCAGGTTCGGAGAACCAG
GMLKRLKGMKQ	TGACAGCCATGAAGATGCTGGGACTCTGGAC
DEKKSTAFQKKL	TTAGTTCCCTGCTGAAGAAGAGAGACAGTT
EPAYQVNKGHKI	TCCGGAGGGACTCAAAGCTGGAGGCACCTGC
RLTVELADPDAE	TGAAGAAGACGTGTGGGAGATCCTGAGACA
VKWLKNGQEIQM	GGCACCGCCGTCAGAATATGAGCGCATCGCC
SGSKYIFESVGAK	TTCCAGCACGGAGTCACAGACCTTCGAGGCA
RTLTIQCSLADD	TGCTGAAGAGGCTCAAGGGCATGAAGCAGG
AAYQCVVGGEKC	ATGAAAAGAAGAGCACAGCCTTTCAGAAGA
STELFVKEPPVLIT	AGCTGGAGCCTGCCTACCAGGTAAACAAGGG
RSLEDQLVMVGQ	CCACAAGATTCGGCTTACTGTGGAAGTGGCT
RVEFECEVSEEGA	GATCCGGACGCCGAAGTCAAGTGGCTTAAGA
QVKWLKDGVELT	ATGGACAGGAGATCCAGATGAGTGGCAGCA
REETFKYRFKKD	AGTACATCTTCGAGTCCGTCGGTGCCAAGCG
GRKHHLIINEATL	CACCCTGACCATCAGCCAGTGCTCACTGGCT
EDAGHYAVRTSG	GACGACGCAGCCTACCAGTGTGTGGTGGGGG
GQSLAELIVQEKK	GCGAGAAGTGCAGCACGGAGCTCTTTGTCAA
LEVYQSIADLAVG	AGAGCCCCCGGTGCTGATCACTCGGTCCCTG
AKDQAVFKCEVS	GAAGACCAGCTGGTGATGGTGGGTCAGCGGG
DENVRGVWLKN	TGGAGTTTGAGTGTGAGGTCTCAGAAGAAGG
GKELVPDNRIKVS	GGCCCAAGTCAAATGGCTGAAGGATGGGGTT
HIGRVHKLTIDDV	GAGCTGACACGTGAGGAGACCTTCAAATACC
TPADEADYSFVPE	GGTTCAAGAAAGATGGGCGGAAACACCACTT
GFACNLSAKLHF	GATCATCAATGAAGCAACCCTGGAGGATGCA
MEVKIDFVPRQEP	GGACACTATGCAGTACGCACAAGTGGAGGCC

PKIHLDCPGSTPD	AGTCACTGGCTGAGCTCATTGTGCAAGAGAA
TIVVVAGNKLRL	GAAGTTGGAGGTATACCAAAGCATCGCGGAC
DVPISGDPAPTVV	CTGGCAGTGGGAGCCAAGGACCAGGCTGTGT
WQKTVTQGKKAS	TTAAGTGTGAGGTTTCAGATGAGAATGTACG
TGPHPDAPEDAG	CGGCGTGTGGCTGAAGAATGGGAAGGAACT
ADEEWVFDKLL	GGTGCCTGACAACCGCATAAAGGTGTCCCAT
CETEGRVRVETT	ATAGGCCGGGTCCACAAACTGACCATTGACG
KDRSVFTVEGAE	ATGTCACACCTGCTGATGAGGCTGACTACAG
KEDEGVYTVTVK	CTTTGTCCCTGAAGGGTTTGCCTGCAACCTGT
NPVGEDQVNLTV	CTGCCAAGCTCCACTTCATGGAGGTCAAGAT
KVIDVPDAPAAPK	TGACTTTGTGCCTAGGCAGGAACCTCCCAAG
ISNVGEDSCTVQ	ATCCACTTGGATTGTCCCGGCAGCACACCAG
WEPPAYDGGQPV	ACACCATTGTGGTTGTTGCTGGGAACAAGTT
LGYILERKKKKSY	ACGCCTGGATGTCCCTATTTCTGGAGACCCTG
RWMRLNFDLLRE	CTCCCCTGTGGTCTGGCAGAAGACTGTAAC
LSHEARRMIEGV	ACAGGGGAAGAAGGCCTCAACTGGGCCACA
AYEMRVYAVNA	CCCTGATGCCCCAGAAGATGCTGGTGCTGAT
VGMSRPSPASQPF	GAGGAGTGGGTGTTTGATAAGAAGCTGTTGT
MPIGPPGEPHLA	GTGAGACTGAGGGCCGGGTCCGGGTGGAGA
VEDVSDTTVSLK	CCACCAAAGACCGCAGCGTCTTTACAGTCGA
WRPPERVGAGGL	AGGGGCAGAGAAGGAAGATGAAGGTGTCTA
DGYSVEYCQEGC	CACAGTCACAGTAAAGAACCCCGTGGGCGAG
SEWTPALQGLTE	GACCAGGTCAACCTCACAGTCAAGGTCATCG
RTSMLVKDLPTG	ATGTCCCAGATGCTCCTGCGGCCCCCTAAGAT
ARLLFRVRAHNV	CAGCAACGTGGGCGAGGACTCCTGCACTGTG
AGPGGPVTKEPV	CAGTGGGAACCGCCTGCCTATGATGGCGGGC
TVQEILQRPRQL	AGCCGGTCCTGGGATACATCCTGGAGCGCAA
PRHLRQTIQKKVG	GAAGAAAAAGAGCTACAGGTGGATGAGGCT
EPVNLLIPFQGKP	CAACTTTGATCTGCTGCGGGAGCTGAGCCAC
RPQVTWTKEGQP	GAGGCGAGGCGCATGATCGAGGGTGTAGCCT
LAGEEVSIRNSPT	ATGAGATGCGAGTCTACGCAGTCAATGCCGT
DTILFIRAARRTHS	GGGAATGTCCAGGCCAGCCCTGCCTCTCAG
GTYQVTVRIENM	CCCTTCATGCCTATTGGGCCCCCTGGCGAACC
EDKATLILQIVDK	AACCCACTTGGCTGTGGAGGATGTGTCAGAC
PSPPQDIRIVETW	ACCACTGTCTCACTCAAGTGGCGGCCCCCAG

GFNVALEWKPPQ	AGCGCGTGGGGGCCGGTGGCCTGGACGGATA
DDGNTEIWGYTV	CAGCGTGGAGTACTGCCAGGAGGGATGCTCC
QKADKKTMEWF	GAGTGGACACCTGCTCTGCAGGGGCTGACAG
TVLEHYRRTHCV	AGCGCACATCGATGCTGGTGAAGGACCTACC
VSELIIGNGYFR	CACTGGGGCACGGCTGCTGTTCCGAGTACGG
VFSHNMVGSSDK	GCACACAATGTGGCAGGTCCTGGAGGCCCTA
AAATKEPVFIPRP	TCGTACCAAGGAGCCTGTGACAGTGCAGGA
GITYEPPKYKALD	GATACTGCAACGACCACGGCTCCAAGTCCCC
FSEAPSFTQPLAN	AGACACCTGCGCCAGACCATCCAGAAGAAA
RSIIAGYNAILCCA	GTTGGGGAGCCTGTGAACCTCCTCATCCCTTT
VRGSPKPKISWFK	CCAGGGCAAACCCCGGCCTCAGGTGACCTGG
NGLDLGEDARFR	ACCAAAGAGGGGGCAGCCCCTGGCAGGTGAG
MFCKQGVLTLEIR	GAGGTGAGCATCCGGAACAGCCCCACAGAC
KPCPYDGGVYVC	ACGATCTTGTTCATCCGAGCTGCCCCGCCGA
RATNLQGEAQCE	CCCACTCGGGCACCTACCAGGTGACAGTTCG
CRLEVRVPQ	CATTGAGAACATGGAGGACAAGGCAACGCT
(SEQ ID NO: 1)	GATCCTGCAGATTGTGGACAAGCCAAGTCCT
	CCCCAGGATATCCGGATCGTTGAGACTTGGG
	GTTTCAATGTGGCTCTGGAGTGGAAGCCACC
	CCAAGATGATGGCAATACAGAGATCTGGGGT
	TATACTGTACAGAAAGCTGACAAGAAGACCA
	TGGAGTGGTTCACGGTTTTGGAACACTACCG
	ACGCACTCACTGTGTGGTATCAGAGCTTATC
	ATTGGCAATGGCTACTACTTCCGGGTCTTCAG
	CCATAACATGGTGGGTTCAGTGACAAAGCT
	GCCGCCACCAAGGAGCCAGTCTTTATTCCAA
	GACCAGGCATCACATATGAGCCACCCAAATA
	CAAGGCCCTGGACTTCTCTGAGGCCCAAGC
	TTCACCCAGCCCTTGGCAAATCGTCCATCAT
	TGCAGGCTATAATGCCATCCTCTGCTGTGCTG
	TCCGAGGTAGTCCTAAGCCCAAGATTTCTG
	GTTCAAGAATGGCCTGGATCTGGGAGAAGAT
	GCTCGCTTCCGCATGTTCTGCAAGCAGGGAG
	TATTGACCCTGGAGATCAGGAAACCCTGCCC
	CTATGATGGTGGTGTCTATGTCTGCAGGGCC

		ACCAACTTGCAGGGCGAGGCACAGTGTGAGT GCCGCCTGGAGGTGCGAGTTCCTCAG (SEQ ID NO: 17)
Мышиный MYBPC3 C6- C7	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPVLGYILERK KKKSYRWMRLNF DLLRELSHEARR MIEGVAYEMRVY AVNAVGMSRPSP ASQPFMPIGPPGE PTHLAVEDVSDTT VSLKWRPPERVG AGGLDGYSVEYC QEGCSEWTPALQ GLTERTSMLVKD LPTGARLLFRVRA HNVAGPGGPIVT KEPVTVQEI (SEQ ID NO: 2)	GCTCCTGCGGCCCCTAAGATCAGCAACGTGG GCGAGGACTCCTGCACTGTGCAGTGGGAACC GCCTGCCTATGATGGCGGGCAGCCGGTCCTG GGATACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAAAAG AGCTACAGGTGGATGAGGCTCAACTTTGATC TGCTGCGGGAGCTGAGCCACGAGGCGAGGC GCATGATCGAGGGTGTAGCCTATGAGATGCG AGTCTACGCAGTCAATGCCGTGGGAATGTCC AGGCCAGCCCTGCCTCTCAGCCCTTCATGCC TATTGGGCCCCCTGGCGAACCAACCCACTTG GCTGTGGAGGATGTGTCAGACACCACTGTCT CACTCAAGTGGCGGCCCCCAGAGCGCGTGGG GGCCGGTGGCCTGGACGGATACAGCGTGGAG TACTGCCAGGAGGGATGCTCCGAGTGGACAC CTGCTCTGCAGGGGCTGACAGAGCGCACATC GATGCTGGTGAAGGACCTACCCACTGGGGCA CGGCTGCTGTTCCGAGTACGGGCACACAATG TGGCAGGTCCTGGAGGCCCTATCGTCACCAA GGAGCCTGTGACAGTGCAGGAGATA (SEQ ID NO: 18)
Мышиный MYBPC3 C6- C8	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPVLGYILERK KKKSYRWMRLNF DLLRELSHEARR MIEGVAYEMRVY AVNAVGMSRPSP ASQPFMPIGPPGE PTHLAVEDVSDTT VSLKWRPPERVG AGGLDGYSVEYC QEGCSEWTPALQ	GCTCCTGCGGCCCCTAAGATCAGCAACGTGG GCGAGGACTCCTGCACTGTGCAGTGGGAACC GCCTGCCTATGATGGCGGGCAGCCGGTCCTG GGATACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAAAAG AGCTACAGGTGGATGAGGCTCAACTTTGATC TGCTGCGGGAGCTGAGCCACGAGGCGAGGC GCATGATCGAGGGTGTAGCCTATGAGATGCG AGTCTACGCAGTCAATGCCGTGGGAATGTCC AGGCCAGCCCTGCCTCTCAGCCCTTCATGCC TATTGGGCCCCCTGGCGAACCAACCCACTTG GCTGTGGAGGATGTGTCAGACACCACTGTCT CACTCAAGTGGCGGCCCCCAGAGCGCGTGGG

	GLTERTSMLVKD LPTGARLLFRVRA HNVAGPGGPIVT KEPVTVQEILQRP RLQLPRHLRQTIQ KKVGEFVNLLIPF QGKPRPQVTWTK EGQPLAGEEVSIR NSPTDTILFIRAAR RTHSGTYQVTVRI ENMEDKATLILQI VDK (SEQ ID NO: 3)	GGCCGGTGGCCTGGACGGATACAGCGTGGAG TACTGCCAGGAGGGATGCTCCGAGTGGACAC CTGCTCTGCAGGGGCTGACAGAGCGCACATC GATGCTGGTGAAGGACCTACCCACTGGGGCA CGGCTGCTGTTCCGAGTACGGGCACACAATG TGGCAGGTCCTGGAGGGCCCTATCGTCACCAA GGAGCCTGTGACAGTGCAGGAGATACTGCAA CGACCACGGCTCCAAGTGGCCAGACACCTGC GCCAGACCATCCAGAAGAAAGTTGGGGAGC CTGTGAACCTCCTCATCCCTTTCCAGGGCAAA CCCCGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGG GGCAGCCCCTGGCAGGTGAGGAGGTGAGCAT CCGGAACAGCCCCACAGACACGATCTTGTTT ATCCGAGCTGCCCGCCGCACCCACTCGGGCA CCTACCAGGTGACAGTTCGCATTGAGAACAT GGAGGACAAGGCAACGCTGATCCTGCAGATT GTGGACAAG (SEQ ID NO: 19)
Мышиный MYBPC3 C6- C9	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPVLYILERK KKKSYRWMRLNF DLLRELSHEARR MIEGVAYEMRVY AVNAVGMSPSP ASQPFMPGPPGE PTHLAVEDVSDTT VSLKWRPPERVG AGGLDGYSVEYC QEGCSEWTPALQ GLTERTSMLVKD LPTGARLLFRVRA HNVAGPGGPIVT KEPVTVQEILQRP RLQLPRHLRQTIQ KKVGEFVNLLIPF	GCTCCTGCGGCCCTAAGATCAGCAACGTGG GCGAGGACTCCTGCACTGTGCACTGGGAACC GCCTGCCTATGATGGCGGGCAGCCGGTCCTG GGATACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAAAAG AGCTACAGGTGGATGAGGCTCAACTTTGATC TGCTGCGGGAGCTGAGCCACGAGGCGAGGC GCATGATCGAGGGTGTAGCCTATGAGATGCG AGTCTACGCAGTCAATGCCGTGGGAATGTCC AGGCCAGCCCTGCCTCTCAGCCCTTCATGCC TATTGGGCCCCCTGGCGAACCAACCCACTTG GCTGTGGAGGATGTGTCAGACACCACTGTCT CACTCAAGTGGCGGCCCCCAGAGCGCGTGGG GGCCGGTGGCCTGGACGGATACAGCGTGGAG TACTGCCAGGAGGGATGCTCCGAGTGGACAC CTGCTCTGCAGGGGCTGACAGAGCGCACATC GATGCTGGTGAAGGACCTACCCACTGGGGCA CGGCTGCTGTTCCGAGTACGGGCACACAATG TGGCAGGTCCTGGAGGGCCCTATCGTCACCAA

	QGKPRPQVTWTK EGQPLAGEEVSIR NSPTDILFIRAAR RTHSGTYQVTVRI ENMEDKATLILQI VDKPSPPQDIRIVE TWGFNVALEWKP PQDDGNTEIWGY TVQKADKKTME WFTVLEHYRRTH CVVSELIIGNGY FRVFSHNMVGSS DKAAATKEPVFIP RP (SEQ ID NO: 4)	GGAGCCTGTGACAGTGCAGGAGATACTGCAA CGACCACGGCTCCAAGTGGCCAGACACCTGC GCCAGACCATCCAGAAGAAAGTTGGGGAGC CTGTGAACCTCCTCATCCCTTTCCAGGGCAAA CCCCGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGG GGCAGCCCCTGGCAGGTGAGGAGGTGAGCAT CCGGAACAGCCCCACAGACACGATCTTGTTT ATCCGAGCTGCCCCGCCGCACCCACTCGGGCA CCTACCAGGTGACAGTTCGCATTGAGAACAT GGAGGACAAGGCAACGCTGATCCTGCAGATT GTGGACAAGCCAAGTCCTCCCCAGGATATCC GGATCGTTGAGACTTGGGGTTTCAATGTGGC TCTGGAGTGGAAGCCACCCCAAGATGATGGC AATACAGAGATCTGGGGTTATACTGTACAGA AAGCTGACAAGAAGACCATGGAGTGGTTCAC GGTTTTGGAACACTACCGACGCACTCACTGT GTGGTATCAGAGCTTATCATTGGCAATGGCT ACTACTTCCGGGTCTTCAGCCATAACATGGT GGGTTCCAGTGACAAAGCTGCCGCCACCAAG GAGCCAGTCTTTATTCCAAGACCA (SEQ ID NO: 20)
Мышиный MYBPC3 C6- C10	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPVLGYILERK KKKSYRWMRLNF DLLRELSHEARR MIEGVAYEMRVY AVNAVGMSPSP ASQPFMPIGPPGE PTHLAVEDVSDTT VSLKWRPPERVG AGGLDGYSVEYC QEGCSEWTPALQ GLTERTSMLVKD LPTGARLLFRVRA	GCTCCTGCGGCCCTAAGATCAGCAACGTGG GCGAGGACTCCTGCACTGTGCAGTGGGAACC GCCTGCCTATGATGGCGGGCAGCCGGTCCTG GGATACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAAAAG AGCTACAGGTGGATGAGGCTCAACTTTGATC TGCTGCGGGAGCTGAGCCACGAGGCGAGGC GCATGATCGAGGGTGTAGCCTATGAGATGCG AGTCTACGCAGTCAATGCCGTGGGAATGTCC AGGCCAGCCCTGCCTCTCAGCCCTTCATGCC TATTGGGCCCCCTGGCGAACCAACCCACTTG GCTGTGGAGGATGTGTCAGACACCACTGTCT CACTCAAGTGGCGGCCCCCAGAGCGCGTGGG GGCCGGTGGCCTGGACGGATACAGCGTGGAG TACTGCCAGGAGGGATGCTCCGAGTGGACAC

HNVAGPGGPIVT KEPVTVQEILQRP RLQLPRHLRQTIQ KKVGEPVNLLIPF QGKPRPQVTWTK EGQPLAGEEVSIR NSPTDILFIRAAR RTHSGTYQVTVRI ENMEDKATLILQI VDKPSPQDIRIVE TWGFNVALEWKP PQDDGNTIEWGY TVQKADKKTME WFTVLEHYRRTH CVVSELIIGNGY FRVFSHNMVGSS DKAAATKEPVFIP RPGITYEPPKYKA LDFSEAPSFTQPL ANRSIIAGYNAIL CCAVRGSPKPKIS WFKNGLDLGEDA RFRMFCKQGVLT LEIRKPCPYDGGV YVCRATNLQGEA QCECRLEVRVPQ (SEQ ID NO: 5)	CTGCTCTGCAGGGGCTGACAGAGCGCACATC GATGCTGGTGAAGGACCTACCCACTGGGGCA CGGCTGCTGTTCCGAGTACGGGCACACAATG TGGCAGGTCCTGGAGGCCCTATCGTCACCAA GGAGCCTGTGACAGTGCAGGAGATACTGCAA CGACCACGGCTCCAAGTGGCCAGACACCTGC GCCAGACCATCCAGAAGAAAGTTGGGGAGC CTGTGAACCTCCTCATCCCTTTCCAGGGCAAA CCCCGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGG GGCAGCCCCTGGCAGGTGAGGAGGTGAGCAT CCGGAACAGCCCCACAGACACGATCTTGTTT ATCCGAGCTGCCCCGCCGACCCACTCGGGCA CCTACCAGGTGACAGTTCGCATTGAGAACAT GGAGGACAAGGCAACGCTGATCCTGCAGATT GTGGACAAGCCAAGTCCTCCCCAGGATATCC GGATCGTTGAGACTTGGGGTTTCAATGTGGC TCTGGAGTGGAAGCCACCCCAAGATGATGGC AATACAGAGATCTGGGGTTATACTGTACAGA AAGCTGACAAGAAGACCATGGAGTGGTTCAC GGTTTTGGAACACTACCGACGCACTCACTGT GTGGTATCAGAGCTTATCATTGGCAATGGCT ACTACTTCCGGGTCTTCAGCCATAACATGGT GGGTTCCAGTGACAAAGCTGCCGCCACCAAG GAGCCAGTCTTTATTCCAAGACCAGGCATCA CATATGAGCCACCCAAATACAAGGCCCTGGA CTTCTCTGAGGCCCAAGCTTCACCCAGCCCT TGGCAAATCGCTCCATCATTGCAGGCTATAA TGCCATCCTCTGCTGTGCTGTCCGAGGTAGTC CTAAGCCCAAGATTTCTGTTCAAGAATGG CCTGGATCTGGGAGAAGATGCTCGCTTCCGC ATGTTCTGCAAGCAGGGAGTATTGACCCTGG AGATCAGGAAACCCTGCCCCATATGATGGTGG TGTCTATGTCTGCAGGGCCACCAACTTGCAG GGCGAGGCACAGTGTGAGTGCCGCCTGGAGG TGCGAGTTCCTCAG (SEQ ID NO: 21)
--	---

Мышиный MYBPC3 C8-C10	PRLQLPRHLRQTI QKKVGEPVNLLIP FQGKPRPQVTWT KEGQPLAGEEVS RNSPTDTILFIRAA RRTHSGTYQVTV RIENMEDKATLIL QIVDKPSPQDIRI VETWGFNVALEW KPPQDDGNTEIW GYTVQKADKKT MEWFTVLEHYRR THCVVSELIIGNG YYFRVFSHNMVG SSDKAAATKEPVF IPRPGITYEPPKYK ALDFSEAPSFTQP LANRSIIAGYNAIL CCAVRGSPKPKIS WFKNGLDLGEDA RFRMFCKQGVLT LEIRKPCPYDGGV YVCRATNLQGEA QCECRLEVRVPQ (SEQ ID NO: 6)	CCACGGCTCCAAGTGGCCAGACACCTGCGCC AGACCATCCAGAAGAAAGTTGGGGAGCCTGT GAACCTCCTCATCCCTTTCCAGGGCAAACCC CGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGGGGC AGCCCCTGGCAGGTGAGGAGGTGAGCATCCG GAACAGCCCCACAGACACGATCTTGTTTCATC CGAGCTGCCCCGCCGCACCCACTCGGGCACCT ACCAGGTGACAGTTCGCATTGAGAACATGGA GGACAAGGCAACGCTGATCCTGCAGATTGTG GACAAGCCAAGTCCTCCCCAGGATATCCGGA TCGTTGAGACTTGGGGTTTCAATGTGGCTCTG GAGTGGAAGCCACCCCAAGATGATGGCAATA CAGAGATCTGGGGTTATACTGTACAGAAAGC TGACAAGAAGACCATGGAGTGGTTCACGGTT TTGGAACACTACCGACGCACTCACTGTGTGG TATCAGAGCTTATCATTGGCAATGGCTACTA CTTCCGGGTCTTCAGCCATAACATGGTGGGTT CCAGTGACAAAGCTGCCGCCACCAAGGAGCC AGTCTTTATTCCAAGACCAGGCATCACATAT GAGCCACCCAAATACAAGGCCCTGGACTTCT CTGAGGCCCCAAGCTTCACCCAGCCCTTGGC AAATCGCTCCATCATTGCAGGCTATAATGCC ATCCTCTGCTGTGCTGTCCGAGGTAGTCCTAA GCCCAAGATTTCTTGGTTCAAGAATGGCCTG GATCTGGGAGAAAGATGCTCGCTTCCGCATGT TCTGCAAGCAGGGAGTATTGACCCTGGAGAT CAGGAAACCCTGCCCCTATGATGGTGGTGTC TATGTCTGCAGGGCCACCAACTTGCAGGGCG AGGCACAGTGTGAGTGCCGCCTGGAGGTGCG AGTTCCTCAG (SEQ ID NO: 22)
Мышиный MYBPC3 C9-C10	PPQDIRIVETWGF NVALEWKPPQDD GNTEIWGYTVQK ADKKTMEWFTVL EHYRRTHCVVSE	CCTCCCCAGGATATCCGGATCGTTGAGACTT GGGGTTTCAATGTGGCTCTGGAGTGGAAGCC ACCCCAAGATGATGGCAATACAGAGATCTGG GGTTATACTGTACAGAAAGCTGACAAGAAGA CCATGGAGTGGTTCACGGTTTTGGAACACTA

	LIIGNGYFRVFS HNMVGSSDKAAA TKEPVFIPRPGITY EPPKYKALDFSEA PSFTQPLANRSIIA GYNAILCCA VRG SPKPKISWFKNGL DLGEDARFRMFC KQGVLTLEIRKPC PYDGGVYVCRAT NLQGEAQCECRL EVRVPQ (SEQ ID NO: 7)	CCGACGCACTCACTGTGTGGTATCAGAGCTT ATCATTGGCAATGGCTACTACTTCCGGGTCTT CAGCCATAACATGGTGGGTTCAGTGACAAA GCTGCCGCCACCAAGGAGCCAGTCTTTATTC CAAGACCAGGCATCACATATGAGCCACCCAA ATACAAGGCCCTGGACTTCTCTGAGGCCCA AGCTTCACCCAGCCCTTGGCAAATCGCTCCA TCATTGCAGGCTATAATGCCATCCTCTGCTGT GCTGTCCGAGGTAGTCCTAAGCCCAAGATTT CCTGGTTCAAGAATGGCCTGGATCTGGGAGA AGATGCTCGCTTCCGCATGTTCTGCAAGCAG GGAGTATTGACCCTGGAGATCAGGAAACCCT GCCCTATGATGGTGGTGTCTATGTCTGCAG GGCCACCAACTTGCAGGGCGAGGCACAGTGT GAGTGCCGCCTGGAGGTGCGAGTTCCTCAG (SEQ ID NO: 23)
Мышиный MYBPC3 C10	PSFTQPLANRSIIA GYNAILCCA VRG SPKPKISWFKNGL DLGEDARFRMFC KQGVLTLEIRKPC PYDGGVYVCRAT NLQGEAQCECRL EVRVPQ (SEQ ID NO: 8)	CCAAGCTTCACCCAGCCCTTGGCAAATCGCT CCATCATTGCAGGCTATAATGCCATCCTCTGC TGTGCTGTCCGAGGTAGTCCTAAGCCCAAGA TTTCCTGGTTCAAGAATGGCCTGGATCTGGG AGAAGATGCTCGCTTCCGCATGTTCTGCAAG CAGGGAGTATTGACCCTGGAGATCAGGAAAC CCTGCCCCCTATGATGGTGGTGTCTATGTCTGC AGGGCCACCAACTTGCAGGGCGAGGCACAGT GTGAGTGCCGCCTGGAGGTGCGAGTTCCTCA G (SEQ ID NO: 24)
Человеческий полноразмерн ый MYBPC3	PEPGKKPVSAFSK KPRSVEVAAGSP AVFEAETERAGV KVRWQRGGSDIS ASNKYGLATEGT RHTLTVREVGPA DQGSYAVIAGSSK VKFDLKVIEAEKA EPMLAPAPAPAE	CCTGAGCCGGGGAAGAAGCCAGTCTCAGCTT TTAGCAAGAAGCCACGGTCAGTGGAAGTGGC CGCAGGCAGCCCTGCCGTGTTTCGAGGCCGAG ACAGAGCGGGCAGGAGTGAAGGTGCGCTGG CAGCGCGGAGGCAGTGACATCAGCGCCAGC AACAAGTACGGCCTGGCCACAGAGGGCACA CGGCATACGCTGACAGTGCGGGAAGTGGGCC CTGCCGACCAGGGATCTTACGCAGTCATTGC TGGCTCCTCCAAGGTCAAGTTCGACCTCAAG

ATGAPGEAPAPA	GTCATAGAGGCAGAGAAGGCAGAGCCCATG
AELGESAPSPKGS	CTGGCCCCCTGCCCCTGCCCCTGCTGAGGCCA
SSAALNGPTPGAP	CTGGAGCCCCTGGAGAAGCCCCGGCCCCAGC
DDPIGLFVMRPQD	CGCTGAGCTGGGAGAAAAGTGCCCCAAGTCCC
GEVTVGGSITFSA	AAAGGGTCAAGCTCAGCAGCTCTCAATGGTC
RVAGASLLKPPV	CTACCCCTGGAGCCCCCGATGACCCCATTTGG
VKWFKGKWVDL	CCTCTTCGTGATGCGGCCACAGGATGGCGAG
SSKVGQHLQLHD	GTGACCGTGGGTGGCAGCATCACCTTCTCAG
SYDRASKVYLFEL	CCCGCGTGGCCGGCGCCAGCCTCCTGAAGCC
HITDAQPAFTGSY	GCCTGTGGTCAAGTGGTTCAAGGGCAAATGG
RCEVSTKDKFDCS	GTGGACCTGAGCAGCAAGGTGGGCCAGCACC
NFNLTVHEAMGT	TGCAGCTGCACGACAGCTACGACCGCGCCAG
GDLDLLSAFRRTS	CAAGGTCTATCTGTTTCGAGCTGCACATCACC
LAGGGRRISDSHE	GATGCCCAGCCTGCCTTCACTGGCAGCTACC
DTGILDFSSLLKK	GCTGTGAGGTGTCCACCAAGGACAAATTTGA
RDSFRTPRDSKLE	CTGCTCCAACCTTCAATCTCACTGTCCACGAGG
APAEEDVWEILR	CCATGGGCACCGGAGACCTGGACCTCCTATC
QAPPSEYERIAFQ	AGCCTTCCGCCGCACGAGCCTGGCTGGAGGT
YGVTDLRGMLKR	GGTCGGCGGATCAGTGATAGCCATGAGGACA
LKGMRRDEKKST	CTGGGATTCTGGACTTCAGCTCACTGCTGAA
AFQKKLEPAYQV	AAAGAGAGACAGTTTCCGGACCCCGAGGGA
SKGHKIRLTVELA	CTCGAAGCTGGAGGCACCAGCAGAGGAGGA
DHDAEVKWLKN	CGTGTGGGAGATCCTACGGCAGGCACCCCCA
GQEIQMSGSKYIF	TCTGAGTACGAGCGCATCGCCTTCCAGTACG
ESIGAKRTLISQC	GCGTCACTGACCTGCGCGGCATGCTAAAGAG
SLADDAAYQCVV	GCTCAAGGGCATGAGGCGCGATGAGAAGAA
GGEKCSTELFVKE	GAGCACAGCCTTTCAGAAGAAGCTGGAGCCG
PPVLITRPLEDQL	GCCTACCAGGTGAGCAAAGGCCACAAGATCC
VMVGQRVEFECE	GGCTGACCGTGGAACCTGGCTGACCATGACGC
VSEEGAQVKWLK	TGAGGTCAAATGGCTCAAGAATGGCCAGGAG
DGVELTREETFKY	ATCCAGATGAGCGGCAGCAAGTACATCTTTG
RFKKDQQRHHLII	AGTCCATCGGTGCCAAGCGTACCCTGACCAT
NEAMLEDAGHYA	CAGCCAGTGCTCATTGGCGGACGACGCAGCC
LCTSGGQALAEI	TACCAGTGCGTGGTGGGTGGCGAGAAGTGTA
VQEKKLEVYQSIA	GCACGGAGCTCTTTGTGAAAGAGCCCCCTGT

DLMVGAKDQAV	GCTCATCACGCGCCCCTTGGAGGACCAGCTG
FKCEVSDENVRG	GTGATGGTGGGGCAGCGGGTGGAGTTTGAGT
VWLKNGKELVPD	GTGAAGTATCGGAGGAGGGGGCGCAAGTCA
SRIKVSHIGRVHK	AATGGCTGAAGGACGGGGTGGAGCTGACCC
LTIDDVTPADEAD	GGGAGGAGACCTTCAAATACCGGTTCAAGAA
YSFVPEGFACNLS	GGACGGGCAGAGACACCACCTGATCATCAAC
AKLHFMEVKIDF	GAGGCCATGCTGGAGGACGCGGGGCACTATG
VPRQEPPKIHLDC	CACTGTGCACTAGCGGGGGCCAGGCGCTGGC
PGRIPDTIVVVAG	TGAGCTCATTGTGCAGGAAAAGAAGCTGGAG
NKLRLDVPISGDP	GTGTACCAGAGCATCGCAGACCTGATGGTGG
APTVIWQKAITQG	GCGCAAAGGACCAGGCGGTGTTCAAATGTGA
NKAPARPAPDAP	GGTCTCAGATGAGAATGTTCGGGGTGTGTGG
EDTGDSDEWVFD	CTGAAGAATGGGAAGGAGCTGGTGCCCGAC
KKLLCETEGRVR	AGCCGCATAAAGGTGTCCCACATCGGGCGGG
VETTKDRSIFTVE	TCCACAAACTGACCATTGACGACGTCACACC
GAEKEDEGVYTV	TGCCGACGAGGCTGACTACAGCTTTGTGCCC
TVKNPVGEDQVN	GAGGGCTTCGCCTGCAACCTGTCAGCCAAGC
LTVKVIDVPDAPA	TCCACTTCATGGAGGTCAAGATTGACTTCGT
APKISNVGEDSCT	ACCCAGGCAGGAACCTCCCAAGATCCACCTG
VQWEPPAYDGGQ	GACTGCCCAGGCCGCATACCAGACACCATTG
PILGYILERKKKK	TGGTTGTAGCTGGAAATAAGCTACGTCTGGA
SYRWMRLNFDLI	CGTCCCTATCTCTGGGGACCCTGCTCCCACTG
QELSHEARMIEG	TGATCTGGCAGAAGGCTATCACGCAGGGGAA
VVYEMRVYAVN	TAAGGCCCCAGCCAGGCCAGCCCCAGATGCC
AIGMSRPSPASQP	CCAGAGGACACAGGTGACAGCGATGAGTGG
FMPIGPPSEPTHL	GTGTTTGACAAGAAGCTGCTGTGTGAGACCG
AVEDVSDTTVSL	AGGGCCGGGTCCGCGTGGAGACCACCAAGG
KWRPPERVGAGG	ACCGCAGCATCTTCACGGTCGAGGGGGCAGA
LDGYSVEYCPEG	GAAGGAAGATGAGGGCGTCTACACGGTCAC
CSEWVAALQGLT	AGTGAAGAACCCTGTGGGGCGAGGACCAGGTC
EHTSILVKDLPTG	AACCTCACAGTCAAGGTCATCGACGTGCCAG
ARLLFRVRAHNM	ACGCACCTGCGGGCCCCCAAGATCAGCAACGT
AGPGAPVTTTEPV	GGGAGAGGACTCCTGCACAGTACAGTGGGA
TVQEILQRPRQL	GCCGCCTGCCTACGATGGCGGGCAGCCCATC
PRHLRQTIQKKVG	CTGGGCTACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAGA

EPVNLLIPFQGKP	AGAGCTACCGGTGGATGCGGCTGAACTTCGA
RPQVTWTKEGQP	CCTGATTCAGGAGCTGAGTCATGAAGCGCGG
LAGEEVSIRNSPT	CGCATGATCGAGGGCGTGGTGTACGAGATGC
DTILFIRAARRVH	GCGTCTACGCGGTCAACGCCATCGGCATGTC
SGTYQVTVRIEN	CAGGCCCAGCCCTGCCTCCCAGCCCTTCATG
MEDKATLVLQVV	CCTATCGGTCCCCCAGCGAACCCACCCACC
DKPSPPQDLRVTD	TGGCAGTAGAGGACGTCTCTGACACCACGGT
AWGLNVALEWK	CTCCCTCAAGTGGCGGCCCCCAGAGCGCGTG
PPQDVGNTELWG	GGAGCAGGAGGCCTGGATGGCTACAGCGTG
YTVQKADKKTME	GAGTACTGCCCAGAGGGCTGCTCAGAGTGGG
WFTVLEHYRRTH	TGGCTGCCCTGCAGGGGCTGACAGAGCACAC
CVVPELIIGNGY	ATCGATACTGGTGAAGGACCTGCCCACGGGG
FRVFSQNMVGFS	GCCCGGCTGCTTTTCCGAGTGCGGGCACACA
DRAATTKEPVFIP	ATATGGCAGGGCCTGGAGCCCCTGTTACCAC
RPGITYEPPNYKA	CACGGAGCCGGTGACAGTGACAGGAGATCCTG
LDFSEAPSFTQPL	CAACGGCCACGGCTTCAGCTGCCCAGGCACC
VNRSVIAGYTAM	TGCGCCAGACCATTGAGAAGAAGGTCGGGGA
LCCAVRGSPKPKI	GCCTGTGAACCTTCTCATCCCTTTCCAGGGCA
SWFKNGLDLGED	AGCCCCGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGA
ARFRMFSKQGV	GGGGCAGCCCCTGGCAGGCGAGGAGGTGAG
TLEIRKPCPFDGGI	CATCCGCAACAGCCCCACAGACACCATCCTG
YVCRATNLQGEA	TTTCATCCGGGCGCTCGCCGCGTGCAATTCAG
RCECRLEVRVPQ	GCACTTACCAGGTGACGGTGCGCATTGAGAA
(SEQ ID NO: 9)	CATGGAGGACAAGGCCACGCTGGTGCTGCAG
	GTTGTTGACAAGCCAAGTCCTCCCCAGGATC
	TCCGGGTGACTGACGCCTGGGGTCTTAATGT
	GGCTCTGGAGTGGAAGCCACCCAGGATGTC
	GGCAACACGGAGCTCTGGGGGTACACAGTGC
	AGAAAGCCGACAAGAAGACCATGGAGTGGT
	TCACCGTCTTGGAGCATTACCGCCGCACCCA
	CTGCGTGGTGCCAGAGCTCATCATTGGCAAT
	GGCTACTACTTCCGCGTCTTCAGCCAGAATAT
	GGTTGGCTTTAGTGACAGAGCGGCCACCACC
	AAGGAGCCCGTCTTTATCCCCAGACCAGGCA
	TCACCTATGAGCCACCCAATAAGGCCCT

		GGACTTCTCCGAGGCCCCAAGCTTCACCCAG CCCCTGGTGAACCGCTCGGTCATCGCGGGCT ACACTGCTATGCTCTGCTGTGCTGTCCGGGGT AGCCCCAAGCCCCAAGATTTCTGTTCAAGA ATGGCCTGGACCTGGGAGAAGACGCCCCGCTT CCGCATGTTCAAGCAAGCAGGGAGTGTTGACT CTGGAGATTAGAAAGCCCTGCCCCCTTTGACG GGGGCATCTATGTCTGCAGGGCCACCAACTT ACAGGGCGAGGCACGGTGTGAGTGCCGCCTG GAGGTGCGAGTGCCTCAG (SEQ ID NO: 25)
Человеческий MYBPC3 C6- C7	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPILGYILERK KKKSYRWMRLNF DLIQELSHEARRM IEGVVYEMRVYA VNAIGMSRSPAS QPFMPIGPPSEPTH LAVEDVSDTTVSL KWRPPERVGAGG LDGYSVEYCPEG CSEWVAALQGLT EHTSILVKDLPTG ARLLFRVRAHNM AGPGAPVTTTEPV TVQEI (SEQ ID NO: 10)	GCACCTGCGGCCCCCAAGATCAGCAACGTGG GAGAGGACTCCTGCACAGTACAGTGGGAGCC GCCTGCCTACGATGGCGGGCAGCCCATCCTG GGCTACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAGAAG AGCTACCGGTGGATGCGGCTGAACTTCGACC TGATTCAGGAGCTGAGTCATGAAGCGCGGCG CATGATCGAGGGCGTGGTGTACGAGATGCGC GTCTACGCGGTCAACGCCATCGGCATGTCCA GGCCCAGCCCTGCCTCCCAGCCCTTCATGCCT ATCGGTCCCCCAGCGAACCCACCCACCTGG CAGTAGAGGACGTCTCTGACACCACGGTCTC CCTCAAGTGGCGGGCCCCAGAGCGCGTGGGA GCAGGAGGCCTGGATGGCTACAGCGTGGAGT ACTGCCCAGAGGGCTGCTCAGAGTGGGTGGC TGCCCTGCAGGGGCTGACAGAGCACACATCG ATACTGGTGAAGGACCTGCCCACGGGGGCCC GGCTGCTTTTCCGAGTGCGGGCACACAATAT GGCAGGGCCTGGAGCCCCTGTTACCACCACG GAGCCGGTGACAGTGCAGGAGATC(SEQ ID NO: 26)
Человеческий MYBPC3 C6- C8	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPILGYILERK KKKSYRWMRLNF DLIQELSHEARRM	GCACCTGCGGCCCCCAAGATCAGCAACGTGG GAGAGGACTCCTGCACAGTACAGTGGGAGCC GCCTGCCTACGATGGCGGGCAGCCCATCCTG GGCTACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAGAAG AGCTACCGGTGGATGCGGCTGAACTTCGACC

	IEGVVYEMRVYA VNAIGMSRPSPAS QPFMPIGPPSEPTH LAVEDVSDTTVSL KWRPPERVGAGG LDGYSVEYCPEG CSEWVAALQGLT EHTSILVKDLPTG ARLLFRVRAHNM AGPGAPVTTTEPV TVQEILQRPRQL PRHLRQTIQKKVG EPVNLLIPFQGKP RPQVTWTKEGQP LAGEEVSIRNSPT DTILFIRAARRVH SGTYQVTVRIEN MEDKATLVLQVV DK (SEQ ID NO: 11)	TGATTCAGGAGCTGAGTCATGAAGCGCGGCG CATGATCGAGGGCGTGGTGTACGAGATGCGC GTCTACGCGGTCAACGCCATCGGCATGTCCA GGCCCAGCCCTGCCTCCCAGCCCTTCATGCCT ATCGGTCCCCCAGCGAACCCACCCACCTGG CAGTAGAGGACGTCTCTGACACCACGGTCTC CCTCAAGTGGCGGGCCCCAGAGCGCGTGGA GCAGGAGGCCTGGATGGCTACAGCGTGAGT ACTGCCCAGAGGGCTGCTCAGAGTGGGTGGC TGCCCTGCAGGGGCTGACAGAGCACACATCG ATACTGGTGAAGGACCTGCCCCAGGGGGCCC GGCTGCTTTTCCGAGTGCGGGCACACAATAT GGCAGGGCCTGGAGCCCCTGTTACCACCACG GAGCCGGTGACAGTGCAGGAGATCCTGCAAC GGCCACGGCTTCAGCTGCCCAGGCACCTGCG CCAGACCATTCAGAAGAAGGTCGGGGAGCCT GTGAACCTTCTCATCCCTTTCCAGGGCAAGCC CCGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGGGG CAGCCCCTGGCAGGCGAGGAGGTGAGCATCC GCAACAGCCCCACAGACACCATCCTGTTCAT CCGGGCCGCTCGCCGCGTGCAATCAGGCACT TACCAGGTGACGGTGCGCATTGAGAACATGG AGGACAAGGCCACGCTGGTGCTGCAGGTTGT TGACAAG (SEQ ID NO: 27)
Человеческий MYBPC3 C6- C9	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPILGYILERK KKKSYRWMRLNF DLIQELSHEARRM IEGVVYEMRVYA VNAIGMSRPSPAS QPFMPIGPPSEPTH LAVEDVSDTTVSL KWRPPERVGAGG	GCACCTGCGGCCCCCAAGATCAGCAACGTGG GAGAGGACTCCTGCACAGTACAGTGGGAGCC GCCTGCCTACGATGGCGGGCAGCCCATCCTG GGCTACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAGAAG AGCTACCGGTGGATGCGGCTGAACTTCGACC TGATTCAGGAGCTGAGTCATGAAGCGCGGCG CATGATCGAGGGCGTGGTGTACGAGATGCGC GTCTACGCGGTCAACGCCATCGGCATGTCCA GGCCCAGCCCTGCCTCCCAGCCCTTCATGCCT ATCGGTCCCCCAGCGAACCCACCCACCTGG

	LDGYSVEYCPEG CSEWVAALQGLT EHTSILVKDLPTG ARLLFRVRAHNM AGPGAPVTTTEPV TVQEILQRPRLQL PRHLRQTIQKKVG EPVNLLIPFQGKP RPQVTWTKEGQP LAGEEVSIRNSPT DTILFIRAARRVH SGTYQVTVRIEN MEDKATLVLQVV DKPSPQDLRVTD AWGLNVALEWK PPQDVGNTELWG YTVQKADKKTME WFTVLEHYRRTH CVVPELIIGNGY FRVFSQNMVGFS DRAATTKEPVFIP RP (SEQ ID NO: 12)	CAGTAGAGGACGTCTCTGACACCACGGTCTC CCTCAAGTGGCGGGCCCCAGAGCGCGTGGGA GCAGGAGGCCTGGATGGCTACAGCGTGGAGT ACTGCCCAGAGGGGCTGCTCAGAGTGGGTGGC TGCCCTGCAGGGGCTGACAGAGCACACATCG ATACTGGTGAAGGACCTGCCCCACGGGGGCCC GGCTGCTTTTCCGAGTGCGGGGCACACAATAT GGCAGGGGCCTGGAGCCCCTGTTACCACCACG GAGCCGGTGACAGTGCAGGAGATCCTGCAAC GGCCACGGCTTCAGCTGCCCAGGCACCTGCG CCAGACCATTGAGAAGAAGGTCGGGGAGCCT GTGAACCTTCTCATCCCTTCCAGGGCAAGCC CCGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGGGG CAGCCCCTGGCAGGCGAGGAGGTGAGCATCC GCAACAGCCCCACAGACACCATCCTGTTTAT CCGGGCCGCTCGCCGCGTGCATTCAGGCACT TACCAGGTGACGGTGCGCATTGAGAACATGG AGGACAAGGCCACGCTGGTGCTGCAGGTTGT TGACAAGCCAAGTCCTCCCCAGGATCTCCGG GTGACTGACGCCTGGGGTCTTAATGTGGCTC TGGAGTGGAAGCCACCCCAGGATGTCGGCAA CACGGAGCTCTGGGGGTACACAGTGCAGAAA GCCGACAAGAAGACCATGGAGTGGTTCACCG TCTTGGAGCATTACCGCCGCACCCACTGCGT GGTGCCAGAGCTCATCATTGGCAATGGCTAC TACTTCCGCGTCTTCAGCCAGAATATGGTTGG CTTTAGTGACAGAGCGGCCACCACCAAGGAG CCCGTCTTTATCCCCAGACCA (SEQ ID NO: 28)
Человеческий MYBPC3 C6-C10	APAAPKISNVGED SCTVQWEPPAYD GGQPILGYILERK KKKSYRWMRLNF DLIQELSHEARM IEGVVYEMRVYA	GCACCTGCGGGCCCCAAGATCAGCAACGTGG GAGAGGACTCCTGCACAGTACAGTGGGAGCC GCCTGCCTACGATGGCGGGCAGCCCATCCTG GGCTACATCCTGGAGCGCAAGAAGAAGAAG AGCTACCGGTGGATGCGGCTGAACTTCGACC TGATTCAGGAGCTGAGTCATGAAGCGCGGCG

VNAIGMSRSPSPAS	CATGATCGAGGGCGTGGTGTACGAGATGCGC
QPFMPIGPPSEPTH	GTCTACGCGGTCAACGCCATCGGCATGTCCA
LAVEDVSDTTVSL	GGCCCAGCCCTGCCTCCCAGCCCTTCATGCCT
KWRPPERVGAGG	ATCGGTCCCCCAGCGAACCCACCCACCTGG
LDGYSVEYCPEG	CAGTAGAGGACGTCTCTGACACCACGGTCTC
CSEWVAALQGLT	CCTCAAGTGGCGGGCCCCAGAGCGCGTGGA
EHTSILVKDLPTG	GCAGGAGGCCTGGATGGCTACAGCGTGAGT
ARLLFRVRAHNM	ACTGCCCAGAGGGGCTGCTCAGAGTGGGTGGC
AGPGAPVTTTEPV	TGCCCTGCAGGGGCTGACAGAGCACACATCG
TVQEILQRPRLQL	ATACTGGTGAAGGACCTGCCCACGGGGGCCC
PRHLRQTIQKKVG	GGCTGCTTTTCCGAGTGCGGGGCACACAATAT
EPVNLLIPFQGKP	GGCAGGGCCTGGAGCCCCTGTTACCACCACG
RPQVTWTKEGQP	GAGCCGGTGACAGTGCAGGAGATCCTGCAAC
LAGEEVSIRNSPT	GGCCACGGCTTCAGCTGCCCAGGCACCTGCG
DTILFIRAARRVH	CCAGACCATTCAGAAGAAGGTCGGGGAGCCT
SGTYQVTVRIEN	GTGAACCTTCTCATCCCTTCCAGGGCAAGCC
MEDKATLVLQVV	CCGGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGGGG
DKPSPPQDLRVTD	CAGCCCCTGGCAGGCGAGGAGGTGAGCATCC
AWGLNVALEWK	GCAACAGCCCCACAGACACCATCCTGTTTAT
PPQDVGNTELWG	CCGGGCCGCTCGCCGCGTGCATTCAGGCACT
YTVQKADKKTME	TACCAGGTGACGGTGCGCATTGAGAACATGG
WFTVLEHYRRTH	AGGACAAGGCCACGCTGGTGCTGCAGGTTGT
CVVPELIIGNGY	TGACAAGCCAAGTCCTCCCCAGGATCTCCGG
FRVFSQNMVGFS	GTGACTGACGCCTGGGGTCTTAATGTGGCTC
DRAATTKEPVFIP	TGGAGTGGAAGCCACCCAGGATGTTCGGCAA
RPGITYEPPNYKA	CACGGAGCTCTGGGGGTACACAGTGCAGAAA
LDFSEAPSFTQPL	GCCGACAAGAAGACCATGGAGTGGTTCACCG
VNRSVIAGYTAM	TCTTGGAGCATTACCGCCGCACCCACTGCGT
LCCAVRGSPKPKI	GGTGCCAGAGCTCATCATTGGCAATGGCTAC
SWFKNGLDLGED	TACTTCCGCGTCTTCAGCCAGAATATGGTTGG
ARFRMFSKQGV	CTTTAGTGACAGAGCGGCCACCACCAAGGAG
TLEIRKPCPFDGGI	CCCGTCTTTATCCCCAGACCAGGCATCACCTA
YVCRATNLQGEA	TGAGCCACCCAACATAAAGGCCCTGGACTTC
RCECRLEVRVPQ	TCCGAGGCCCCAAGCTTCACCCAGCCCCTGG
(SEQ ID NO: 13)	TGAACCGCTCGGTCATCGCGGGCTACACTGC

		TATGCTCTGCTGTGCTGTCCGGGGTAGCCCCA AGCCCAAGATTCCTGGTTCAAGAATGGCCT GGACCTGGGAGAAGACGCCCCGCTTCCGCATG TTCAGCAAGCAGGGAGTGTTGACTCTGGAGA TTAGAAAGCCCTGCCCCCTTTGACGGGGGCAT CTATGTCTGCAGGGCCACCAACTTACAGGGC GAGGCACGGTGTGAGTGCCGCCTGGAGGTGC GAGTGCCTCAG (SEQ ID NO: 29)
Человеческий MYBPC3 C8- C10	PRLQLPRHLRQTI QKKVGEPVNLLIP FQGKPRPQVTWT KEGQPLAGEEVS RNSPTDTILFIRAA RRVHSGTYQVT RIENMEDKATLV LQVVDKPSPPQDL RVTDAWGLNVAL EWKPPQDVGNT LWGYTVQKADK KTMEWFTVLEHY RRTHCVVPELIIG NGYYFRVFSQNM VGFSRAATTKEP VFIPRPGITYEPPN YKALDFSEAPSFT QPLVNRSVIAGYT AMLCCA VRGSPK PKISWFKNGLDLG EDARFRMFSKQG VLTLEIRKPCPFD GGIYVCRATNLQ GEARCECRLEVR VPQ (SEQ ID NO: 14)	CCACGGCTTCAGCTGCCCAGGCACCTGCGCC AGACCATT CAGAAGAAGGTCGGGGAGCCTGT GAACCTTCTCATCCCTTTCCAGGGCAAGCCCC GGCCTCAGGTGACCTGGACCAAAGAGGGGC AGCCCCCTGGCAGGCGAGGAGGTGAGCATCCG CAACAGCCCCACAGACACCATCCTGTTTCATC CGGGCCGCTCGCCGCGTGCAATTCAGGCACTT ACCAGGTGACGGTGCGCATTGAGAACATGGA GGACAAGGCCACGCTGGTGCTGCAGGTTGTT GACAAGCCAAGTCCTCCCCAGGATCTCCGGG TGACTGACGCCTGGGGTCTTAATGTGGCTCT GGAGTGGAAGCCACCCCAGGATGTCGGCAAC ACGGAGCTCTGGGGGTACACAGTGCAGAAA GCCGACAAGAAGACCATGGAGTGGTTCACCG TCTTGAGCATTACCGCCGCACCCACTGCGT GGTGCCAGAGCTCATCATTGGCAATGGCTAC TACTTCCGCGTCTTCAGCCAGAATATGGTTGG CTTTAGTGACAGAGCGGCCACCACCAAGGAG CCCGTCTTTATCCCCAGACCAGGCATCACCTA TGAGCCACCCA ACTATAAGGCCCTGGACTTC TCCGAGGCCCCAAGCTTCACCCAGCCCCTGG TGAACCGCTCGGTCATCGCGGGCTACACTGC TATGCTCTGCTGTGCTGTCCGGGGTAGCCCCA AGCCCAAGATTCCTGGTTCAAGAATGGCCT GGACCTGGGAGAAGACGCCCCGCTTCCGCATG TTCAGCAAGCAGGGAGTGTTGACTCTGGAGA

		TTAGAAAGCCCTGCCCCTTTGACGGGGGCAT CTATGTCTGCAGGGCCACCAACTTACAGGGC GAGGCACGGTGTGAGTGCCGCCTGGAGGTGC GAGTGCCTCAG (SEQ ID NO: 30)
Человеческий MYBPC3 C9- C10	PPQDLRVTDWVG LNVALEWKPPQD VGNTLWGYTVQ KADKKTMEWFT VLEHYRRTHCVV PELIIGNGYFRV FSQNMVGFSDRA ATTKEPVFIPRPGI TYEPPNYKALDFS EAPSFTQPLVNRS VIAGYTAMLCCA VRGSPKPKISWFK NGLDLGEDARFR MFSKQGVLTLEIR KPCPFDGGIYVCR ATNLQGEARCEC RLEVRVPQ (SEQ ID NO: 15)	CCTCCCCAGGATCTCCGGGTGACTGACGCCT GGGGTCTTAATGTGGCTCTGGAGTGGAAGCC ACCCAGGATGTCGGCAACACGGAGCTCTGG GGGTACACAGTGCAGAAAGCCGACAAGAAG ACCATGGAGTGGTTCACCGTCTTGGAGCATT ACCGCCGCACCCACTGCGTGGTGCCAGAGCT CATCATTGGCAATGGCTACTACTTCCGCGTCT TCAGCCAGAATATGGTTGGCTTTAGTGACAG AGCGGCCACCACCAAGGAGCCCGTCTTTATC CCCAGACCAGGCATCACCTATGAGCCACCCA ACTATAAGGCCCTGGACTTCTCCGAGGCCCC AAGCTTCACCCAGCCCCTGGTGAACCGCTCG GTCATCGCGGGCTACACTGCTATGCTCTGCTG TGCTGTCCGGGGTAGCCCCAAGCCCAAGATT TCCTGGTTCAAGAATGGCCTGGACCTGGGAG AAGACGCCCCTTCCGCATGTTGAGCAAGCA GGGAGTGTTGACTCTGGAGATTAGAAAGCCC TGCCCCCTTTGACGGGGGCATCTATGTCTGCA GGGCCACCAACTTACAGGGCGAGGCACGGTG TGAGTGCCGCCTGGAGGTGCGAGTGCCTCAG (SEQ ID NO: 31)
Человеческий MYBPC3 C10	PSFTQPLVNRSVI AGYTAMLCCAVR GSPKPKISWFKNG LDLGEDARFRMF SKQGVLTLEIRKP CPFDGGIYVCRAT NLQGEARCECRL EVRVPQ (SEQ ID NO: 16)	CCAAGCTTCACCCAGCCCCTGGTGAACCGCT CGGTCATCGCGGGCTACACTGCTATGCTCTG CTGTGCTGTCCGGGGTAGCCCCAAGCCCAAG ATTCCTGGTTCAAGAATGGCCTGGACCTGG GAGAAGACGCCCCTTCCGCATGTTGAGCAA GCAGGGAGTGTTGACTCTGGAGATTAGAAAG CCCTGCCCCCTTTGACGGGGGCATCTATGTCTG CAGGGCCACCAACTTACAGGGCGAGGCACG GTGTGAGTGCCGCCTGGAGGTGCGAGTGCCT

		CAG (SEQ ID NO: 32)
Человеческий MYBPC3 C7- C8	PPSEPTHLAVEDV SDTTVSLKWRPPE RVGAGGLDGYSV EYCPEGCSEWVA ALQGLTEHTSILV KDLPTGARLLFRV RAHNMAGPGAPV TTTEPVTQVQEIILQ RPRQLQPRHLRQT IQKKVGEPVNLLI PFQGKPRPQVTW TKEGQPLAGEEVS IRNSPTDTILFIRA ARRVHSGTYQVT VRIENMEDKATL VLQVVDKPSP (SEQ ID NO: 53)	CCCCCAGCGAACCCACCCACCUGGCAGUAG AGGACGUCUCUGACACCACGGUCUCCCUCA AGUGGCGGCCCCCAGAGCGCGUGGGAGCAG GAGGCCUGGAUGGCUACAGCGUGGAGUACU GCCCAGAGGGGCUGCUCAGAGUGGGUGGCUG CCCUGCAGGGGCUGACAGAGCACACAUCGA UACUGGUGAAGGACCUGCCCACGGGGGGCCC GGCUGCUUUUCCGAGUGCGGGCACACAAUA UGGCAGGGCCUGGAGCCCCUGUUACCACCA CGGAGCCGGUGACAGUGCAGGAGAUCCUGC AACGGCCACGGCUUCAGCUGCCCAGGCACC UGCGCCAGACCAUUCAGAAGAAGGUCGGGG AGCCUGUGAACCUUCUCAUCCCUUCCAGG GCAAGCCCCGGCCUCAGGUGACCUGGACCA AAGAGGGGCAGCCCCUGGCAGGCGAGGAGG UGAGCAUCCGCAACAGCCCCACAGACACCA UCCUGUUCAUCCGGGGCCGCUCGCCGCGUGC AUUCAGGCACUUACCAGGUGACGGUGCGCA UUGAGAACAUUGGAGGACAAGGCCACGCUGG UGCUGCAGGUUGUUGACAAGCCAAGUCCU (SEQ ID NO: 65)
Человеческий MYBPC3 C7	PPSEPTHLAVEDV SDTTVSLKWRPPE RVGAGGLDGYSV EYCPEGCSEWVA ALQGLTEHTSILV KDLPTGARLLFRV RAHNMAGPGAPV TTTEPVTQVQEIILQ RPR (SEQ ID NO: 54)	CCCCCAGCGAACCCACCCACCUGGCAGUAG AGGACGUCUCUGACACCACGGUCUCCCUCA AGUGGCGGCCCCCAGAGCGCGUGGGAGCAG GAGGCCUGGAUGGCUACAGCGUGGAGUACU GCCCAGAGGGGCUGCUCAGAGUGGGUGGCUG CCCUGCAGGGGCUGACAGAGCACACAUCGA UACUGGUGAAGGACCUGCCCACGGGGGGCCC GGCUGCUUUUCCGAGUGCGGGCACACAAUA UGGCAGGGCCUGGAGCCCCUGUUACCACCA CGGAGCCGGUGACAGUGCAGGAGAUCCUGC AACGGCCACGG (SEQ ID NO: 66)

Человеческий MYBPC3 C8	ILQRPRLLQLPRHL RQTIQKKVGEPV NLLIPFQGKPRPQ VTWTKEGQPLAG EEVSIRNSPTDTIL FIRAARRVHSGTY QVTVRIENMEDK ATLVLQVVDKPS P (SEQ ID NO: 55)	AUCCUGCAACGGCCACGGCUUCAGCUGCCC AGGCACCUGCGCCAGACCAUUCAGAAGAAG GUCGGGGAGCCUGUGAACCUUCUCAUCCCU UCCAGGGCAAGCCCCGGCCUCAGGUGACC UGGACCAAAGAGGGGGCAGCCCCUGGCAGGC GAGGAGGUGAGCAUCCGCAACAGCCCCACA GACACCAUCCUGUUCAUCCGGGGCCGCUCGC CGCGUGCAUUCAGGCACUUAACAGGUGACG GUGCGCAUUGAGAACAUGGAGGACAAGGCC ACGCUGGUGCUGCAGGUUGUUGACAAGCCA AGUCCU (SEQ ID NO: 67)
Человеческий MYBPC3 C7- C10	PPSEPTHLAVEDV SDTTVSLKWRPPE RVGAGGLDGYSV EYCPEGCSEWVA ALQGLTEHTSILV KDLPTGARLLFRV RAHNMAGPGAPV TTTEPVTVQEILQ RPRLQLPRHLRQT IQKKVGEPVNLLI PFQKGKPRPQVTW TKEGQPLAGEEVS IRNSPTDTILFIRA ARRVHSGTYQVT VRIENMEDKATL VLQVVDKPSPPQ DLRVTDWGLNV ALEWKPPQDVGN TELWGYTVQKAD KKTMEWFTVLEH YRRTHCVVPELII GNGYYFRVFSQN MVGFSdraATTK EPVFIPRPGITYEP	CCCCCAGCGAACCCACCCACCUGGCAGUAG AGGACGUCUCUGACACCACGGUCUCCCUCA AGUGGCGGCCCCCAGAGCGCGUGGGAGCAG GAGGCCUGGAUGGCUACAGCGUGGAGUACU GCCCAGAGGGGCUGCUCAGAGUGGGUGGCUG CCCUGCAGGGGCUGACAGAGCACACAUCGA UACUGGUGAAGGACCUGCCCACGGGGGGCCC GGCUGCUUUUCCGAGUGCGGGCACACAAUA UGGCAGGGCCUGGAGCCCCUGUUACCACCA CGGAGCCGGUGACAGUGCAGGAGAUCCUGC AACGGCCACGGCUUCAGCUGCCCAGGCACC UGC GCCAGACCAUUCAGAAGAAGGUCGGGG AGCCUGUGAACCUUCUCAUCCCUUUCAGG GCAAGCCCCGGCCUCAGGUGACCUGGACCA AAGAGGGGGCAGCCCCUGGCAGGCGAGGAGG UGAGCAUCCGCAACAGCCCCACAGACACCA UCCUGUUCAUCCGGGGCCGCUCGCCGCGUGC AUUCAGGCACUUAACAGGUGACGGUGCGCA UUGAGAACAUGGAGGACAAGGCCACGCUGG UGCUGCAGGUUGUUGACAAGCCAAGUCCUC CCCAGGAUCUCCGGGUGACUGACGCCUGGG GUCUUA AUGUGGCUCUGGAGUGGAAGCCAC CCCAGGAUGUCGGCAACACGGAGCUCUGGG GGUACACAGUGCAGAAAGCCGACAAGAAGA

	PNYKALDFSEAPS FTQPLVNRSVIAG YTAMLCCA VRGS PKPKISWFKNGLD LGEDARFRMFSK QGVLTLEIRKPCP FDGGIYVCRATNL QGEARCECRLEV RVPQ (SEQ ID NO: 56)	CCAUGGAGUGGUUCACCGUCUUGGAGCAU ACCGCCGCACCCACUGCGUGGUGCCAGAGC UCAUCAUUGGCAAUGGCUACUACUUCCGCG UCUUCAGCCAGAAUAUGGUUGGCUUUAGUG ACAGAGCGGCCACCACCAAGGAGCCCGUCU UUAUCCCCAGACCAGGCAUCACCUAUGAGC CACCCAACUAUAAGGCCCUUGGACUUCUCCG AGGCCCCAAGCUUCACCCAGCCCCUGGUGA ACCGCUCGGUCAUCGCGGGGCUACACUGCUA UGCUCUGCUGUGCUGUCCGGGGUAGCCCCA AGCCCAAGAUUCCUGGUUCAAGAAUGGCC UGGACCUGGGAGAAGACGCCCCGCUUCCGCA UGUUCAGCAAGCAGGGAGUGUUGACUCUGG AGAUUAGAAAGCCCUGCCCCUUUGACGGGG GCAUCUAUGUCUGCAGGGGCCACCAACUAC AGGGCGAGGCACGGUGUGAGUGCCGCCUGG AGGUGCGAGUGCCUCAG (SEQ ID NO: 68)
Человеческий MYBPC3 C6, C8-C10	VPDAPAAPKISNV GEDSCTVQWEPP AYDGGQPILGYIL ERKKKKSyrwm RLNFDLIQELSHE ARRMIEGVVYEM RVYAVNAIGMSR PSPASQPFMPILQ RPRLQLPRHLRQT IQKKVGEPVNLLI PFQGKPRPQVTW TKEGQPLAGEEVS IRNSPTDTILFIRA ARRVHSGTYQVT VRIENMEDKATL VLQVVDPKSPPPQ DLRVTDWGLNV	GUGCCAGACGCACCUGCGGCCCCCAAGAUC AGCAACGUGGGAGAGGACUCCUGCACAGUA CAGUGGGAGCCGCCUGCCUACGAUGGCGGG CAGCCCAUCCUGGGGCUACAUCUGGAGCGC AAGAAGAAGAAGAGCUACCGGUGGAUGCGG CUGAACUUCGACCUGAUUCAGGAGCUGAGU CAUGAAGCGCGGCGCAUGAUCGAGGGCGUG GUGUACGAGAUGCGCGUCUACGCGGUCAAC GCCAUCGGCAUGUCCAGGCCAGCCCUGCC UCCCAGCCCUUCAUGCCUAUCCUGCAACGG CCACGGCUUCAGCUGCCCAGGCACCUGCGCC AGACCAUUCAGAAGAAGGUCGGGGAGCCUG UGAACCUUCUCAUCCCUUCCAGGGCAAGC CCCGGCCUCAGGUGACCUGGACCAAAGAGG GGCAGCCCCUGGCAGGCGAGGAGGUGAGCA UCCGCAACAGCCCCACAGACACCAUCCUGU UCAUCCGGGGCCGCU CGCCGCGUGCAUUCAG

	ALEWKPPQDVGN TELWGYTVQKAD KKTMEWFTVLEH YRRTHCVVPELII GNGYYFRVFSQN MVGFSdraATTK EPVFIPRPGITYEP PNYKALDFSEAPS FTQPLVNRSVIAG YTAMLCCA VRGS PKPKISWFKNGLD LGEDARFRMFSK QGVLTLEIRKPCP FDGGIYVCRATNL QGEARCECRLEV RVPQ (SEQ ID NO: 57)	GCACUUACCAGGUGACGGUGCGCAUUGAGA ACAUGGAGGACAAGGCCACGCUGGUGCUGC AGGUUGUUGACAAGCCAAGUCCUCCCCAGG AUCUCCGGGUGACUGACGCCUGGGGUCUUA AUGUGGCUCUGGAGUGGAAGCCACCCCAGG AUGUCGGCAACACGGAGCUCUGGGGGUACA CAGUGCAGAAAGCCGACAAGAAGACCAUGG AGUGGUUCACCGUCUUGGAGCAUUACCGCC GCACCCACUGCGUGGUGCCAGAGCUCAUCA UUGGCAAUGGCUACUACUUCCGCGUCUUCA GCCAGAAUAUGGUUGGCUUUAUGUGACAGAG CGGCCACCACCAAGGAGCCCGUCUUUAUCC CCAGACCAGGCAUCACCUAUGAGCCACCCA ACUAUAAGGCCCUGGACUUCUCCGAGGCCC CAAGCUUCACCCAGCCCCUGGUGAACCGCU CGGUCAUCGCGGGCUACACUGCUAUGCUCU GCUGUGCUGUCCGGGGUAGCCCCAAGCCCA AGAUUUCUGGUUCAAGAAUGGCCUGGACC UGGGAGAAGACGCCCCGCUUCCGCAUGUUCA GCAAGCAGGGAGUGUUGACUCUGGAGAUUA GAAAGCCCUGCCCCUUGACGGGGGCAUCU AUGUCUGCAGGGCCACCAACUACAGGGCG AGGCACGGUGUGAGUGCCGCCUGGAGGUGC GAGUGCCUCAGUGA (SEQ ID NO: 69)
Человеческий MYBPC3 C6- C7, C9-C10	VPDAPAAPKISNV GEDSCTVQWEPP AYDGGQPILGYIL ERKKKKSYRWM RLNFDLIQELSHE ARRMIEGVVYEM RVYAVNAIGMSR PSPASQPFMPIGPP SEPTHLAVEDVSD TTVSLKWRPPER	GUGCCAGACGCACCUGCGGCCCCCAAGAUC AGCAACGUGGGAGAGGACUCCUGCACAGUA CAGUGGGAGCCGCCUGCCUACGAUGGCGGG CAGCCCAUCCUGGGCUACAUCUGGAGCGC AAGAAGAAGAAGAGCUACCGGUGGAUGCGG CUGAACUUCGACCUGAUUCAGGAGCUGAGU CAUGAAGCGCGGCGCAUGAUCGAGGGCGUG GUGUACGAGAUGCGCGUCUACGCGGUCAAC GCCAUCGGCAUGUCCAGGCCAGCCCUGCC UCCAGCCCUUCAUGCCUAUCGGUCCCCCA

	VGAGGLDGYSVE YCPEGCSEWVAA LQGLTEHTSILVK DLPTGARLLFRVR AHNMAGPGAPVT TTEPVTVQEILQR PRQVVDKPSPPQD LRVTDWGLNVA LEWKPPQDVGNT ELWGYTVQKAD KKTMEWFTVLEH YRRTHCVVPELII GNGYYFRVFSQN MVGFSdraATTK EPVFIPRPGITYEP PNYKALDFSEAPS FTQPLVNRSVIAG YTAMLCCA VRGS PKPKISWFKNGLD LGEDARFRMFSK QGVLTLEIRKPCP FDGGIYVCRATNL QGEARCECRLEV RVPQ (SEQ ID NO: 58)	GCGAACCCACCCACCUGGCAGUAGAGGACG UCUCUGACACCACGGUCUCCCUCAAGUGGC GGCCCCCAGAGCGCGUGGGAGCAGGAGGCC UGGAUGGCUACAGCGUGGAGUACUGCCCAG AGGGCUGCUCAGAGUGGGUGGCUGCCCUGC AGGGGCUGACAGAGCACACAUCGAUACUGG UGAAGGACCUGCCCACGGGGGCCCCGGCUGC UUUUCCGAGUGCGGGCACACAAUAUGGCAG GGCCUGGAGCCCCUGUUACCACCACGGAGC CGGUGACAGUGCAGGAGA UCCUGCAACGGC CACGGCAGGUUGUUGACAAGCCAAGUCCUC CCCAGGAUCUCCGGGUGACUGACGCCUGGG GUCUUA AUGUGGCUCUGGAGUGGAAGCCAC CCCAGGAUGUCGGCAACACGGAGCUCUGGG GGUACACAGUGCAGAAAGCCGACAAGAAGA CCAUGGAGUGGUUCACCGUCUUGGAGCAUU ACCGCCGCACCCACUGCGUGGUGCCAGAGC UCAUCAUUGGCAAUGGCUACUACU UCCGCG UCUUCAGCCAGAAUAUGGUUGGCUUUAGUG ACAGAGCGGCCACCACCAAGGAGCCCGUCU UUAUCCCCAGACCAGGCAUCACCUAUGAGC CACCCAACUAUAAGGCCCUUGACUUCUCCG AGGCCCCAAGCUUCACCCAGCCCCUGGUGA ACCGCUCGGUCAUCGCGGGCUACACUGCUA UGCUCUGCUGUGCUGUCCGGGGUAGCCCCA AGCCCAAGAUUCCUGGUUCAAGAAUGGCC UGGACCUGGGAGAAGACGCCCCGUUCCGCA UGUUCAGCAAGCAGGGAGUGUUGACUCUGG AGAUUAGAAAGCCUGCCCCUUGACGGGG GCAUCUAUGUCUGCAGGGCCACCAACUUAC AGGGCGAGGCACGGUGUGAGUGCCGCCUGG AGGUGCGAGUGCCUCAG (SEQ ID NO: 70)
Мышиный MYBPC3 C7-	PPGEPthLAVEDV SDTTVSLKWRPPE	CCCCUGGCGAACCAACCCACUUGGCUGUG GAGGAUGUGUCAGACACCACUGUCUCACUC

C8	RVGAGGLDGYSV EYCQEGCSEWTP ALQGLTERTSML VKDLPTGARLLFR VRAHNVAGPGGP IVTKEPVTVQEIL QRPRQLPRHLRQ TIQKKVGEPVNLL IPFQGKPRPQVTW TKEGQPLAGEEVS IRNSPTDTILFIRA ARRTHSGTYQVT VRIENMEDKATLI LQIVDKPSP (SEQ ID NO:59)	AAGUGGCGGCCCCCAGAGCGCGUGGGGGGCC GGUGGCCUGGACGGAUACAGCGUGGAGUAC UGCCAGGAGGGAUGCUCCGAGUGGACACCU GCUCUGCAGGGGCUGACAGAGCGCACAU CG AUGCUGGUGAAGGACCUACCCACUGGGGCA CGGCUGCUGUUCCGAGUACGGGCACACAAU GUGGCAGGUCCUGGAGGCCCUAUCGUCACC AAGGAGCCUGUGACAGUGCAGGAGAUACUG CAACGACCACGGCUCCAACUGCCCAGACACC UGCGCCAGACCAUCCAGAAGAAAGUUGGGG AGCCUGUGAACCUCUCAUCCCUUUCAGG GCAAACCCCGGCCUCAGGUGACCUGGACCA AAGAGGGGCAGCCCCUGGCAGGUGAGGAGG UGAGCAUCCGGAACAGCCCCACAGACACGA UCUUGUUCAUCCGAGCUGCCCGCCGCACCC ACUCGGGCACCUACCAGGUGACAGUUCGCA UUGAGAACAUUGGAGGACAAGGCAACGCUGA UCCUGCAGAUUGUGGACAAGCCAAGUCCU (SEQ ID NO: 71)
Мышиный MYBPC3 C7	PPGEPHTLAVEDV SDTTVSLKWRPPE RVGAGGLDGYSV EYCQEGCSEWTP ALQGLTERTSML VKDLPTGARLLFR VRAHNVAGPGGP IVTKEPVTVQEIL QRPR (SEQ ID NO: 60)	CCCCUGGCGAACCAACCCACUUGGCUGUG GAGGAUGUGUCAGACACCACUGUCUCACUC AAGUGGCGGCCCCCAGAGCGCGUGGGGGGCC GGUGGCCUGGACGGAUACAGCGUGGAGUAC UGCCAGGAGGGAUGCUCCGAGUGGACACCU GCUCUGCAGGGGCUGACAGAGCGCACAU CG AUGCUGGUGAAGGACCUACCCACUGGGGCA CGGCUGCUGUUCCGAGUACGGGCACACAAU GUGGCAGGUCCUGGAGGCCCUAUCGUCACC AAGGAGCCUGUGACAGUGCAGGAGAUACUG CAACGACCACGG (SEQ ID NO: 72)
Мышиный MYBPC3 C8	ILQRPRQLPRHL RQTIQKKVGEPV NLLIPFQGKPRPQ VTWTKEGQPLAG	AUACUGCAACGACCACGGCUCCAACUGCCC AGACACCUGCGCCAGACCAUCCAGAAGAAA GUUGGGGAGCCUGUGAACCUCUCAUCCCU UCCAGGGCAAACCCCGGCCUCAGGUGACC

	EEVSIRNSPTDTIL FIRAARRTHSGTY QVTVRIENMEDK ATLILQIVDKPSP (SEQ ID NO: 61)	UGGACCAAAGAGGGGCAGCCCCUGGCAGGU GAGGAGGUGAGCAUCCGGAACAGCCCCACA GACACGAUCUUGUUCAUCCGAGCUGCCCCG CGCACCCACUCGGGCACCUACCAGGUGACA GUUCGCAUUGAGAACAUGGAGGACAAGGCA ACGCUGAUCCUGCAGAUUGUGGACAAGCCA AGUCCU (SEQ ID NO: 73)
Мышиный MYBPC3 C7- C10	PPGEPHTLAVEDV SDTTVSLKWRPPE RVGAGGLDGYSV EYCQEGCSEWTP ALQGLTERTSML VKDLPTGARLLFR VRAHNVAGPGGP IVTKEPVTVQEIL QRPRLQLPRHLRQ TIQKKVGEPVNLL IPFQGKPRPQVTW TKEGQPLAGEEVS IRNSPTDTILFIRA ARRTHSGTYQVT VRIENMEDKATLI LQIVDKPSPQDIR IVETWGFNVALE WKPPQDDGNTEI WGYTVQKADKK TMEWFTVLEHYR RTHCVVSELIIGN GYYFRVFSNMV GSSDKAAATKEP VFIPRPGITYEPPK YKALDFSEAPSFT QPLANRSIIAGYN AILCCA VRGSPKP	CCCCUGGCGAACCAACCCACUUGGCUGUG GAGGAUGUGUCAGACACCACUGUCUCACUC AAGUGGCGGCCCCCAGAGCGCGUGGGGGCC GGUGGCCUGGACGGAUACAGCGUGGAGUAC UGCCAGGAGGGAUGCUCCGAGUGGACACCU GCUCUGCAGGGGCUGACAGAGCGCACAU CG AUGCUGGUGAAGGACCUACCCACUGGGGCA CGGCUGCUGUCCGAGUACGGGCACACAAU GUGGCAGGUCCUGGAGGCCCUAUCGUCACC AAGGAGCCUGUGACAGUGCAGGAGAUACUG CAACGACCACGGCUCCAACUGCCCAGACACC UGCGCCAGACCAUCCAGAAGAAAGUUGGGG AGCCUGUGAACCUCUCAUCCCUUUCAGG GCAAACCCCGGCCUCAGGUGACCUGGACCA AAGAGGGGCAGCCCCUGGCAGGUGAGGAGG UGAGCAUCCGGAACAGCCCCACAGACACGA UCUUGUUCAUCCGAGCUGCCCCGCCGACCC ACUCGGGCACCUACCAGGUGACAGUUCGCA UUGAGAACAUGGAGGACAAGGCAACGCUGA UCCUGCAGAUUGUGGACAAGCCAAGUCCUC CCCAGGAUAUCCGGAUCGUUGAGACUUGGG GUUUCA AUGUGGCUCUGGAGUGGAAGCCAC CCCAAGAUGAUGGCAAUACAGAGAUUCUGG GUUAUACUGUACAGAAAGCUGACAAGAAGA CCAUGGAGUGGUUCACGGUUUUGGAACACU ACCGACGCACUCACUGUGUGGUAUCAGAGC UUAUCAUUGGCAAUGGCUACUACUUCGGG

	KISWFKNGLDLG EDARFRMFCKQG VLTLEIRKPCPYD GGVYVCRATNLQ GEAQCECRLEVR VPQ (SEQ ID NO: 62)	UCUUCAGCCAUAACAUGGUGGGUUCCAGUG ACAAAGCUGCCGCCACCAAGGAGCCAGUCU UUAUUCCAAGACCAGGCAUCACAU AUGAGC CACCCAAAUACAAGGCCCUUGACUUCUCUG AGGCCCCAAGCUUCACCCAGCCCUUGGCAA AUCGCUCCAUCAUUGCAGGCUAUA AUGCCA UCCUCUGCUGUGCUGUCCGAGGUAGUCCUA AGCCCAAGAUUCCUGGUUCAAGAAUGGCC UGGAUCUGGGAGAAGAUGCUCGCUUCCGCA UGUUCUGCAAGCAGGGAGUAUUGACCCUGG AGAUCAGGAAACCCUGCCCCUAUGAUGGUG GUGUCUAUGUCUGCAGGGCCACCAACUUGC AGGGCGAGGCACAGUGUGAGUGCCGCCUGG AGGUGCGAGUUCCUCAG (SEQ ID NO: 74)
Мышиный MYBPC3 C6, C8-C10	VPDAPAAPKISNV GEDSCTVQWEPP AYDGGQPVLGYI LERKKKKSyrw MRLNFDLLRELS HEARMIEGVAY EMRVYAVNAVg MSRPSPASQPFMP ILQRPRQLPRHL RQTIQKKVGEPV NLLIPFQGKPRPQ VTWTKEGQPLAG EEVSIRNSPTDTIL FIRAARRTHSGTY QVTVRIENMEDK ATLILQIVDKPSP QDIRIVETWGFNV ALEWKPPQDDGN TEIWGYTVQKAD KKTMEWFTVLEH	GUCCCAGAUUGCUCUGCGGCCCCUAAGAUC AGCAACGUGGGCGAGGACUCCUGCACUGUG CAGUGGGAACCGCCUGCCUAUGAUGGCGGG CAGCCGGUCCUGGGAUACAUCUGGAGCGC AAGAAGAAAAAGAGCUACAGGUGGAUGAGG CUCAACUUUGAUCUGCUGCGGGAGCUGAGC CACGAGGCGAGGCGCAUGAUCGAGGGUGUA GCCUAUGAGAUGCGAGUCUACGCAGUCAAU GCCGUGGGAAUGUCCAGGCCCAGCCCUGCC UCUCAGCCCUUCAUGCCUAUACUGCAACGA CCACGGCUCCAACUGCCCAGACACCUGCGCC AGACCAUCCAGAAGAAAGUUGGGGAGCCUG UGAACCUCCUCAUCCCUUCCAGGGCAAAC CCCGGCCUCAGGUGACCUGGACCAAAGAGG GGCAGCCCCUGGCAGGUGAGGAGGUGAGCA UCCGGAACAGCCCCACAGACACGAUCUUGU UCAUCCGAGCUGCCCCGCCGCACCCACUCGGG CACCUACCAGGUGACAGUUCGCAUUGAGAA CAUGGAGGACAAGGCAACGCUGAUCCUGCA GAUUGUGGACAAGCCAAGUCCUCCCCAGGA

	YRRTHCVVSELII GNGYYFRVFSHN MVGSSDKAAATK EPVFIPRPGITYEP PKYKALDFSEAPS FTQPLANRSIIAG YNAILCCA VRGSP KPKISWFKNGLDL GEDARFRMFCKQ GVLTL EIRKPCPY DGGVYVCRATNL QGEAQCECRLEV RVPQ (SEQ ID NO: 63)	UAUCCGGAUCGUUGAGACUUGGGGUUUCAA UGUGGCUCUGGAGUGGAAGCCACCCCAAGA UGAUGGCAAUACAGAGAUCUGGGGUUAUAC UGUACAGAAAGCUGACAAGAAGACCAUGGA GUGGUUCACGGUUUUGGAACACUACCGACG CACUCACUGUGUGGUAUCAGAGCUUAUCAU UGGCAAUGGCUACUACUUCGCGGUCUUCAG CCAUAA CAUGGUGGGUUC CAGUGACAAAGC UGCCGCCACCAAGGAGCCAGUCUUUAUUC AAGACCAGGCAUCACAUAUGAGCCACCCAA AUACAAGGCCCUUGGACUUCUCUGAGGCCCC AAGCUUCACCCAGCCCUUGGCAA AU CGCUC CAUCAUUGCAGGCUAUA AUGCCA UCCUCUG CUGUGCUGUCCGAGGUAGUCCUAAGCCCAA GAUUUCCUGGUUCAAGAAUGGCCUGGAUCU GGGAGAAGAU GCUCGCUUCCGCAUGUUCUG CAAGCAGGGAGUAUUGACCCUGGAGAU CAG GAAACCCUGCCCCUAUGAUGGUGGUGUCUA UGUCUGCAGGGCCACCAACUUGCAGGGCGA GGCACAGUGUGAGUGCCGCCUGGAGGUGCG AGUUCCUCAG (SEQ ID NO: 75)
Мышиный MYBPC3 C6- C7, C9-C10	VPDAPAAPKISNV GEDSCTVQWEPP AYDGGQPVLGYI LERKKKKS YRW MRLNFDLLRELS HEARRMIEGVAY EMRVYAVNAVG MSRSPASQPFMP IGPPGEP THLAVE DVS DTTVSLKWR PPERVGAGGLDG YSVEYCQEGCSE WTPALQGLTERT	GUCCCAGAU GCUCCUGCGGGCCCCUAAGAUC AGCAACGUGGGCGAGGACUCCUGCACUGUG CAGUGGGAACCGCCUGCCUAUGAUGGCGGG CAGCCGGUCCUGGGAUACA UCCUGGAGCGC AAGAAGAAAAAGAGCUACAGGUGGAUGAGG CUCAACUUUGAUCUGCUGCGGGAGCUGAGC CACGAGGCGAGGCGCAUGAUCGAGGGUGUA GCCUAUGAGAUGCGAGUCUACGCAGUCAAU GCCGUGGGAAUGUCCAGGCCCAGCCCUGCC UCUCAGCCCUUCAUGCCUAUUGGGCCCCCU GGCGAACCAACCCACUUGGCUGUGGAGGAU GUGUCAGACACCACUGUCUCACUCAAGUGG CGGCCCCCAGAGCGCGUGGGGGCCGGUGGC

SMLVKDLPTGAR LLFRVRAHNVAG PGGPIVTKEPVTV QEILQRPRQIVDK PSPPQDIRIVETW GFNVALEWKPPQ DDGNTEIWGYTV QKADKKTMEWF TVLEHYRRTHCV VSELIIGNGYFR VFSHNMVGSSDK AAATKEPVFIPRP GITYEPPKYKALD FSEAPSFTQPLAN RSIIAGYNAILCCA VRGSPKPKISWFK NGLDLGEDARFR MFCKQGVLTLEIR KPCPYDGGVYVC RATNLQGEAQCE CRLEVRVPQ (SEQ ID NO: 64)	CUGGACGGAUACAGCGUGGAGUACUGCCAG GAGGGAUGCUCCGAGUGGACACCUGCUCUG CAGGGGCUGACAGAGCGCACAUCAUGCUG GUGAAGGACCUACCCACUGGGGCACGGCUG CUGUCCGAGUACGGGCACACAAUGUGGCA GGUCCUGGAGGCCCUAUCGUCACCAAGGAG CCUGUGACAGUGCAGGAGAUACUGCAACGA CCACGGCAGAUUGUGGACAAGCCAAGUCCU CCCCAGGAUAUCCGGAUCGUUGAGACUUGG GGUUUCAUGUGGCUCUGGAGUGGAAGCCA CCCCAAGAUGAUGGCAAUACAGAGAUCUGG GGUUAUACUGUACAGAAAGCUGACAAGAAG ACCAUGGAGUGGUUCACGGUUUUGGAACAC UACCGACGCACUCACUGUGUGGUUAUCAGAG CUUAUCAUUGGCAAUGGCUACUACUCCGG GUCUUCAGCCAUACAUGGUGGGUUCAGU GACAAAGCUGCCGCCACCAAGGAGCCAGUC UUUAUCCAAGACCAGGCAUCACAU AUGAG CCACCCAAAUAACAAGGCCCUUGACUUCUCU GAGGCCCCAAGCUUCACCCAGCCCUUGGCA AAUCGCUCCAUCAUUGCAGGCUAUAAUGCC AUCCUCUGCUGUGCUGUCCGAGGUAGUCCU AAGCCCAAGAUUCCUGGUUCAAGAAUGGC CUGGAUCUGGGAGAAGAUGCUCGCUUCCGC AUGUUCUGCAAGCAGGGAGUAUUGACCCUG GAGAUCAGGAAACCCUGCCCCUAUGAUGGU GGUGUCUAUGUCUGCAGGGCCACCAACUUG CAGGGCGAGGCACAGUGUGAGUGCCGCCUG GAGGUGCGAGUUCUCAG (SEQ ID NO: 76)
---	---

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% (например, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99%) идентична любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64. В некоторых вариантах осуществления

изобретения, полипептид, используемый в способах, описанных в настоящей заявке, содержит аминокислотную последовательность, которая на 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентична любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептид, используемый в описанных здесь способах, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота, используемая в способах, описанных в настоящей заявке, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен MYBPC3, описанный в настоящей заявке). В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота, используемая в описанных здесь способах, содержит нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80% (например, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99%), идентична любой из SEQ ID NO: 17-32 или 65-76. В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота, используемая в способах, описанных в настоящей заявке, содержит нуклеотидную последовательность, которая на 80%, на 85%, 90%, 95% или 99% идентична любой из SEQ ID NO: 17-32 или 65-76. В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота, используемая в способах, описанных в настоящей заявке, содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 17-32 или 65-76.

Используемые здесь «нуклеиновые кислоты» могут представлять собой или могут включать, например, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), треозонуклеиновые кислоты (ТНК), гликоль-нуклеиновые кислоты (ГНК), пептидные нуклеиновые кислоты (ПНК), блокированные нуклеиновые кислоты (LNA, включая LNA, имеющие β -D-рибо-конфигурацию, α -LNA, имеющие α -L-рибо-конфигурацию (диастереомер LNA), 2'-амино-LNA, имеющие функциональную 2'-аминогруппу, и 2'-амино- α -LNA, имеющие функциональную 2'-аминогруппу), этиленовые нуклеиновые кислоты (ENA), циклогексенильные нуклеиновые кислоты (CeNA) или их химеры или комбинации. Молекулы нуклеиновых кислот согласно изобретению могут представлять собой ДНК или РНК. Специалисту в данной области будет очевидно, что, если это не оговорено особо, то последовательности нуклеиновых кислот, представленные в настоящем описании, будут обозначаться «Т» в репрезентативной последовательности ДНК, но если последовательность представляет собой РНК, то «Т» будет заменена на «U».

В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен MYBPC3, описанный в настоящей заявке), функционально связана с промотором.

«Промотор» представляет собой регуляторную область нуклеиновой кислоты, в которой регулируются инициация и скорость транскрипции остатка нуклеиновой кислоты. Промотор также может содержать субобласти, с которыми связываются регуляторные белки и молекулы, такие как факторы транскрипции. Промоторы согласно изобретению

могут представлять собой конститутивные, индуцибельные, активируемые, репрессируемые, тканеспецифические промоторы или любые их комбинации. Промотор регулирует экспрессию или транскрипцию нуклеиновой кислоты. Промотор считается «функционально связанным», если он находится в соответствующем функциональном положении и ориентации по отношению к нуклеиновой кислоте, где указанный промотор регулирует («запускает») инициацию транскрипции и/или экспрессию этой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения, промотор представляет собой конститутивный промотор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, промотор представляет собой индуцибельный промотор (также называемый регулируемым промотором).

Примеры конститутивных промоторов включают, но не ограничиваются ими, промотор LTR ретровирусной саркомы Рауса (RSV) (необязательно с энхансером RSV), промотор цитомегаловируса (CMV) (необязательно с энхансером CMV) [см., например, Boshart et al., *Cell*, 41:521-530 (1985)], промотор SV40, промотор дигидрофолатредуктазы, промотор β -актина, промотор фосфоглицерин-киназы (PGK) и промотор EF1 α [Invitrogen]. В некоторых вариантах осуществления изобретения, промотор представляет собой активированный промотор куриного β -актина. В некоторых вариантах осуществления изобретения, промотор представляет собой промотор U6. В некоторых вариантах осуществления изобретения, промотор, используемый в настоящем изобретении, представляет собой промотор CAG (например, содержащий энхансер CMV, промотор и первый экзон и первый интрон гена куриного бета-актина, а также сплайсированный акцептор гена кроличьего бета-глобина, как описано в публикации Okabe et al., *FEBS Lett.*, 1997 May 5;407(3):313-9, и у Alexopoulos et al., *BMC Cell Biology* 9:2, 2008, которая включена в настоящее описание посредством ссылки).

Индукцибельные промоторы позволяют регулировать экспрессию генов и могут регулироваться экзогенно доставляемыми соединениями, факторами окружающей среды, такими как температура, или наличием определенного физиологического состояния, например, острой фазы, определенного состояния дифференцировки клетки, или только в реплицирующихся клетках. Индукцибельные промоторы и индуцибельные системы могут быть закуплены у различных коммерческих фирм, включая, но не ограничиваясь ими, Invitrogen, Clontech и Ariad. Также описаны многие другие системы, которые могут быть легко выбраны специалистом в данной области. Примеры индуцибельных промоторов, регулируемых экзогенно доставляемыми промоторами, включают индуцируемый цинком промотор овечьего металлотинина (MT), индуцируемый дексаметазоном (Dex) промотор вируса опухоли молочной железы мышей (MMTV), промоторную систему полимеразы T7 (WO 98/10088); экдизиновый промотор насекомых (No et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:3346-3351 (1996)), репрессируемую тетрациклином систему (Gossen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992)), индуцируемую тетрациклином систему (Gossen et al., *Science*, 268:1766-1769 (1995), см. также Harvey et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2:512-518 (1998)), RU486-индуцируемую систему (Wang et al., *Nat. Biotech.*, 15:239-243 (1997) и

Wang et al., *Gene Ther.*, 4:432-441 (1997)) и индуцируемую рапамицином систему (Magari et al., *J. Clin. Invest.*, 100:2865-2872 (1997)). Другие типы индуцибельных промоторов, которые могут быть использованы в этом контексте, представляют собой промоторы, которые регулируются определенным физиологическим состоянием, например, температурой, острой фазой, конкретным состоянием дифференцировки клетки, или только в реплицирующихся клетках.

В некоторых вариантах осуществления изобретения могут быть использованы индуцибельные промоторы, которые включают репрессор с опероном. В одном варианте осуществления изобретения, *lac*-репрессор *Escherichia coli* может функционировать как модулятор транскрипции для регуляции транскрипции с промоторов клеток млекопитающих, несущих *lac*-оператор [M. Brown et al., *Cell*, 49:603-612 (1987)]; Gossen and Bujard (1992); [M. Gossen et al., *Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992)], где указанные промоторы объединяли с тетрациклиновым репрессором (*tetR*) и с активатором транскрипции (VP 16) для создания слитого белка *tetR*-активатора транскрипции клеток млекопитающих, *tTa* (*tetR*-VP 16), с *tetO*-несущим минимальным промотором, полученным из основного предраннего промотора цитомегаловируса человека (*hCMV*), для создания операторной системы *tetR*-*tet* в целях регуляции экспрессии генов в клетках млекопитающих. В одном варианте осуществления изобретения используется «переключатель», индуцируемый тетрациклином (Yao et al., *Human Gene Therapy*; Gossen et al., *Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992); Shockett et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:6522-6526 (1995)).

В некоторых вариантах осуществления изобретения используется нативный промотор для *MYBPC3*. Нативный промотор может быть предпочтительным, если желательно, чтобы экспрессия трансгена имитировала нативную экспрессию. Нативный промотор может быть использован в том случае, когда экспрессия трансгена должна регулироваться во времени или на стадии развития, или тканеспецифическим образом, или в ответ на специфические транскрипционные стимулы. В дополнительном варианте осуществления изобретения, другие нативные элементы регуляции экспрессии, такие как энхансерные элементы, сайты полиаденилирования или консенсусные последовательности Козака, также могут быть использованы для имитации нативной экспрессии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, промотор представляет собой тканеспецифический промотор, содержащий регуляторные последовательности, которые обеспечивают возможность экспрессии тканеспецифического гена. В некоторых случаях, тканеспецифические регуляторные последовательности связываются с тканеспецифическими факторами транскрипции, которые индуцируют транскрипцию тканеспецифическим образом. Такие тканеспецифические регуляторные последовательности (например, промоторы, энхансеры и т.п.) хорошо известны специалистам в данной области. Примеры тканеспецифических регуляторных последовательностей включают, но не ограничиваются ими, следующие

тканеспецифические промоторы: промотор специфичного для печени тироксин-связывающего глобулина (TBG), промотор инсулина, промотор глюкагона, промотор соматостатина, промотор полипептида поджелудочной железы (PPY), промотор синапсина-1 (Syn), промотор креатинкиназы (MCK), промотор десмина млекопитающих (DES), промотор тяжелой цепи α -миозина (α -MHC) или промотор сердечного тропонина Т (сTnT). Другие типичные промоторы включают промотор бета-актина, коровый промотор вируса гепатита В, Sandig et al., *Gene Ther.*, 3:1002-9 (1996); промотор альфа-фетопротеина (AFP), Arbuthnot et al., *Hum. Gene Ther.*, 7:1503-14 (1996)), промотор костного остеокальцина (Stein et al., *Mol. Biol. Rep.*, 24:185-96 (1997)); промотор костного сиалопротеина (Chen et al., *J. Bone Miner. Res.*, 11:654-64 (1996)), промотор CD2 (Hansal et al., *J. Immunol.*, 161:1063-8 (1998); промотор тяжелой цепи иммуноглобулина, промотор α -цепи Т-клеточного рецептора, нейронный промотор, такой как промотор нейрон-специфической энolahзы (NSE) (Andersen et al., *Cell. Mol. Neurobiol.*, 13:503-15 (1993)), промотор гена легкой цепи нейрофиламентов (Piccioli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:5611-5 (1991)) и промотор нейрон-специфического гена *vfg* (Piccioli et al., *Neuron*, 15:373-84 (1995)) и т.п., которые будут очевидны специалисту в данной области.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота, используемая в способе, описанном в настоящей заявке, представляет собой матричную РНК (мРНК). «Матричная РНК» (мРНК) означает любой полинуклеотид, который кодирует (по меньшей мере один) полипептид (природный, не встречающийся в природе или модифицированный полимер аминокислот) и может быть транслирован с образованием кодируемого полипептида *in vitro*, *in vivo*, *in situ* или *ex vivo*. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения, мРНК транслируется *in vivo*. Специалисту в данной области будет очевидно, что, если это не оговорено особо, то полинуклеотидные последовательности, указанные в настоящей заявке, будут обозначаться «Т» в репрезентативной последовательности ДНК, но если последовательность представляет собой РНК (например, мРНК), то «Т» будет заменен на «U». Таким образом, любой из полинуклеотидов РНК, кодируемых ДНК, идентифицируемой по конкретному идентификационному номеру последовательности, может также содержать соответствующую последовательность РНК (например, мРНК), кодируемую ДНК, где каждая буква «Т» в последовательности ДНК заменена на «U». Специалисту в данной области будет понятно как идентифицировать последовательность мРНК на основе соответствующей последовательности ДНК.

Основные компоненты молекулы мРНК обычно включают по меньшей мере одну кодирующую область, 5'-нетранслируемую область (UTR), 3'-UTR, 5'-сар и поли-А-хвост. Полинуклеотиды согласно изобретению могут функционировать как мРНК, но их можно отличить от мРНК дикого типа по их функциональным и/или структурным особенностям, что позволяет решить существующие проблемы эффективной экспрессии полипептидов с использованием терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, мРНК, описанная в настоящей

заявке, содержит одну или более химических модификаций (например, содержит один или более модифицированных нуклеотидов). Термины «химическая модификация» и «химически модифицированный» относятся к модификации аденозинового (A), гуанозинового (G), уридинового (U), тимидинового (T) или цитидинового (C) рибонуклеозидов или дезоксирибонуклеозидов по меньшей мере в одном из их положений, паттернов, процентов или популяций. Обычно, эти термины не относятся к модификациям рибонуклеотидов в природных 5'-концевых сар-фрагментах мРНК.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, мРНК, описанные в настоящей заявке, содержат различные модификации (более, чем одну). В некоторых вариантах осуществления изобретения, конкретная область мРНК содержит одну, две или более (необязательно различных) модификаций нуклеозидов или нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, модифицированная мРНК, введенная в клетку или организм, демонстрирует пониженный уровень расщепления в клетке или организме, соответственно, по сравнению с немодифицированной мРНК. В некоторых вариантах осуществления изобретения, модифицированная мРНК, введенная в клетку или организм, может обладать пониженной иммуногенностью в клетке или в организме, соответственно (например, она может давать пониженный врожденный ответ).

Модификации полинуклеотидов включают, но не ограничиваются ими, модификации, описанные в настоящей заявке. Модифицированные мРНК согласно изобретению могут содержать модификации, которые встречаются в природе, не встречаются в природе, или полинуклеотид может содержать комбинацию модификаций, встречающихся в природе, и модификаций, не встречающихся в природе. мРНК могут включать любую полезную модификацию, например, сахара, азотистого основания или межнуклеозидной связи (например, связывающего фосфата, фосфодиэфирной связи или фосфодиэфирного остова).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, мРНК, описанные в настоящей заявке, содержат неприродные модифицированные нуклеотиды, которые вводят во время синтеза или после синтеза полинуклеотидов для достижения желаемых функций или свойств. Модификации могут присутствовать на межнуклеотидных связях, пуриновых или пиримидиновых основаниях или сахарах. Модификация может быть введена путем химического синтеза или с использованием фермента полимеразы на конце цепи или в любом другом участке цепи. Любая из областей полинуклеотида может быть химически модифицирована.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, модифицированная мРНК содержит один или более модифицированных нуклеозидов и нуклеотидов. «Нуклеозид» относится к соединению, содержащему молекулу сахара (например, пентозу или рибозу) или его производное в комбинации с органическим основанием (например, пурином или пиримидином) или его производным (также называемым в настоящей заявке «азотистым основанием»). «Нуклеотид» относится к нуклеозиду, включающему фосфатную группу. Модифицированные нуклеотиды могут быть синтезированы любым подходящим

способом, например, химическим, ферментативным или рекомбинантным, для включения одного или более модифицированных или неприродных нуклеозидов. Полинуклеотиды могут содержать область или области связанных нуклеозидов. Такие области могут иметь переменные связи остова. Связи могут быть стандартными фосфодиэфирными связями, и в этом случае, полинуклеотиды будут содержать области нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, модифицированные азотистые основания в модифицированной мРНК, описанной в настоящей заявке, выбраны из группы, состоящей из псевдоуридина (ψ), N1-метилпсевдоуридина ($m1\psi$), N1-этилпсевдоуридина, 2-тиоуридина, 4'-тиоуридина, 5-метилцитозина, 2-тио-1-метил-1-деза-псевдоуридина, 2-тио-1-метил-псевдоуридина, 2-тио-5-аза-уридина, 2-тио-дигидропсевдоуридина, 2-тио-дигидроуридина, 2-тио-псевдоуридина, 4-метокси-2-тио-псевдоуридина, 4-метокси-псевдоуридина, 4-тио-1-метил-псевдоуридина, 4-тио-псевдоуридина, 5-аза-уридина, дигидропсевдоуридина, 5-метоксиуридина и 2'-О-метилуридина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновая кислота, используемая в способах, описанных в настоящей заявке, представляет собой вектор (например, клонирующий вектор или экспрессионный вектор). Вектор может содержать, например, некоторые или все из следующих компонентов: селективный маркерный ген, такой как ген неомидина, для отбора стабильных или временных трансфектантов в клетках млекопитающих; последовательности энхансера/промотора из предданного гена CMV человека для обеспечения высоких уровней транскрипции; сигналы терминации транскрипции и процессинга РНК от SV40 для сообщения стабильности мРНК; ориджины репликации полиомы SV40 и ColE1 для обеспечения правильной эпизомной репликации; внутренние сайты связывания с рибосомой (IRES), универсальные сайты множественного клонирования; и промоторы РНК T7 и SP6 для транскрипции смысловой и антисмысловой РНК *in vitro*. Подходящие векторы и способы получения векторов, содержащих трансгены, хорошо известны и доступны специалистам в данной области.

Экспрессионный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, может быть перенесен в клетку-хозяина обычными способами (например, путем электропорации, липосомной трансфекции и преципитации фосфатом кальция), а затем трансфицированные клетки культивируют обычными способами для получения описанных здесь полипептидов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, экспрессия полипептидов, описанных в настоящей заявке, регулируется конститутивным, индуцибельным или тканеспецифическим промотором.

В соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы различные системы векторов для экспрессии у хозяев. Такие системы экспрессии у хозяев представляют собой носители, с помощью которых могут быть получены и впоследствии очищены нуклеотидные последовательности, описанные в настоящей заявке, а также они представляют собой клетки, которые, при трансформации или трансфекции соответствующими нуклеотидными последовательностями, могут экспрессировать

полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен МУВРСЗ, описанный в настоящей заявке) *in situ*. Они включают, но не ограничиваются ими, микроорганизмы, такие как бактерии (например, *E. coli* и *B. subtilis*), трансформированные векторами, экспрессирующими рекомбинантную ДНК бактериофага, плазмидную ДНК или космидную ДНК, и содержащими нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен МУВРСЗ, описанный в настоящей заявке); дрожжи (например, *Saccharomyces pichia*), трансформированные рекомбинантными дрожжевыми экспрессионными векторами, содержащими нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен МУВРСЗ, описанный в настоящей заявке); системы клеток насекомых, инфицированные рекомбинантными вирусными экспрессионными векторами (например, бакуловирусом), содержащими нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен МУВРСЗ, описанный в настоящей заявке); клеточные системы растений, инфицированные рекомбинантными вирусными экспрессионными векторами (например, вирусом мозаики цветной капусты (CaMV) и вирусом мозаики табака (TMV)) или трансформированные рекомбинантными плазмидными экспрессионными векторами (например, плазмидой Ti), содержащими нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен МУВРСЗ, описанный в настоящей заявке) или системы клеток млекопитающих (например, клеток COS, CHO, ВНК, 293, 293Т, 3Т3, лимфоцитов (см. патент США № 5807715), клеток Per C.6 (человеческих клеток сетчатки, разработанных Crucell), несущих рекомбинантные экспрессионные конструкции, содержащие промоторы, происходящие из генома клеток млекопитающих (например, промотор металлотинеина) или из вирусов млекопитающих (например, поздний промотор аденовируса; промотор вируса осповакцины 7,5К).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, вектор согласно изобретению представляет собой вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, вирусный вектор является подходящим для экспрессии полипептида у млекопитающих (например, полипептида, содержащего С-концевой домен МУВРСЗ, описанный в настоящей заявке). Подходящие вирусные векторы включают лентивирусные векторы, ретровирусные векторы или векторы рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV).

«Лентивирусный вектор» относится к вектору, полученному из генома лентивируса (например, ВИЧ). Лентивирусные векторы обычно используются в генотерапии, например, для введения полезных генов в клетку-хозяина или в организм или для делеции или модификации гена в клетке-хозяине или в организме. Лентивирусные векторы являются эффективными носителями для переноса генов в клетки млекопитающих благодаря их способности стабильно экспрессировать представляющий интерес ген в неделящихся и делящихся клетках.

«Ретровирусный вектор» относится к вектору, полученному из генома ретровируса. Ретровирусный вектор состоит из провирусных последовательностей, которые могут содержать представляющий интерес ген, чтобы обеспечить включение обеих последовательностей в клетки-мишени. Вектор также содержит промоторы вирусных и клеточных генов, такие как промотор CMV, для усиления экспрессии представляющего интерес гена в клетках-мишенях. Ретровирусные векторы также широко используются в генотерапии.

«Вектор рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV)» обычно состоит, как минимум, из трансгена и его регуляторных последовательностей (например, промотора), а также 5'- и 3'-концевых инвертированных повторов AAV (ITR). Трансген может содержать, как описано в настоящей заявке, нуклеотидную последовательность, кодирующую, например, полипептид, содержащий С-концевой домен MYBPC3, как описано в настоящей заявке.

Обычно, последовательности ITR имеют длину приблизительно 145 п.о. Предпочтительно, в молекуле используются практически все последовательности, кодирующие ITR, хотя все же допустима некоторая степень незначительной модификации этих последовательностей. Способность модифицировать эти последовательности ITR находится в пределах компетенции специалистов в данной области. (См., например, такие руководства, как Sambrook et al., "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", 2d ed., Cold Spring Harbour Laboratory, New York (1989); и K. Fisher et al., J Virol., 70. :520 532 (1996)). Примером такой молекулы, используемой в настоящем изобретении, является «цис-действующая» плаزمид, содержащая трансген, в которой выбранная последовательность трансгена и ассоциированные регуляторные элементы фланкированы 5'- и 3'-последовательностями ITR AAV. Последовательности ITR AAV могут быть получены из любого известного AAV, включая идентифицированные в настоящее время типы AAV млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления изобретения, векторы rAAV, описанные в настоящей заявке, содержат два ITR, фланкирующих (по одному ITR на каждом конце фланкируемой последовательности) нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен MYBPC3, описанный в настоящей заявке). В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен MYBPC3, описанный в настоящей заявке), функционально связана с промотором, а векторы rAAV, описанные в настоящей заявке, содержат две ITR, фланкирующие (по одному ITR на каждом конце фланкируемой последовательности) нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид (например, полипептид, содержащий С-концевой домен MYBPC3, описанный в настоящей заявке), и промотор.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ITR относятся к серотипу, выбранному из AAV1, AAV2, AAV2i8, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV6.2, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAV9, AAVrh10, AAVrh39, AAVrh43, AAV2/2-66, AAV2/2-84, AAV2/2-

125 и их вариантов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, вектор гAAV содержит ITR серотипа AAV2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ITR, используемый в векторе гAAV, описанном в настоящей заявке, содержит нуклеотидную последовательность:

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGAC
CTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGGCGAGCGAGCGCGCAGAGGGGAGTGGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTTCCTTGTAAGTAAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACG
(SEQ ID NO: 33).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, вектор гAAV согласно изобретению представляет собой аутокомплементарный вектор AAV (scAAV). «Аутокомплементарный вектор AAV» (scAAV) относится к вектору, содержащему геном двухцепочечного вектора, полученный после удаления терминального сайта расщепления (TR) из одного из ITR AAV (например, как описано в публикации McCarthy (2008) *Molecular Therapy* 16(10):1648-1656, которая включена в настоящее описание посредством ссылки). Отсутствие TR предотвращает инициацию репликации на конце вектора, где TR отсутствует. Обычно, векторы scAAV генерируют одноцепочечные геномы с инвертированными повторами, с TR AAV дикого типа (wt) на каждом конце и с мутантным TR (mTR) в середине. Настоящее изобретение частично основано на обнаружении того факта, что фрагменты ДНК, кодирующие шпилечные структуры РНК (например, кшРНК, миРНК и амиРНК), могут выполнять функцию, аналогичную мутантному инвертированному концевому повтору (mTR), во время репликации вирусного генома, что приводит к образованию аутокомплементарных геномов векторов AAV. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ITR, используемый в векторе scAAV, описанном в настоящей заявке, содержит нуклеотидную последовательность: CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGAC CTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGGCGAGCGAGCGCGCAGAGGGGAGTGG (SEQ ID NO: 34).

Кроме того, в некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к рекомбинантному аденоассоциированному вирусу (гAAV), содержащему капсидный белок и любую из молекул нуклеиновой кислоты, описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления изобретения, «капсидный белок» относится к структурным белкам, кодируемым геном CAP AAV. AAV содержат три капсидных белка, белки вирионов 1-3 (названные VP1, VP2 и VP3), каждый из которых транскрибируется с одного гена cap посредством альтернативного сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления изобретения, молекулярная масса VP1, VP2 и VP3 составляет соответственно приблизительно 87 кДа, приблизительно 72 кДа и приблизительно 62 кДа. В некоторых вариантах осуществления изобретения, при трансляции, капсидные белки образуют сферическую 60-мерную белковую оболочку вокруг вирусного генома. В некоторых вариантах осуществления изобретения, функции капсидных белков заключаются в защите вирусного генома, в доставке генома и во взаимодействии с

ХОЗЯИНОМ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсидный белок AAV относится к серотипу AAV, выбранному из группы, состоящей из AAV1, AAV2, AAV2i8, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV6.2, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAV9, AAVrh10, AAVrh39, AAVrh43, AAB2/2-66, AAB2/2-84, AAB2/2-125. В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсидный белок AAV относится к серотипу, происходящему от примата, не являющегося человеком, например, к серотипу scAAV.rh8, AAV.rh39 или AAV.rh43. В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсидный белок AAV относится к серотипу AAV9. В некоторых вариантах осуществления изобретения, капсидный белок AAV относится к серотипу AAV2i8. Неограничивающие примеры аминокислотных последовательностей капсидных белков представлены как SEQ ID NO: 35-52.

SEQ ID NO 35: AAV-капсид 1

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
FGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKTGQQPAK
KRLNFGQTGDSESVDPDPQPLGEPPATPAAVGPTTMASGGGAPMADNNEGADGVGNAS
GNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSASTGASNDNHYFGYSTPWGYF
DFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLSTTVQ
VFSDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQ
MLRTGNNFTFSYTFEEVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQNQSGSAQNKDL
LFSRGSPAGMSVQPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTDNNNSNFTWTGASKYNLNGRESIINP
GTAMASHKDDEDKFFPMSGVMIFGKESAGASNTALDNVMITDEEEIKATNPVATERFGT
VAVNFQSSSTDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPLMG
GFGGLKNPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
EVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL

SEQ ID NO 36: AAV-капсид 2

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYL
GPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSF
GGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPAR
KRLNFGQTGDADSVDPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSS
GNWHCDSTWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYF
DFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTTVQ
VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPS
QMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRL
QFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSL
NPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTNPVATEQYG
SVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYSVNVVDFTVDNNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 37: AAV-капсид 3B

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKY
 LGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADADEFQERLQEDTS
 FGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPAR
 KRLNFGQTGDSESVDPDPQPLGEPPAAPTSLSGNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSG
 NWHCDSQWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDF
 NRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVF
 TDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQ
 MLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLNRTQGTTSGTTNQRS
 LLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSL
 VNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTPVATEQ
 YGTVANNLQSSNTAPTTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
 LMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS
 KRWNPEIQYTSNYNKSVDFTVDVTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 38: AAV-капсид 4

MTDGYLPDWLEDNLSEGVREWWALQPGAPKPKANQQHQDNARGLVLPGYKY
 LGPGNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADADEFQQRLLQGD
 TSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEQAGETAPGKKRPLIESPQQPDSSTGIGKKGKQPA
 KKKLVFEDETGAGDGPPEGSTSGAMSDDSEMRAAAGGAAVEGGQGADGVGNASGDW
 HCDSTWSEGHVTTTSTRTWVLPTYNNHLYKRLGESLQSNYNGFSTPWGYFDFNRFHC
 HFSPRDWQRLINNNWGMRPKAMRVKIFNIQVKEVTTSNGETTVANNLTSTVQIFADSS
 YELPYVMDAGQEGSLPPFPNDVFMVPQYGYCGLVTGNTSQQQTDRNAFYCLEYFPSQML
 RTGNNFEITYSFEKVPFHSMYAHSQSLDRLMNPLIDQYLWGLQSTTTGTTLNAGTATTN
 FTKLRPTNFSNFKKNWLPGPSIKQQGFSKTANQNYKIPATGSDSLIKYETHSTLDGRWSA
 LTPGPPMATAGPADSKFSNSQLIFAGPKQNGNTATVPGTLIFTSEEELAATNATDMDW
 GNLPGGDQSNSNLTVDRLTALGAVPGMVWQNRDIYYQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
 LIGGFGLKHPPPQIFIKNTPVPANPATTFSSSTPVNSFITQYSTGQVSVQIDWEIQERS
 KRWNPEVQFTSNYGGQNSLLWAPDAAGKYTEPRAIGTRYLTHHL

SEQ ID NO 39: AAV-капсид 5

MSFVDHPPDWLEEVGEGLEFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLG
 PGNGLDRGEPVNRADDEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADADEFQEKLADDT
 SFGGNLGKAVFQAKKRVLEPFGLVEEGAKTAPTGKRIDDHFPRKKARTEEDSKPSTSS
 DAEA GPSGSQQLQIPAPASSLGADTMSAGGGGGLGDNNQGADGVGNASGDWHCDSTW
 MGDRVVTKSTRTWVLPSYNNHQYREIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYFDFNRFHSHW
 SP RDWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVDSTTTIANNLTSTVQVFTDDDDYQ
 LPYVVGNGTEGCLPAFPQVFTLPQYGYATLNRDNTENPTERSFFCLEYFPSKMLRTGNN
 FEFTYNFEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTNNTGGVQFNKNLAGRYANTYK
 NWFPGPMGRQTQGWNLGSGVNRASVSFAATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSN
 TYALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSSTT
 APATGTYNLQEIVPGSVWMERDVYLQGPIWAKIPETGAHFHPSPAMGGFGLKHPPPM
 MLIKNTVPVGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNYNDP

QFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL

SEQ ID NO 40: AAV-капсид 6

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
 LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
 FGGNLGRAVFAQAKKRVLEPFGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKTGQQPAK
 KRLNFGQTGDSESVDPDPQLGEPPATPAAVGPTTMASGGGAPMADNNEGADGVGNAS
 GNWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSASTGASNDNHYFGYSTPWGYF
 DFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLSTVQ
 VFSDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQ
 MLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQNQSGSAQNKDL
 LFSRGSPAGMSVQPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTDNNNSNFTWTGASKYNLNGRESIINP
 GTAMASHKDDKDKFFPMSGVMIFGKESAGASNTALDNVMITDEEEIKATNPVATERFG
 TVAVNLQSSSTDPATGDVHVMGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
 GGFGCLKHPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWN
 PEVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL

SEQ ID NO 41: AAV-капсид 6.2

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
 LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
 FGGNLGRAVFAQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKTGQQPAK
 KRLNFGQTGDSESVDPDPQLGEPPATPAAVGPTTMASGGGAPMADNNEGADGVGNAS
 GNWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSASTGASNDNHYFGYSTPWGYF
 DFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLSTVQ
 VFSDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQ
 MLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQNQSGSAQNKDL
 LFSRGSPAGMSVQPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTDNNNSNFTWTGASKYNLNGRESIINP
 GTAMASHKDDKDKFFPMSGVMIFGKESAGASNTALDNVMITDEEEIKATNPVATERFG
 TVAVNLQSSSTDPATGDVHVMGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
 GGFGCLKHPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWN
 PEVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL

SEQ ID NO 42: AAV-капсид 7

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDNGRGLVLPGYKY
 LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
 FGGNLGRAVFAQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPAKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPA
 RKRLNFGQTGDSESVDPDPQLGEPPAAPSSVSGTVAAGGGAPMADNNEGADGVGNAS
 GNWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSETAGSTNDNTYFGYSTPWGYF
 DFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKKLRFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLSTIQ
 VFSDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQSVGRSSFYCLEYFPSQ
 MLRTGNNFEFSYSFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLARTQSNPGGTAGNRE
 LQFYQGGPSTMAEQAKNWLPGPCFRQQRVSKTLDQNNNSNFAWTGATKYHLNGRNSL
 VNPGVAMATHKDDedrFFPSSGVLIFGKTGATNKTTLENVLMTNEEEIRPTNPVATEEY

GIVSSNLQAANTAAQTQVVNNQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPPEVFTPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNFEKQTGVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 43: AAV-капсид 8

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
FGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPA
RKRLNFGQTGDSESVDPDPQLGEPPAAPSGVGPNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSS
GNWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGYSTPWG
YFDNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTI
QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFP
SQMLRTGNNFQFTYTFEDVPPHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTGGTANTQ
TLGFSQGGPNTMANQAKNWLPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNFAWTAGTKYHLNGRNS
LANPGIAMATHKDDEERFFPSNGILIFGKQNAARDNADYSDVMLTSEEEIKTTNPVATEE
YGIVADNLQQQNTAPQIGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPTTFNQSKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYYKSTSVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 44: AAV-капсид 9

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKY
LGPGNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTS
FGGNLGRAVFQAKKRLLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAK
KRLNFGQTGDTESVDPDPQPIGEPPAAPSGVGSMTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGN
WHCDSQWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFD
FNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQV
FTDSQYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDGSQAVGRSSFYCLEYFPSQ
MLRTGNNFQFSYEFENVPPHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSKTINGSGQNQQTLK
FSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQNNNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNP
GPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQGTGRDNVDADKVMITNEEEIKTTNPVATESYGQ
VATNHQSAQAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMG
GFGMKHPPPQILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYYKSNVFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 45: AAV-капсид rh8

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
FGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKTGQQPAK
KRLNFGQTGDSESVDPDPQLGEPPAAPSGLGPNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSG
NWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYF
DFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNEGTKTIANNLTSTVQ
VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQALGRSSFYCLEYFPS
QMLRTGNNFQFSYTFEDVPPHSSY AHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLVRTQTTGTGGTQTL

AFSQAGPSSMANQARNWVPGPCYRQQRVSTTTNQNNNSNFAWTGAAKFKLNGRDSL
MNPGVAMASHKDDDDRFFPSSGVLIFGKQGAGNDGVDYSQVLITDEEEIKATNPVATEE
YGAVAINNQAANTQAQTGLVHNQGVIPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPS
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPLTFNQAKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 46: AAV-капсид rh10

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
FGGNLGRAVFAQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPA
KKRLNFGQTGDSESVDPDPQPIGEPPAGPSGLSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSS
GNWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGY
FDFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQ
VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPS
QMLRTGNNFEFSYQFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQSTGGTAGTQQ
LLFSQAGPNNMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTTSLQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSL
VNPGVAMATHKDDEERFFPSSGVL MFGKQGAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATE
QYGVVADNLQQQNAAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS
RWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTDGTYSERPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 47: AAV-капсид rh39

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
FGGNLGRAVFAQAKKRVLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPA
KKRLNFGQTGDSESVDPDPQPIGEPPAGPSGLSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSS
GNWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGY
FDFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQ
VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPS
QMLRTGNNFEFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQSTGGTQGTQQ
LLFSQAGPANMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTTSLQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSL
VNPGVAMATHKDDEERFFPSSGVL MFGKQGAGRDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATE
QYGVVADNLQQTNTPGIVGNVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS
RWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSERPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 48: AAV-капсид rh43

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKY
LGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLEAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTS
FGGNLGRAVFAQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKKGQQPAR
KRLNFGQTGDSESVDPDPQPLGEPPAAPSGVGPNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSG
NWHCDSTWLGDREVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGYSTPWGYF
DFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQV

FTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQ
MLRTGNNFQFTYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRTQTTGGTANTQTL
GFSQGGPNTMANQAKNWLPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNFAWTAGTKYHLNGRNSL
ANPGIAMATHKDDDEERFFPSNGILIFGKQNAARDNADYSDVMLTSEEEIKTTNPVATEEY
GIVADNLQQQNTAPQIGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPWAKIPHTDGNFHPSPML
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPTTFNQSKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSkrwn
PEIQYTSNYYKSTSVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 49: AAV-капсид 2/2-66

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHQDDSRGLVLPGYKYL
GPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSF
GGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPAEPDSSSGTGKAGQQPAR
KRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSS
GNWHCDSTWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYF
DFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQ
VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPS
QMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSKTNAPSGTTTMSR
LQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTAADNNNSDYSWTGATKYHLNGRDSL
VNPGPAMASHKDDEEKYFPQSGVLIFGKQDSGKTNDIEKVMITDEEEIRTNPVATEQ
YGSVSTNLQSGNTQAATTDVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPML
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSkr
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 50: AAV-капсид 2/2-84

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHQDDSRGLVLPGYKYL
GPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSF
GGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPAEPDSSSGTGKAGQQPAR
KRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSS
GNWHCDSTWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYF
DFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQ
VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPS
QMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSKTNAPSGTTTMSR
LQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTAADNNNSDYSWTGATKYHLNGRDSL
VNPGPAMASHKDDEEKYFPQSGVLIFGKQDSGKTNDIEKVMITDEEEIRTNPVATEQ
YGSVSTNLQSGNTQAATTDVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPML
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSkr
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 51: AAV-капсид 2/2-125

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYL
GPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSF
GGNLARAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPAEPDSSSGTGKSGQQPAR
KRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGSGAPMADNNEGADGVGNSS

GNWHCDSTWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYF
 DFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQ
 VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQTVGRSSFYCLEYFPS
 QMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRL
 RFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTAADNNNSDYSWTGATKYHLNGRDSLV
 NPGTAMASHKDDEEKYFPQSGVLIFGKQDSGKTNDIERVMITDEEEIRTTPVATEQY
 GSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
 MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS
 KRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO 52: AAV-капсид 2i8 (замена RGNRQA (аминокислот 585-590) AAV2-капсида на QQNTAP)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYL
 GPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSF
 GGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPAR
 KRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSS
 GNWHCDSTWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYF
 DFNRFHCHFSRPDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQ
 VFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPS
 QMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRL
 QFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLV
 NPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTPVATEQY
 GSVSTNLQQNTAPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
 LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS
 KRWNPEIQYTSNYNKS VNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO: 77: AAV-cTnT-HA-hC7C8-P2A-GFP

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGG
 CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCC
 AACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTA
 CCAGGGTAATGGGGATCCTCTAGAACTATAGCTAGAAATTCGCCCTTACGGGCCCCC
 CTCGAGGTCTGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCTGCG
 GCAGAGGGTCTGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGA
 CAGCTGGCTGGCTTGTGTCAGCCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTT
 TAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGG
 GGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCAC
 AAGTGTTGCATTCCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCCTGCTGGCTCTGCCCCGCCCCG
 GGGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGAC
 AGCCGCGCGCACCCACCGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGC
 GGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTC
 GAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTA
 CAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTGCGAGACAGAGAAGACTC

TTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCA
 CAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACT
 CACTATAGGCTAGCCTCGAGAA GcgggcgactactccgcgactactactagtATGGCCGTTTACCC
 ATACGATGTTCTGACTATGCGGGCTATCCCTATGACGTCCCGGACTATGCAGGATC
 CTATCCATATGACGTTCCAGATTACGCTaccggtCCCCCAGCGAACCCACCCACCTGG
 CAGTAGAGGACGTCTCTGACACCACGGTCTCCCTCAAGTGGCGGGCCCCCAGAGCGC
 GTGGGAGCAGGAGGCCTGGATGGCTACAGCGTGGAGTACTGCCCAGAGGGGCTGCTC
 AGAGTGGGTGGCTGCCCTGCAGGGGCTGACAGAGCACACATCGATACTGGTGAAGG
 ACCTGCCCACGGGGGGCCCGGCTGCTTTTCCGAGTGCGGGCACACAATATGGCAGGG
 CCTGGAGCCCCTGTTACCACCACGGAGCCGGTGACAGTGCAGGAGATCCTGCAACG
 GCCACGGCTTCAGCTGCCCAGGCACCTGCGCCAGACCATTCAGAAGAAGGTCGGGG
 AGCCTGTGAACCTTCTCATCCCTTTCCAGGGCAAGCCCCGGCCTCAGGTGACCTGGA
 CCAAAGAGGGGCAGCCCCTGGCAGGCGAGGAGGTGAGCATCCGCAACAGCCCCAC
 AGACACCATCCTGTTTCATCCGGGGCCGCTCGCCGCGTGCAATTCAGGCACTTACCAGGT
 GACGGTGCGCATTGAGAACATGGAGGACAAGGCCACGCTGGTGCTGCAGGTTGTTG
 ACAAGCCAAGTCCTaagcttGGAcaattgGGAgaagctcGGATCCGGAGCCACGAACTTCTCTCT
 GTTAAAGCAAGCAGGAGACGTGGAAGAAAACCCCGGTCCTGCCATGGTGAGCAAG
 GGCGAGGAGCTGTTACCCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGT
 AAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCA
 AGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCCGTGCCCTGGCCCCACCC
 TCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGA
 AGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACC
 ATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGG
 CGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCA
 ACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATG
 GCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGA
 GGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACG
 GCCCCGTGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAA
 GACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGG
 GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAATAAGCTCGCGTGGTACCTCTAGA
 GTCGACCCGGGCGGCCTCGAGGACGGGGTGAACCTACGCCTGAGGATCCGATCTTTTT
 CCCTCTGCCAAAAATTATGGGGACATCATGAAGCCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGC
 TAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTTGTGTCTCTCAC
 TCGGAAGCAATTCGTTGATCTGAATTTTCGACCACCCATAATACCCATTACCCTGGTA
 GATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTT
 GGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGC
 CCGACGCCCGGGCTTTGCCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCCTTA
 ATTAACCTAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCG
 TTACCCAACTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCG
 AAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGG

GACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGT
GACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTTCCTTT
CTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGG
TTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGT
TCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCC
ACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCG
GTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATG
AGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAAATATTAACGCTTACAATTT
AGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTCTAAAT
ACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATA
TTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTT
GCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGAT
GCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGG
TAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAA
AGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGG
TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAA
GCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGA
GTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTA
ACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCG
GAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAAT
GGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCA
ACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGG
CCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTC
GCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCT
ACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGAT
AGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACT
TTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTT
GATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGAC
CCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCT
GCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAG
CTACCAACTCTTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACT
GTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCT
ACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCG
TGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCTGGG
CTGAACGGGGGGTTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAAC
TGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAG
GCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGC
TTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTCGCCACCTCTGAC
TTGAGCGTCGATTTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCC
AGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCT

TTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGA
TACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCG
GAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGC
AGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAA
TGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGT
ATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACACAGGAAACAGCTATGACCA
TGATTACGCCAGATTTAATTAAGGCCTTAATTAGG

SEQ ID NO: 78: AAV-cTnT-HA-mC7C8-P2A-GFP

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCTGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTA
CCAGGGTAATGGGGATCCTCTAGAACTATAGCTAGAATTCGCCCTTACGGGCCCCC
CTCGAGGTCGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTACATGACAGCATCTGGGGCTGCG
GCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGA
CAGCTGGCTGGCTTGTGTCAGCCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTT
TAAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGG
GGGAAGGGGGAGCACGGAGGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCAC
AAGTGTTGCATTCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCCTGCTGGCTCTGCCCCCCCCG
GGGTGGGCGCCGGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGAC
AGCCGCCGGCACCCACCGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGC
GGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTC
GAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTA
CAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTC
TTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCA
CAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACT
CACTATAGGCTAGCCTCGAGAAAGcgggcgactactccgcgactactactagtATGGCCGTTTACCC
ATACGATGTTTCTGACTATGCGGGCTATCCCTATGACGTCCCGGACTATGCAGGATC
CTATCCATATGACGTTCCAGATTACGCTaccggtTTCATGCCTATTGGGCCCCCTGGCGA
ACCAACCCACTTGGCTGTGGAGGATGTGTCAGACACCACTGTCTCACTCAAGTGCGG
GCCCCAGAGCGCGTGGGGGGCCGGTGGCCTGGACGGATACAGCGTGGAGTACTGCC
AGGAGGGATGCTCCGAGTGGACACCTGCTCTGCAGGGGCTGACAGAGCGCACATCG
ATGCTGGTGAAGGACCTACCCACTGGGGCACGGCTGCTGTTCCGAGTACGGGCACA
CAATGTGGCAGGTCCTGGAGGCCCTATCGTCACCAAGGAGCCTGTGACAGTGCAGG
AGATACTGCAACGACCACGGCTCCAAGTGGCCAGACACCTGCGCCAGACCATCCAG
AAGAAAGTTGGGGAGCCTGTGAACCTCCTCATCCCTTTCCAGGGCAAACCCCGGCCT
CAGGTGACCTGGACCAAAGAGGGGCAGCCCCTGGCAGGTGAGGAGGTGAGCATCC
GGAACAGCCCCACAGACACGATCTTGTTTCATCCGAGCTGCCCCGCCGACCCACTCGG
GCACCTACCAGGTGACAGTTCGCATTGAGAACATGGAGGACAAGGCAACGagcttGG
AcaattgGGAagctcGGATCCGGAGCCACGAACCTTCTCTCTGTTAAAGCAAGCAGGAGAC
GTGGAAGAAAACCCCGGTCCTGCCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCCG

GGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGGCCACAAGTTCAGCG
TGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATC
TGCACCACCGGCAAGCTGCCCCGTGCCCTGGCCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTAC
GGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAG
TCCGCCATGCCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGG
CAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGGCGACACCCTGGTGAACCGCA
TCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTG
GAGTACAACACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGG
CATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGACGCTCG
CCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCGAC
AACCCTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGA
TCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGA
GCTGTACAAGTAATAAGCTCGCGTGGTACCTCTAGAGTCGACCCGGGCGGCCTCGA
GGACGGGGTGAACACTACGCCTGAGGATCCGATCTTTTTCCCTCTGCCAAAATTATGG
GGACATCATGAAGCCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTT
CATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGCAATTCGTTGATC
TGAATTTTCGACCACCCATAATACCCATTACCCTGGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTT
AATCATTAACACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGC
TCGCTCGCTCACTGAGGCGGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC
GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCCTTAATTAACCTAATTCACTGGCC
GTCGTTTTTACAACGTCTGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTT
GCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCG
CCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCG
CATTAAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGC
GCCCTAGCGCCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTT
TCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACG
GCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTACGTAGTGGGCCATCGCC
CTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTC
TTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAG
GGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTA
ACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTAGGTGGCACTTTTCGGGGAAA
TGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTC
ATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAG
TATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCCTGTTT
TTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCA
CGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGC
CCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTA
TTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAG
AATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGAC
AGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACT

TACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGG
 GGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCA
 AACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCT
 ATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGA
 GGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTAT
 TGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGG
 GCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAA
 CTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCAT
 TGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATT
 TTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCC
 CTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGAT
 CTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACC
 GCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGT
 AACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTT
 AGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCT
 GTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAG
 ACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACAC
 AGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTA
 TGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCG
 GCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTA
 TCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGC
 TCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTT
 CCTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTG
 TGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGA
 CCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACC
 GCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGA
 CTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGG
 CACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCG
 GATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAGATTTAATTAA
 GGCCTTAATTAGG.

Способы получения рекомбинантных AAV, содержащих желаемый капсидный белок, хорошо известны специалистам в данной области. (См., например, заявку США 2003/0138772, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание посредством ссылки). Обычно, способы включают культивирование клетки-хозяина, которая содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую капсидный белок AAV; функциональный ген гер; рекомбинантный вектор AAV, состоящий из инвертированных концевых повторов AAV (ITR) и трансгена; и обладает достаточными вспомогательными функциями, позволяющими упаковывать рекомбинантный вектор AAV в капсидные белки AAV.

Компоненты, подлежащие культивированию в клетке-хозяине для упаковки

вектора rAAV в капсид AAV, могут быть введены в клетку-хозяина в транс-ориентации. Альтернативно, любой один или более требуемых компонентов (например, рекомбинантный вектор AAV, последовательности гер, последовательности сар и/или хелперные функции) могут быть обеспечены стабильной клеткой-хозяином, которая была сконструирована таким образом, чтобы она содержала один или более требуемых компонентов, с применением способов, известных специалистам в данной области. Наиболее предпочтительно, чтобы такая стабильная клетка-хозяин содержала требуемый(е) компонент(ы) под контролем индуцибельного промотора. Однако, требуемый(е) компонент(ы) может(могут) находиться под контролем конститутивного промотора. Примеры подходящих индуцибельных и конститутивных промоторов представлены здесь в обсуждении регуляторных элементов, подходящих для их использования вместе с трансгеном. В еще одном варианте, выбранная стабильная клетка-хозяин может содержать выбранный(е) компонент(ы) под контролем конститутивного промотора и другой(ие) выбранный(е) компонент(ы) под контролем одного или более индуцибельных промоторов. Так, например, может быть получена стабильная клетка-хозяин, происходящая от клеток 293, которые имеют хелперные функции E1 под контролем конститутивного промотора, но которые содержат белки гер и/или сар под контролем индуцибельных промоторов. Специалист в данной области может создать и другие стабильные клетки-хозяева.

Рекомбинантный вектор AAV, последовательности гер, последовательности сар и вспомогательные функции, необходимые для получения rAAV согласно изобретению, могут быть доставлены в упаковывающую клетку-хозяина с использованием любого подходящего генетического элемента (вектора). Выбранный генетический элемент может быть доставлен любым подходящим способом, включая описанные здесь способы. Способы, применяемые для конструирования в соответствии с любым вариантом осуществления изобретения, известны специалистам в области манипуляций с нуклеиновыми кислотами и включают генную инженерию, рекомбинантную инженерию и методы синтеза. См., например, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbour Press, Cold Spring Harbour, NY. Аналогичным образом, методы получения вирионов rAAV хорошо известны специалистам, и выбор подходящего метода не рассматривается как ограничение объема изобретения. См., например, K.Fisher et al., *J. Virol.*, 70:520-532 (1993) и патент США No. № 5478745.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, рекомбинантные AAV могут быть получены с применением метода тройной трансфекции (подробно описанного в патенте США № 6001650). Обычно, рекомбинантные AAV получают путем трансфекции клетки-хозяина рекомбинантным вектором AAV (содержащим трансген) для упаковки в частицы AAV, вектором вспомогательной функции AAV и вектором вспомогательной функции. Вектор вспомогательной функции AAV кодирует последовательности «вспомогательной функции AAV» (то есть, гер и сар), которые функционируют в транс-ориентации для продуктивной репликации и инкапсидирования AAV. Предпочтительно,

вектор вспомогательной функции AAV поддерживает эффективное продуцирование вектора AAV без образования каких-либо поддающихся обнаружению вирионов AAV дикого типа (то есть, вирионов AAV, содержащих функциональные гены гер и сар). Неограничивающие примеры векторов, подходящих для использования в настоящем изобретении, включают pHLP19, описанный в патенте США No. № 6001650, и вектор pRepбсар6, описанный в патенте США No. 6156303, которые оба включены в настоящее описание посредством ссылки. Вектор вспомогательной функции кодирует нуклеотидные последовательности, ответственные за вирусные и/или клеточные функции, происходящие не от AAV, от которых зависит репликация AAV (то есть, «дополнительные функции»). Дополнительные функции включают функции, необходимые для репликации AAV, включая, но не ограничиваясь ими, фрагменты, которые участвуют в активации транскрипции гена AAV, в стадиях специфического сплайсинга мРНК AAV, в репликации ДНК AAV, в синтезе продуктов экспрессии сар и в сборке капсида AAV. Дополнительные вирусные функции могут сообщаться любыми из известных вирусов-помощников, таких как аденовирус, герпесвирус (кроме вируса простого герпеса типа 1) и вирус осповакцины.

В некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к клеткам-хозяевам, трансфицированным вектором гAAV. Используемый здесь термин «трансфекция» относится к поглощению чужеродной ДНК клеткой, и эта клетка считается «трансфицированной», если экзогенная ДНК была введена вовнутрь клеточной мембраны. Ряд методов трансфекции известен специалистам в данной области. См., например, Graham et al. (1973) *Virology*, 52:456, Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning, a laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, New York, Davis et al. (1986) *Basic Methods in Molecular Biology*, Elsevier, and Chu et al. (1981) *Gene* 13:197. Такие методы могут быть применены для введения одной или более экзогенных нуклеиновых кислот, таких как вектор интеграции нуклеотидов и другие молекулы нуклеиновых кислот, в подходящие клетки-хозяева.

«Клетка-хозяин» относится к любой клетке, которая содержит или может содержать представляющее интерес вещество. В большинстве случаев, клетка-хозяин представляет собой клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин представляет собой бактериальную клетку, дрожжевую клетку, клетку насекомого (Sf9) или клетку млекопитающего (например, человека, грызуна, примата, не являющегося человеком, и т.п.). Клетка-хозяин может быть использована в качестве реципиента конструкции вируса-помощника AAV, минигенной плазмиды AAV, вектора с дополнительной функцией или другой транспортной ДНК, ассоциированной с продуцированием рекомбинантных AAV. Этот термин включает потомство исходной клетки, которая была трансфицирована. Таким образом, термин «клетка-хозяин», используемый в настоящей заявке, может относиться к клетке, которая была трансфицирована экзогенной последовательностью ДНК. Очевидно, что потомство одной родительской клетки необязательно может быть полностью идентичным по

морфологии или по геномному или полноразмерному ДНК-комплементу, как и исходный родитель, что обусловлено природной, случайной или специально введенной мутацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин согласно изобретению представляет собой кардиомиоцит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептиды или нуклеиновые кислоты (например, мРНК, вирусные векторы или rAAV), кодирующие полипептид, входят в состав композиций (например, фармацевтических композиций) для введения индивидууму в целях лечения аритмии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, согласно оценке специалистов-медиков, являются подходящими для их использования в контакте с тканями человека и животных и не вызывают чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других патологий или осложнений, а также соответствуют разумному соотношению польза/риск. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующее вещество, участвующие в переносе или в транспорте рассматриваемых агентов из одного органа или части тела в другой орган или в другую часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами препарата и не должен повреждать ткани пациента (например, он должен быть физиологически совместимым, стерильным, иметь нужный физиологический pH и т.п.). Термин «носитель» означает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым активный ингредиент образует комбинацию для облегчения его применения. Компоненты фармацевтических композиций также могут быть смешаны с молекулами согласно изобретению и друг с другом таким образом, чтобы это не приводило к каким-либо взаимодействиям, которые могли бы существенно ухудшить желаемую фармацевтическую эффективность. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натрий-содержащая карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) лубриканты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, масло из семян хлопчатника, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль (ПЭГ); (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14)

забуферивающие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-забуференные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; (22) наполнители, такие как полипептиды и аминокислоты; (23) компонент сыворотки, такой как сывороточный альбумин, ЛВП и ЛНП; (22) C2-C12-спирты, такие как этанол; и (23) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В таких составах также могут присутствовать смачивающие агенты, красители, высвобождающие агенты, агенты для нанесения покрытий, подсластители, ароматизаторы, отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Подходящие носители могут быть легко выбраны специалистом в данной области с учетом показаний, для которых предназначена данная композиция (например, фармацевтическая композиция). Так, например, один подходящий носитель включает физиологический раствор, который может быть составлен вместе с различными буферными растворами (например, с забуференным фосфатом физиологическим раствором). Другие репрезентативные носители включают стерильный физиологический раствор, лактозу, сахарозу, фосфат кальция, желатин, декстран, агар, пектин, арахисовое масло, кунжутное масло и воду. Выбор носителя не должен рассматриваться как ограничение объема изобретения.

Обычно, композиции (например, фармацевтические композиции) могут содержать по меньшей мере приблизительно 0,1% активного соединения или более, хотя процентное содержание активного ингредиента (ингредиентов), конечно, может варьироваться и обычно может составлять от приблизительно 1 или 2% и приблизительно до 70% или 80% или более по массе или по объему всего состава. Само собой разумеется, что количество активного соединения в каждой терапевтически приемлемой композиции может быть получено так, чтобы подходящая лекарственная форма могла быть получена в любой заданной унифицированной дозе соединения. Такие факторы, как растворимость, биодоступность, биологический период полураспада, способ введения, срок годности продукта, а также другие фармакологические факторы должны учитываться специалистом в области приготовления таких фармацевтических составов, и, могут быть желательны различные дозы и схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиции содержат любой из гAAV, описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления изобретения, эти композиции приготавливают для уменьшения агрегации частиц AAV в композиции, а особенно там, где присутствуют высокие концентрации гAAV (например, $\sim 10^{13}$ GC/мл или более). Способы снижения агрегации гAAV хорошо известны специалистам в данной области и включают, например, добавление поверхностно-активных веществ, регуляцию pH, регуляцию концентрации соли и т.п. (см., например, публикацию Wright FR et al., *Molecular Therapy* (2005) 12, 171-178, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки).

Фармацевтические композиции могут быть получены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных специалистам в области фармацевтики. Термин «унифицированная доза», если он используется в отношении фармацевтической композиции согласно изобретению, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве унифицированной дозы для индивидуума, где каждая доза содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для достижения желаемого терапевтического эффекта, в комбинации с необходимым разбавителем; то есть, с носителем или наполнителем.

Состав фармацевтической композиции может зависеть от способа введения. Препараты для инъекций, подходящие для парентерального введения или внутривенного введения, введения на участок рядом с опухолью, введения в очаг поражения, или на участок рядом с очагом поражения, включают, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, и могут быть приготовлены известными способами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-пропандиоле или 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят свое применение при приготовлении препаратов для инъекций. Препараты для инъекций могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые, перед их применением, могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или в другой стерильной среде для инъекций.

Для местного введения, фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как это известно специалистам в данной области. Для местного введения могут быть использованы системы трансдермальной доставки, хорошо известные специалистам в данной области. Примером является кожный пластырь.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, таблетки, пастилки, каждая из которых содержит заданное количество противовоспалительного средства. Другие композиции включают суспензии в водных жидкостях или безводных жидкостях, таких как сироп, эликсир или эмульсия.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с пролонгированным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением.

Такие системы позволяют избежать повторных введений противовоспалительного агента, что тем самым создает удобство для индивидуума и врача. Многие типы систем доставки для высвобождения являются доступными и известны специалистам в данной области. Такие системы включают системы на полимерной основе, такие как сополимер лактида и гликолида, сополиоксалаты, поликапролактоны, полиамиды сложных эфиров, полиортоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы вышеуказанных полимеров, содержащие лекарственные средства, описаны, например, в патенте США 5075109. Системы доставки также включают неполимерные системы, которые представляют собой липиды, включая стеролы, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы высвобождения гидрогеля; силастические системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия; спрессованные таблетки, полученные с использованием обычных связующих веществ и наполнителей; частично сросшиеся имплантаты; и т.п. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими: (а) эрозионные системы, в которых противовоспалительный агент содержится в определенной форме внутри матрикса, такой как форма, описанная в патентах США №№ 4452775, 4667014, 4748034 и 5239660, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент проникает с регулируемой скоростью из полимера, например, системы, описанные в патентах США № 3832253 и 3854480. Кроме того, могут быть использованы аппаратные системы доставки с помощью насоса, некоторые из которых были адаптированы для имплантации.

Использование имплантата длительного действия с замедленным высвобождением может быть особенно подходящим для лечения хронических заболеваний. Используемый здесь термин «длительное высвобождение» означает, что имплантат был создан и приспособлен для доставки терапевтических уровней активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней, а предпочтительно 60 дней. Имплантаты длительного действия с замедленным высвобождением хорошо известны специалистам в данной области и включают некоторые из описанных выше систем высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтические композиции, используемые для терапевтического введения, должны быть стерильными. Стерильность легко достигается путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны (например, 0,2-микронные мембраны). В качестве альтернативы могут быть использованы консерванты для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты хорошо известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту. Полипептиды, нуклеиновые кислоты, rAAV или фармацевтическую композицию обычно хранят в лиофилизованной форме или в виде водного раствора, если они обладают высокой устойчивостью к термической и окислительной денатурации. pH препаратов обычно составляет приблизительно от 6 до 8, хотя в некоторых случаях, также могут быть подходящими более высокие или более низкие значения pH.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекций, включают стерильные водные

растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, в жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения, эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Во многих случаях, такая форма является стерильной и текучей до такой степени, что существует возможность ее легкого шприцевания. Препарат должен быть стабильным в условиях его приготовления и хранения и должен быть защищен от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и/или растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предупредить действие микроорганизмов можно с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях, предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекций может быть обеспечено за счет использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Для введения водного раствора для инъекций, например, раствор может быть соответствующим образом забуферен, если это необходимо, а жидкий разбавитель сначала делают изотоническим с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Эти конкретные водные растворы являются особенно подходящими для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. В связи с этим, специалистам в данной области известна стерильная водная среда, которая может быть использована в данном случае. Так, например, одна доза может быть растворена в 1 мл изотонического раствора NaCl и либо добавлена к 1000 мл жидкости для гиподермоклаза, либо введена в предполагаемый участок инфузии (см., например, публикацию «Remington's Pharmaceutical Sciences», 15-е издание, стр. 1035-1038 и 1570-1580). В зависимости от состояния хозяина может оказаться необходимым вносить некоторое изменение дозировки. В любом случае, подходящую дозу для конкретного хозяина определяет лицо, ответственное за введение.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем введения активных агентов в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими перечисленными здесь ингредиентами, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно, дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из числа ингредиентов, перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления

стерильных растворов для инъекций, предпочтительными методами приготовления являются методы вакуумной сушки и лиофилизации, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Носители для доставки, такие как липосомы, нанокапсулы, микрочастицы, микросферы, липидные частицы, везикулы и т.п., могут быть использованы для введения композиций согласно изобретению в подходящие клетки-хозяева. В частности, нуклеиновые кислоты, белки или гAAV могут быть приготовлены для доставки в инкапсулированном виде в липидные частицы, липосомы, везикулы, наносферы, наночастицы или т.п.

Такие составы могут оказаться предпочтительными для введения фармацевтически приемлемых составов нуклеиновых кислот, белков или гAAV, раскрытых в настоящей заявке. Получение и применение липосом хорошо известны специалистам в данной области. Недавно были разработаны липосомы с повышенной стабильностью в сыворотке и с большим периодом полужизни в кровотоке (патент США № 5741516). Кроме того, были описаны различные способы использования липосом и липосомо-подобных препаратов в качестве потенциальных носителей лекарственных средств (см. патенты США №№ 5567434, 5552157, 5565213, 5738868 и 5795587).

Липосомы были успешно использованы вместе с клетками различных типов, которые обычно устойчивы к трансфекции, с помощью других процедур. Кроме того, липосомы не содержат стерически затрудненных ДНК, типичных для систем доставки на основе вирусов. Липосомы были эффективно использованы для введения генов, лекарственных средств, радиотерапевтических агентов, вирусов, факторов транскрипции и аллостерических эффекторов в различные культивируемые клеточные линии и различным животным. Кроме того, было проведено несколько успешных клинических испытаний по изучению эффективности доставки лекарственных средств с помощью липосом.

Липосомы образуются из фосфолипидов, которые диспергированы в водной среде и спонтанно образуют мультиламеллярные концентрические двухслойные везикулы (также называемые мультиламеллярными везикулами (MLV)). MLV обычно имеют диаметр от 25 нм до 4 мкм. Обработка MLV ультразвуком приводит к образованию небольших однослойных везикул (SUV) диаметром от 200 до 500 Å, содержащих водный раствор в своей сердцевине.

В качестве альтернативы могут быть использованы составы активных агентов в виде нанокапсул. Нанокапсулы обычно могут улавливать вещества стабильным и воспроизводимым образом. Чтобы избежать побочных эффектов из-за внутриклеточной полимерной перегрузки, такие сверхтонкие частицы (размером приблизительно 0,1 мкм) должны быть получены с использованием полимеров, способных разлагаться *in vivo*. Предполагается также использование биоразлагаемых полиалкилцианоакрилатных наночастиц, отвечающих этим требованиям.

В дополнение к способам доставки, описанным выше, в качестве альтернативных способов доставки композиций хозяину также рассматриваются нижеследующие способы. Сонофорез (то есть, обработка ультразвуком) был использован и описан в патенте США №. № 5656016 в качестве устройства для повышения скорости и эффективности проникновения лекарственного средства в кровеносную систему и через нее. Другими предполагаемыми альтернативами доставки лекарственных средств являются внутрикостная инъекция (патент США № 5779708), устройства с микрочипами (патент США № 5797898), офтальмологические составы (Bourlais et al., 1998), трансдермальные матрицы (патенты США № 5770219 и 5783208) и доставка с регуляцией обратной связи (патент США № 5697899).

Раскрытые здесь композиции также могут быть приготовлены в нейтральной или солевой форме. Фармацевтически приемлемые соли включают кислотно-аддитивные соли (образованные свободными аминокруппами белка) и соли, образованные неорганическими кислотами, такими как, например, соляная или фосфорная кислоты, или такими органическими кислотами, как уксусная, щавелевая, винная, миндальная кислота и т.п. Соли, образованные свободными карбоксильными группами, также могут быть получены из неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа, и из таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, гистидин, прокаин и т.п. После приготовления препарата, растворы могут быть введены способом, совместимым с дозированным составом, и в таком количестве, которое является терапевтически эффективным. Композиции могут быть легко введены в различных лекарственных формах, таких как растворы для инъекций, капсулы с высвобождением лекарственного средства и т.п.

В других своих аспектах, настоящее изобретение относится к применению любых полипептидов, нуклеиновых кислот, гAAV или композиций, описанных в настоящей заявке, для лечения аритмии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ лечения аритмии включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества рекомбинантного аденоассоциированного вируса (гAAV), где гAAV содержит капсидный белок (например, капсидный белок серотипа AAV9) и нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий С-концевой домен MYBPC3 (например, полипептид любой из SEQ ID NO: 1-16).

В самом широком смысле, термины «лечение» или «лечить» относятся как к терапевтическому, так и к профилактическому лечению. Если индивидуум нуждается в лечении заболевания (например, аритмии), то термин «лечение заболевания» относится к облегчению, уменьшению или устранению одного или более симптомов, связанных с заболеванием (например, аритмией), или к предотвращению любого прогрессирования такого заболевания (например, аритмии). Если индивидуумом, нуждающимся в лечении, является индивидуум, подверженный риску развития аритмии, то лечение индивидуума относится к снижению риска возникновения у индивидуума аритмии или к предотвращению развития аритмии у индивидуума.

Индивидуумом является человек или позвоночное животное или млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, грызунов, например, крыс или мышей, собак, кошек, лошадей, коров, свиней, овец, коз, индеек, кур и приматов, например, обезьян. Способы согласно изобретению являются подходящими для лечения индивидуума, нуждающегося в этом.

Термин «терапевтически эффективное количество» согласно изобретению относится к количеству, необходимому или достаточному для достижения желаемого биологического эффекта. Так, например, терапевтически эффективным количеством полипептида или нуклеиновой кислоты, кодирующих такие соединения согласно изобретению, может быть количество, достаточное для облегчения одного или более симптомов аритмии. В соответствии с рекомендациями, представленными в настоящей заявке, путем выбора различных активных соединений и важных факторов, таких как эффективность, относительная биодоступность, масса тела пациента, тяжесть неблагоприятных побочных эффектов и предпочтительный способ введения, можно спланировать эффективную профилактическую или терапевтическую схему лечения, которая не будет вызывать значительной токсичности и будет полностью эффективной для лечения конкретного индивидуума. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, подвергаемое лечению, конкретные вводимые терапевтические соединения, масса тела индивидуума или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области может эмпирически определить эффективное количество конкретного терапевтического соединения согласно изобретению без необходимости проведения излишних экспериментов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, «эффективное количество» гAAV представляет собой количество, достаточное для нацеленного инфицирования животного, а именно, для нацеливания на желаемую ткань (например, ткань сердца). Эффективное количество будет зависеть главным образом от таких факторов, как вид, возраст, масса тела, состояние здоровья индивидуума и ткань, на которую направлено воздействие, и, таким образом, может варьироваться в зависимости от конкретного животного и ткани. Так, например, эффективное количество гAAV обычно находится в диапазоне от приблизительно 1 мл до приблизительно 100 мл раствора, содержащего приблизительно от 10^9 до 10^{16} копий генома. В некоторых вариантах осуществления изобретения, подходящей является доза приблизительно от 10^{13} до 10^{15} копий генома гAAV.

гAAV вводят в количествах, достаточных для трансфекции клеток желаемой ткани и для обеспечения достаточных уровней переноса и экспрессии генов без нежелательных побочных эффектов. Обычные и фармацевтически приемлемые пути введения включают, но не ограничиваются ими, прямую доставку в выбранный орган (например, доставку в сердце), пероральный, ингаляционный (включая интраназальную и интратрахеальную доставку), внутриглазной, внутривенный, внутримышечный, подкожный,

интрадермальный, внутриопухолевый и другие парентеральные пути введения. При желании, такие пути введения можно комбинировать.

Полипептиды, нуклеиновые кислоты, rAAV и содержащие их композиции согласно изобретению могут быть доставлены индивидууму в составе композиций любыми подходящими способами, известными специалистам в данной области. Так, например, rAAV, предпочтительно суспендированный в физиологически совместимом носителе (например, в композиции), может быть введен индивидууму, например, животному-хозяину, такому как человек, мышь, крыса, кошка, собака, овца, кролик, лошадь, корова, коза, свинья, морская свинка, хомяк, курица, индейка или примат, кроме человека (например, макака). В некоторых вариантах осуществления изобретения, животное-хозяин не является человеком.

Доставка полипептидов, нуклеиновых кислот, rAAV и композиций индивидууму-млекопитающему может быть осуществлена, например, путем внутримышечной инъекции или путем введения в кровоток индивидуума-млекопитающего. Введение в кровоток может быть осуществлено путем инъекции в вену, в артерию или в любой другой сосудистый канал. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептиды, нуклеиновые кислоты, rAAV и композиции, как описано в настоящей заявке, вводят путем внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептиды, нуклеиновые кислоты, rAAV и композиции вводят путем внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептиды, нуклеиновые кислоты, rAAV и композиции вводят путем инъекции в сердце. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полипептиды, нуклеиновые кислоты, rAAV и композиции доставляют в кардиомиоцит индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу полипептидов, нуклеиновых кислот, rAAV или композиций вводят индивидууму посредством внутримышечной инъекции не чаще одного раза в календарные сутки (например, в течение 24 часов). В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу полипептидов, нуклеиновых кислот, rAAV или композиций вводят внутримышечно индивидууму не чаще одного раза в 2, 3, 4, 5, 6 или 7 календарных дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу полипептидов, нуклеиновых кислот, rAAV или композиций вводят индивидууму не чаще одного раза в календарную неделю (например, 7 календарных дней). В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу полипептидов, нуклеиновых кислот, rAAV или композиций вводят индивидууму не чаще, чем один раз в две недели (например, один раз в двухнедельный календарный период). В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу rAAV вводят индивидууму не чаще одного раза в календарный месяц (например, один раз в 30 календарных дней). В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу полипептидов, нуклеиновых кислот, rAAV или композиций вводят индивидууму не чаще одного раза в шесть календарных месяцев. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу полипептидов, нуклеиновых кислот, rAAV или композиций вводят

индивидууму не более одного раза в течение календарного года (например, 365 дней или 366 дней в високосном году). В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу полипептидов, нуклеиновых кислот, гAAV или композиций вводят индивидууму в виде однократной терапии.

Расстройства, которые можно лечить с использованием описанных здесь способов, связаны с аномальной функцией рианодинового рецептора типа 2 (RYR2). В некоторых вариантах осуществления изобретения, аномальная функция RYR2 вызвана одной или более (например, 1, 2, 3, 4, 5 или более) мутациями в RYR2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аномальная функция RYR2 (например, вызванная мутациями в RYR2) связана с избыточным (например, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 2-кратным, по меньшей мере 10-кратным, по меньшей мере, 100-кратным или более) диастолическим высвобождением Ca^{2+} в кардиомиоцитах индивидуума. Мутации в RYR2, которые вызывают чрезмерное диастолическое высвобождение Ca^{2+} в кардиомиоцитах, известны специалистам в данной области, например, как описано в публикациях Jiang et al., PNAS August 31 2004 101 (35) 13062-13067; Liu et al., PLoS One. 2017; 12(9): e0184177; и Postma et al., J Med Genet. Nov; 42(11):863-70, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство, связанное с аномальной функцией RYR2, представляет собой аритмию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аритмия является наследственной или приобретенной. В некоторых вариантах осуществления изобретения, наследственная аритмия представляет собой катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию (CPVT). В некоторых вариантах осуществления изобретения, CPVT связана с мутацией в RYR2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, приобретенная аритмия представляет собой желудочковую аритмию или наджелудочковую аритмию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, желудочковая аритмия представляет собой желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков или желудочковую экстрасистолию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, наджелудочковая аритмия представляет собой фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, предсердную тахикардию, предсердную экстрасистолию или пароксизмальную наджелудочковую тахикардию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство, связанное с аномальной функцией RYR2, представляет собой сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, введение полипептида, нуклеиновой кислоты или гAAV снижает избыточное диастолическое высвобождение Ca^{2+} (например, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 50% или по меньшей мере на 90%) в кардиомиоцитах индивидуума. В некоторых вариантах осуществления изобретения, введение полипептида, нуклеиновой кислоты или гAAV восстанавливает диастолическое высвобождение Ca^{2+} до нормального уровня в кардиомиоцитах индивидуума. В некоторых вариантах осуществления изобретения, нормальным уровнем является уровень диастолического высвобождения Ca^{2+} у здорового индивидуума.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

CPVT (катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия) представляет собой тяжелую наследственную аритмию, при которой пациенты подвержены риску летальных аритмий во время физической нагрузки¹. По оценкам специалистов, CPVT имеет распространенность 1:10000 и является причиной приблизительно 15% случаев внезапной необъяснимой смерти у молодых людей, у которых при вскрытии не обнаруживалось каких-либо признаков заболевания². В 60% случаев, CPVT вызваны мутациями в рианодиновом рецепторе типа 2 (RYR2)^{1,3}, основным внутриклеточным каналом высвобождения Ca^{2+} кардиомиоцитов. В RYR2, более 160 различных мутаций, сгруппированных в 4 «горячих точках» кодирующей последовательности⁴, вызывают CPVT. В настоящее время, не существует каких-либо адекватных способов лечения CPVT доступными средствами, и пациенты иногда внезапно умирают или находятся под угрозой внезапного летального исхода, а также страдают заболеваниями, возникающими в процессе проводимой в данный момент терапии⁵. Таким образом, для непосредственной проверки этой концепции были взяты пациенты с CPVT, у которых реакция на медикаментозное лечение является субоптимальной. В конечном счете, ожидается, что подход генотерапии может стать стандартным методом лечения CPVT.

Мутации в CPVT препятствуют нормальному высвобождению Ca^{2+} кардиомиоцитами. С каждым ударом сердца, уровни Ca^{2+} повышаются в систоле, что сигнализирует о сокращении саркомеров, и снижаются в диастоле, что приводит к расслаблению саркомеров. Эти изменения цитоплазматических концентраций Ca^{2+} инициируются деполяризацией плазматической мембраны, которая открывает канал Ca^{2+} L-типа, что позволяет небольшому количеству внеклеточного Ca^{2+} проникать в клетку. Такое проникновение Ca^{2+} стимулирует RYR2, расположенный в саркоплазматическом ретикулуме, к открытию канала и к высвобождению намного большего количества Ca^{2+} . Это Ca^{2+} -индуцированное высвобождение Ca^{2+} быстро увеличивает цитозольный Ca^{2+} , который координирует сокращение саркомера. Зависимое от времени закрытие канала Ca^{2+} L-типа и RYR2, наряду с активным возвратом цитозольного Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум посредством АТФ-зависимого насоса (SERCA2A), возвращают концентрации Ca^{2+} к низкому уровню в диастоле. Небольшое количество Ca^{2+} возвращается во внеклеточное пространство через ионообменник $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, NCX. Мутации CPVT вызывают чрезмерное диастолическое высвобождение Ca^{2+} через RYR2. Повышенный уровень Ca^{2+} в диастоле приводит к большему обмену $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Поскольку этот обмен является электрогенным, то повышенный обмен приводит к деполяризации мембраны (последующей деполяризации), что может приводить к образованию другого потенциала действия («триггерной активности») или может создать неоднородность реполяризации, которая может вызывать аритмическое распространение импульса («повторное проникновение»)^{6,7}.

Механизм действия описанного здесь терапевтического средства заключается в ограничении чрезмерной активности RYR2, которая играет центральную роль в патогенезе CPVT. Важно отметить, что дисфункция RYR2 является конечным общим механизмом сердечных заболеваний многих типов, и, следовательно, вполне вероятно, что показания для этой антиаритмической терапии могут быть расширены и могут включать другие типы наследственной или приобретенной кардиомиопатии, включая фибрилляцию предсердий⁸ (распространена у 1% населения и у 9% пациентов старше 80 лет).

Пациенты с CPVT проходят курс лечения современными медикаментозными и хирургическими методами, но такое лечение не является достаточно эффективным^{5,9,10}. Существующие лекарственные средства дают существенные побочные эффекты и обеспечивают неполную защиту.

Предложенный авторами курс лечения заключается в ограничении физических упражнений. Ограничения физических упражнений довольно трудно добиться у детей и подростков, и такое ограничение физических упражнений дает психологические и медицинские последствия в течение всей жизни. Долгосрочные преимущества физических упражнений все больше признаются специалистами, но при этом, они связаны с сердечно-сосудистыми, метаболическими и воспалительными расстройствами, а также с пожизненным риском злокачественных новообразований молочной железы, эндометрия и толстой кишки¹¹⁻¹³.

Другим современным вариантом является использование высоких доз бета-блокаторов. Бета-блокаторы в высоких дозах часто плохо переносятся из-за их влияния на общий уровень энергии и настроение. В результате, несоблюдение режима приема бета-блокаторов или субтерапевтическая дозировка являются обычным явлением. В недавно проводимом исследовании, неэффективность лечения (обморок или остановка сердца) наблюдалась у 25-33% пациентов, получавших первичную терапию бета-блокаторами^{5,14}. Прием субоптимальных доз и несоблюдение назначенной терапии имели место в 41% и 48% случаев неудачного лечения, соответственно⁵.

Другим существующим вариантом терапевтического лечения является флекаинид. Было обнаружено, что комбинация бета-блокатора и флекаинида, блокатора натриевых каналов, эффективна для пациентов с CPVT¹⁵. В исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, флекаинид оказывал существенное проаритмическое действие и повышал смертность¹⁶. Пока неизвестно, увеличивает ли флекаинид долгосрочную выживаемость при CPVT. При большой физической нагрузке, 76% пациентов реагировали на флекаинид, а 24% не реагировали на него¹⁷. В ретроспективном исследовании с ограниченным периодом наблюдения (в среднем 1,7 лет), флекаинид оказался довольно перспективным, хотя у 38% пациентов все еще сохранялись симптомы заболевания⁵.

Еще одним современным медицинским средством является симпатическая денервация левого желудочка (LCSD). Хирургическое прерывание левой шейной симпатической цепи снижает адренергическую стимуляцию сердца и было полезным для некоторых пациентов с CPVT, у которых при медикаментозном лечении возникают

прорывные аритмии. LCSД следует выполнять в Специализированном Центре, но хирургические осложнения, такие как синдром Хорнера, не являются редкостью. LCSД снижала частоту сердечных сокращений, но в среднем, за 37 месяцев наблюдения у 24% пациентов был по крайней мере один повторный сердечный приступ¹⁸.

Еще одним современным медицинским средством являются имплантированные сердечные дефибрилляторы (ИСД). У детей и подростков с CPVT, осложнения в случае ИСД были частыми и ассоциировались с инсультом¹⁰. ИСД были эффективны в купировании желудочковой фибрилляции, но не желудочковой тахикардии⁹. Кроме того, разряд ИСД у бодрствующего пациента приводит к высвобождению катехоламинов, что может спровоцировать дальнейшую аритмию и может привести к потенциально летальному «электрическому шторму». Полученные недавно данные показывают, что ИСД не повышают выживаемость у пациентов в случае остановки сердца, то есть, вторым по частоте событием после CPVT. По этим причинам следует по возможности избегать установки ИСД для лечения CPVT, хотя это делает пациентов зависимыми от лекарств с соответствующими проблемами соблюдения режима лечения и с риском прорывной аритмии¹⁹.

CPVT остается основной причиной заболеваемости и смертности у здоровых, подвижных детей и связана с очень серьезными социальными и экономическими проблемами, несмотря на относительную редкость этого заболевания. Повторные визиты в больницу для клинического осмотра и проведения процедур подвергают пациентов и учреждения значительным расходам.

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения CPVT. Композиция содержит AAV-CTDP, в котором аденоассоциированный вирус с промотором, селективным для кардиомиоцитов, экспрессирует пептид CTDP (пептид, находящийся на С-конце MYBPC3), который снижает аберрантную активность RYR2, основную причину аритмии при CPVT и многих других наследственных и приобретенных аритмий.

Рассматриваемой группой являются все пациенты с CPVT, хотя в первую очередь начинают лечение пациентов, у которых медикаментозное лечение оказалось неэффективным (в случае прорывных аритмий после приема бета-блокаторов и флекаинида). Вектор для генотерапии вводят путем внутривенного вливания в виде однократной дозы. Описанный здесь метод генотерапии снижает смертность и возникновение прорывных аритмий, снижает потребность в LCSД и ICD, снижает или устраняет потребность в высоких дозах бета-блокаторов и позволяет выполнять определенный уровень физических упражнений. Эти изменения значительно улучшают качество жизни пациентов с CPVT. Успешная генотерапия уменьшает влияние несоблюдения пациентами режима лечения, которое является сложной проблемой с последствиями для жизни или смерти подростков и молодых взрослых пациентов. Эти преимущества ожидаются на основе предварительного определения эффективности на мышцах-моделях CPVT и в кардиомиоцитах, полученных из iPSC человека, несущих

мутации CPVT.

Ожидается, что описанные здесь композиции и способы могут распространяться на другие аритмии, которые встречаются чаще, чем CPVT, и при которых аномальное высвобождение Ca^{2+} из RYR2 играет важную роль в патогенезе заболевания²⁰. Одним из вероятных показаний к расширению является мерцательная аритмия, которой страдают 9% пациентов в возрасте 80 лет и старше.

Одной из потенциальных альтернатив AAV-опосредованной доставке CTDP является доставка в виде проникающего в клетку пептида. По сравнению с генотерапией AAV, пептидная терапия по своим свойствам и стоимости больше похожа на обычный фармацевтический препарат. Однако, уровни пептидов и кардиоспецифичность, вероятно, будут ниже, чем при генотерапии AAV. Кроме того, для достижения клинической эффективности, продукт должен быть перорально доступен, что может быть проблемой в случае пептидной терапии. По этим причинам, основной стратегией является генотерапия AAV, а терапия на основе пептидов является возможной альтернативой, которая будет зависеть от усовершенствований в области технологии пептидов, проникающих в клетки.

Результаты

Проксимальная протеомика была проведена для идентификации белков, которые локализуются в диадах, где локализован RYR2. Это позволило идентифицировать пептиды, происходящие от С-конца MYBPC3, белка саркомера (фиг. 1A-1F). Полноразмерный MYBPC3 локализуется в другой части саркомера («А-полоса»). В соответствии с этим, взаимодействие MYBPC3-RYR2 ранее было отмечено при скрининге 2-гибридных дрожжей²². Иммунологическое окрашивание с использованием моноклонального антитела, специфичного к самому дальнему С-концевому домену белка, домену C10, продемонстрировало эндогенную совместную локализацию C10 с RYR2 (фиг. 2B). В контрольных экспериментах было показано, что это моноклональное антитело не дает значимого иммуофлуоресцентного сигнала у мышей с нокаутом MYBPC3. Близость MYBPC3-C10 и RYR2 была дополнительно подтверждена с помощью анализа на проксимальное лигирование (PLA), то есть, анализа *in situ* на взаимодействие двух белков (фиг. 2C и 2D).

Чтобы определить функциональное значение этого взаимодействия, был разработан AAV для доставки частей С-конца MYBPC3 в сердце мыши. MYBPC3 состоит из нескольких доменов, подобных иммуноглобулину и фибронектину, помеченных C1-C10 (фиг. 2A). Распределение C10 сравнивали с полноразмерным MYBPC3, доставляемым AAV, и было подтверждено, что эти белки локализованы в различных сайтах: C10 был локализован в соответствии с паттерном рецептора RYR2, вблизи Z-линий саркомера (где расположены диады), тогда как полноразмерный белок был локализован в уже известном сайте MYBPC3 в полосе саркомера А (фиг. 2E).

Важным фактором для осуществления генотерапии человека является процент кардиомиоцитов, которые необходимо трансдуцировать для достижения эффективности. Наряду с этим возникает вопрос, может ли частичная трансдукция в миокард и

возникающая в результате гетерогенность миокарда быть проаритмическими. Хотя ответы на эти вопросы, особенно в отношении AAV-MYBPC3, еще предстоит найти, однако, результаты других исследований генотерапии для CPVT являются информативными. При заместительной терапии геном AAV для CPVT, вызванной дефицитом CASQ2 (аутосомно-рецессивной формы CPVT), Priori и коллеги сообщили о терапевтической эффективности и отсутствии проаритмии у мышей с ~40% трансдуцированными кардиомиоцитами^{24,25}. Аналогичным образом, в отчете о AAV-опосредованном ингибировании CaMKII для лечения CPVT, вызванного мутацией RYR2, терапевтическая эффективность без проаритмии наблюдалась у мышей с трансдуцированными 50% кардиомиоцитов²¹. В настоящее время проводятся формальные эксперименты по изучению зависимости доза-ответ для определения минимальной эффективности трансдукции, необходимой для достижения такой эффективности, при этом, на основе пилотных экспериментов с небольшим количеством повторов был сделан вывод, что такая эффективность составляет приблизительно 20%. Такой механизм, вероятно, основан на концепции, известной как «несоответствие источника-приемника»: поскольку кардиомиоциты электрически связаны со своими соседями, то активность одного кардиомиоцита стабилизируется за счет его взаимодействия с соседними клетками. Для того, чтобы кардиомиоцит аберрантно деполяризовался, он должен генерировать ток, достаточный для деполяризации соседних клеток. Таким образом, небольшая доля кардиомиоцитов, устойчивых к аберрантной активности, может стабилизировать сеть клеток.

Была проведена оценка влияния MYBPC3 на высвобождение Ca^{2+} iPSC-СМ, полученными от пациентов с человеческой CPVT. Экспрессия MYBPC3 снижала частоту искр Ca^{2+} в CPVT iPSC-СМ, стимулированных изопротеренолом, бета-адренергическим агентом (фиг. 3D). Это демонстрирует эффективность трансдукции в клетки человека, а также опыта работы с культурой человеческих iPSC-СМ и характеристику высвобождения Ca^{2+} в этих клетках.

Проведение экспериментов по оценке доза-ответ с терапевтическим вектором-кандидатом без репортерного гена может затруднить оценку эффективности трансдукции. Тем не менее, этот параметр является ключевым для масштабирования дозирования между видами. Для преодоления этой трудности, в лаборатории были разработаны методы гибридизации РНК *in situ*. Так, например, для отдельного проекта с использованием AAV-TAZ для лечения мышинной модели синдрома Барта, гибридизация РНК *in situ* с помощью RNAscope была проведена для оценки доли трансдуцированных кардиомиоцитов. Такая же технология применяется здесь для измерения эффективности трансдукции без использования репортерного гена, встроенного в терапевтический вектор-кандидат.

Текущий стандарт лечения оказался эффективным для снижения риска остановки сердца и летального исхода у пациентов с CPVT. Однако, такая защита является неполной, и угроза остановки сердца и смерти по-прежнему сохраняется. Неполная защита от текущего SOC связана с (1) недопустимыми побочными эффектами

современного лечения, которые приводят к несоблюдению режима лечения; и (2) неспособностью воздействовать на первопричину CPVT, дисфункцию RYR2. Ограничение физической нагрузки, прием бета-блокаторов и симпатическая денервация сердца предназначены для минимизации проаритмических эффектов бета-адренергических сигналов, которые вызывают аритмию у пациентов с CPVT. Однако, недавнее ретроспективное исследование показало, что приблизительно одна пятая сердечных приступов при CPVT не были спровоцированы идентифицируемым возбуждающим стимулом⁵, что позволяет предположить, что удаление адренергических сигналов само по себе не может быть полностью защитным. Неполная защита многих пациентов посредством ограничения физических упражнений, приема бета-блокаторов^{5,14} и даже хирургической симпатической денервации указывает на то, что только одного воздействия на этот сигнальный путь недостаточно¹⁸. Аналогичным образом, флекаинид не обеспечивает полного защитного действия, то есть, при тестировании с острым токсическим воздействием, у 24% пациентов не было ответа, а при краткосрочном наблюдении, у 38% пациентов по-прежнему наблюдались значительные эффекты во время приема флекаинида¹⁷.

В настоящем описании было показано, что AAV-CTDP улучшал результаты, что позволило решить обе эти проблемы с помощью текущего стандарта лечения. RYR2 и MYBPC3 являются специфическими белками для сердца, и AAV будет селективно регулировать экспрессию в сердце. Поэтому ожидаются минимальные эффекты за пределами кардиомиоцитов. CTDP напрямую взаимодействует с RYR2 и снижает спонтанное высвобождение Ca^{2+} через мутантные каналы RYR2. Этот механизм действия на пораженный канал является более прямым, чем существующие стратегии бета-блокаторов или флекаинидов. Важно отметить, что эти стратегии, вероятно, будут дополнять друг друга, а поэтому можно предусмотреть многоуровневую стратегию, обеспечивающую максимальную защиту при минимальных побочных эффектах. Так, например, введение AAV-CTDP может напрямую снижать аберрантную активность RYR2. Дополнительную защиту можно обеспечить с использованием бета-блокатора, возможно, в более низких дозах, которые легче переносятся, или флекаинида. Если бы терапия была высокоэффективной, то некоторые пациенты могли бы вернуться к определенному уровню физической активности, ориентируясь на носимые пульсометры.

Таким образом, описанный здесь AAV-CTDP может заменить текущий стандарт лечения и может оказаться достаточным в качестве монотерапии. По меньшей мере AAV-CTDP может действовать синергически с текущими стандартами лечения и обеспечивать более низкий уровень бета-блокаторов и менее строгое ограничение физических нагрузок, а поэтому пациенты могут быть лучше защищены от риска внезапной смерти при одновременном снижении побочных эффектов и, таким образом, они будут лучше соблюдать режим лечения.

Пример 2

Затем была оптимизирована конструкция терапевтического вектора-кандидата. Эти

эксперименты по оптимизации проводили на CM iPSC-CM у взрослого человека и у мыши с CPVT (RYR2-R176Q/+ и RYR2-R4650I/+). В данном случае следует учитывать два параметра.

Первым параметром, который следует учитывать, является пептид, ингибирующий RYR2. Предварительные данные свидетельствуют о том, что С-конец MYBPC3 эффективно снижает аберрантную активность RYR2, содержащего мутацию CPVT. Были сконструированы AAV, экспрессирующие различные С-концевые пептиды (C6-C10, C6-C8, C8-10, C9-C10, C10, C6-C9, C7-C9, C8-C9, C9). Первоначальные данные *in vitro* показали, что пептиды, содержащие домен C6-C8 и C6-C9, а также домен C10, связываются в том же субклеточном сайте, что и RYR2 (фиг. 2A-2F). Пептидные фрагменты, содержащие домены C6, C7, C8, C9 и/или C10, были дополнительно протестированы на их способность снижать VT у мышей RYR2^{S404R/WT}. Данные показали, что C6-C8 и C6-C10 наиболее эффективно снижали VT (фиг. 5B-5C) и не нарушали сокращения сердца (фиг. 5A-5C). Также было показано, что фрагмент C6-C10 снижает СТ, на что указывала ЭКГ (фиг. 5C), и значительно снижает аномальный уровень кальция (фиг. 5D-5E).

Картирование минимального эффективного фрагмента MYBPC3

Фрагменты MYBPC3, которые взаимодействуют с RYR2, идентифицировали с использованием биомолекулярного флуоресцентного анализа на комплементацию (BiFC), как показано на фиг. 6. В анализе BiFC, каждый из фрагментов MYBPC3 и RYR2 был слит с половиной флуоресцентного белка Venus. Если данный фрагмент MYBPC3 взаимодействует с RYR2, то половинки Venus сближаются, и идентифицируется флуоресцентный сигнал. Фрагменты MYBPC3 были основаны на известных доменных структурах (Фиг. 9A) и представлены в Таблице 2. Взаимодействие PLN-Serca2 использовали в качестве позитивного контроля, а взаимодействие Serca-RYR2 использовали в качестве негативного контроля взаимодействия в BiFC (Фиг. 7-8).

Таблица 2: Белки и белковые фрагменты, используемые в анализе BiFC.

Белок 1: MYBPC3 с усечениями (в положениях АК)	Белок 2: RyR2 с усечением	Позитивны й контроль	Позитивны й контроль	Негативны й контроль	Негативны й контроль
C6C10 (771-1274)	mRyR2 1-906	PLN	Serca2	Юнктин	Serca2
C6C10 (871-1274)					
C6C10 (771-870, 971-1274)					

C6C10 (771-970, 1071-1274)					
C6C10 (771- 1070, 1171- 1274)					
C6C10 (771- 1170)					
C6C10 (971- 1274)					
C6C10 (1071- 1274)					
C6C10 (1171- 1274)					
C6C10 (771- 1070)					
C6C10 (771- 970)					
C6C10 (771- 870)					
Источник кДНК	ПЦР	Синтез	Мышь	Крыса	Мышь
Аннотация	Расщепление FP до C- конца	Расщепление FP до N- конца	Расщепление FP до N- конца	Расщепление FP до N- конца	Расщепление FP до N- конца

Результаты анализа BiFC показали, что области C7 и C8 MYBPC3 вносят основной вклад во взаимодействие между MYBPC3 и RYR2. Различные фрагменты MYBPC3 тестировали на связывание с RYR2. Результаты для C9-C10, C10, C6-C10, C7-C10 и C8-C10 убедительно свидетельствовали о том, что обе области C7 и C8 вносят свой вклад в связывание (фиг. 9C-9D). Затем области C6-C8 MYBPC3 тестировали на связывание с RYR2, и было обнаружено, что фрагмент C6 сам по себе не связывается с RYR2, но фрагменты C6-C7 и C6-C8 действительно связываются с RYR2 (Фиг. 9E). Дальнейшие эксперименты показали, что C7-C8 являются достаточными для связывания RYR2, и что фрагменты MYBPC3, в которых отсутствуют C7 или C8, могут связываться с RYR2, хотя и с меньшей аффинностью (фиг. 9F). Флуоресцентные изображения на фиг. 9A-9F были количественно определены на фиг. 11 и дополнительно продемонстрировали, что фрагменты, содержащие C7 и/или C8, связываются с RYR2 в отличие от фрагментов, не

содержащих C7 и C8. Дополнительные эксперименты показали, что взаимодействие между MYBPC3 и RYR2 происходит преимущественно посредством фрагмента C7 (фиг. 13A-13B). Эффективность связывания каждого MYBPC3 с RYR2 представлена графически на фиг. 12 с увеличивающимся числом «+++», указывающим на более высокую аффинность взаимодействия. Также было показано, что невзаимодействующие домены MYBPC3 экспрессируются совместно с RYR2 и надежно экспрессируются, за исключением технического сбоя экспрессии по причине низкого сигнала Venus (фиг. 10).

Локализация AAV-экспрессируемых фрагментов MYBPC3 в кардиомиоцитах

Установленная локализация MYBPC3 в кардиомиоцитах представляет собой А-полосу саркомеров. Однако, RYR2 расположен на стыках SR/дн, которые близки к Z-линиям саркомера. Были проведены эксперименты, чтобы определить, локализуются ли фрагменты MYBPC3 вблизи Z-линии и следовательно, в той же области, что и RYR2. Для этого была получена конструкция MYBPC3 с меткой HA на N-конце и меткой Muc на C-конце (фиг. 14A). Эта конструкция доставлялась с помощью AAV в кардиомиоциты. Было замечено, что различные кардиомиоциты в одном и том же поле зрения имели разные картины окрашивания белка HA-MYBPC3-Muc. Некоторые клетки имели паттерны окрашивания Z-линии, тогда как другие клетки имели паттерны окрашивания А-полосы (фиг. 14B). Дальнейший анализ показал, что фрагменты, содержащие HA, в основном связаны с А-полосами, тогда как фрагменты, содержащие Muc, в основном связаны с Z-линиями (фиг. 14C-14E). Это позволяет предположить, что MYBPC3 расщеплялся после введения в клетки.

Чтобы проверить это, лизаты кардиомиоцитов, выделенные из сердец дикого типа, дикого типа+HA-MYBPC3-MUC и сердец с нокаутом MYBPC3, были зондированы с использованием антитела против HA или C10 (моноклонального антитела, которое распознает самый дальний C-концевой домен MYBPC3) (Фиг. 15). Образцы с нокаутом показали, что эти антитела не распознают другие белки в лизатах. Антитело против C10 распознает полноразмерный белок (показано стрелкой) и менее крупный белок (показано острием стрелки), тогда как антитело против HA распознает только полноразмерный белок. Менее крупный белок присутствует как у животных дикого типа, так и у животных дикого типа+HA-MYBPC3-MUC, что позволяет предположить, что фракция как экзогенного, так и эндогенного MYBPC3 расщепляется внутри с образованием менее крупного белка, который включает свой C-концевой домен.

Чтобы определить, локализован ли фрагмент C7-C8 в структуре Z-линии в кардиомиоцитах *in vivo*, мышей обрабатывали AAV-cTnT-HA-C7C8-P2A-GFP (SEQ ID NO: 78). Срезы сердца окрашивали HA и ACTN2 (маркером Z-линии). Конфокальные изображения и интенсивность сигнала вдоль линии, параллельной длинной оси кардиомиоцитов, показали, что окрашивание HA имеет полосатую структуру, которая локализуется совместно с Z-линиями, что указывает на то, что фрагмент C7-C8 локализуется в том же участке, что и белок RYR2 *in vivo* (фиг. 16A-16B).

Ответ человеческих CPVT iPSC-СМ на сверхэкспрессию MYBPC3

Кроме того, было продемонстрировано, что фрагмент C6-C10 MYBC3 подавляет аномальное высвобождение кальция в iPSC-СМ человека с CPVT, вызванной мутацией RYR2-S404 (фиг. 17). Клетки нагружали чувствительным к Ca^{2+} красителем и подвергали электрической стимуляции с частотой 1 Гц. Затем определяли количество аномальных событий высвобождения Ca^{2+} за 20 секунд. MYBC3 подавлял аномальные события высвобождения Ca^{2+} в мутантных клетках CPVT.

Пример 3

RYR2 представляет собой тетрамер с кластеризацией более высокого порядка, который играет важную роль в нормальном Ca^{2+} -индуцированном высвобождении Ca^{2+} . Эта структурная организация предполагает возможность того, что мультимеризация взаимодействующего белка, происходящего от MYBC3, может повысить активность или эффективность. С использованием минимальной области, необходимой для антиаритмического действия *in vivo*, идентифицированного выше (например, C7-C8 или C7), были получены конкатемеры, в которых 2 или 3 копии разделены гибким линкером. Эффективность этих конструкций сравнивали с помощью анализов *in vitro* и *in vivo*. Влияние на сердечную функцию также исследовали с помощью эхокардиографии. Оптимизированная терапевтическая конструкция называется пептидом, происходящим от С-конца, «CTDP». Вторым параметром, который необходимо учитывать при оптимизации вектора-кандидата в терапевтических целях, является промотор, используемый для регуляции экспрессии кардиомиоцитов. Промоторы и энхансеры тестировали для выявления комбинации с максимальным уровнем экспрессии и селективностью в отношении кардиомиоцитов. Тщательный параллельный репортерный анализ был ранее разработан для параллельного тестирования тысяч энхансеров-кандидатов³⁴, и этот анализ в настоящее время используется для поиска наиболее мощных и специфичных для сердца энхансеров и промоторов для регуляции экспрессии из AAV.

Эти эксперименты проводили с капсидом AAV9, поскольку он зарекомендовал себя как эффективный вектор для генотерапии у мышей и ранее использовался в продукте для человека, одобренном FDA.

Затем оценивали терапевтический механизм. Считается, что С-концевая область MYBC3 взаимодействует с RYR2 и снижает диастолический поток Ca^{2+} . Затем было оценено влияние CTDP на диастолический поток Ca^{2+} RYR2WT и RYR2R176Q/+. RYR2-R176Q/+ и однопаметных мышей обрабатывали контрольным AAV (AAV-GFP) или AAV-GFP-CTDP. 6-недельные кардиомиоциты выделяли и оценивали диастолическую утечку Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в соответствии с установленным протоколом³³.

Чтобы дополнительно проверить, взаимодействует ли MYBC3 напрямую с RYR2, была использована гетерологичная система экспрессии и плоские липидные бислои. Экспрессионную плазмиду RYR2 дикого типа или RYR2R176Q трансфицировали в клетки HEK293 и выделяли везикулы эндоплазматического ретикулума. Эти везикулы использовали для посева плоского липидного бислоя. Ток Ca^{2+} через бислой оценивали после обработки возрастающей концентрацией рекомбинантного CTDP. CTDP

нормализует высвобождение Ca^{2+} с помощью RYR2R176Q.

Затем проводили исследования доза-ответ и токсичности у мышей с моделью CPVT. С использованием оптимизированного терапевтического кандидата, эксперименты по оценке доза-ответ проводили на мышах с CPVT для определения минимального процента кардиомиоцитов, которые необходимо трансдуцировать для подавления аритмии. В предварительных экспериментах определяли дозы и проводили исследования биораспределения с помощью AAV-CTDP. 4-недельным мышам внутривенно вводили AAV-CTDP или контроль (AAV-GFP). Через 8 недель, мышей подвергали эвтаназии и собирали ткани (сердца, легких, селезенки, печени, почки, яичек/яичника, скелетных мышц и головного мозга) для гистологических и молекулярных исследований. Криспрезы анализировали на экспрессию GFP. Образцы сердца анализировали посредством гибридизации на устройстве RNAscope in situ для непосредственного определения доли кардиомиоцитов, трансдуцированных AAV-CTDP. Молекулярные исследования позволяют определять уровень экспрессии РНК GFP или CTDP и количество копий вирусного генома на геном хозяина.

После определения доз вируса, обеспечивающих 10%, 30% и 50% трансдукцию кардиомиоцитов, были проведены исследования по оценке зависимости доза-ответ. Были использованы две различные мыши-модели с CPVT: RYR2-R176Q/+ и RYR2-R4650I/+. Эти мутации CPVT наблюдались в различных областях «горячих точек» мутации на противоположных концах белка. Использование обоих генотипов помогло сделать вывод, что лечение является эффективным против множества различных мутаций RYR2, вызывающих CPVT. Были изучены как модели CPVT, так и одноплетные контрольные мыши. Мышей в возрасте 4 недель обрабатывали этими тремя дозами AAV-CTDP или AAV-GFP в дозе, трансдуцирующей 50% кардиомиоцитов. Через 4 недели, мышам проводили эхокардиографию, а затем осуществляли электрофизиологическое исследование. Электрофизиологическое исследование включает введение октаполярного катетера для стимуляции/записи через правую сонную артерию в правый желудочек. Мышей обрабатывали посредством адренергической стимуляции (изопроterenолом плюс адреналином) и программируемой стимуляции желудочков, как было недавно описано в литературе²¹. После электрофизиологического исследования, мышей подвергали эвтаназии, а ткани сохраняли для гистологического и молекулярного анализа. Эти исследования проводили без учета генотипа и группы обработки. В каждой группе было 10 животных, 3 генотипа и 3 дозы плюс одна доза контрольного вектора. Для этого исследования потребовалось дозирование и электрофизиологическое исследование 120 мышей.

Затем проводили тест на эффективность у кроликов с моделью CPVT. Физиология сердца мыши значительно отличается от человеческой. Так, например, частота сердечных сокращений у мыши в 10 раз выше, чем у человека, а масса сердца в 2000 раз меньше. И напротив, физиология сердца кролика больше похожа на человеческую, то есть, частота сердечных сокращений кролика приблизительно в 2 раза выше, чем у человека, а масса

приблизительно в 10 раз ниже. Частота и размер сердечных сокращений имеют важное значение для экспрессии сердечных ионных каналов и для восприимчивости к аритмии. Более тесное соответствие между электрофизиологией сердца кролика и человека указывает на то, что подтверждение эффективности и безопасности у кролика-модели значительно снизит риск этой терапевтической стратегии. Кролик-модель является дорогостоящим как с точки зрения разведения и содержания кроликов, так и с точки зрения продуцирования достаточного количества AAV. Поэтому исследования по определению начальной дозы проводят на мышах-моделях, как было уже описано, а затем проверяют на кроликах-моделях.

Были выращены кролики с моделью CPVT (R4650I/+). Контрольных кроликов и кроликов с CPVT сравнивали по аритмическому ответу на стимуляцию катехоламином или на запрограммированную стимуляцию желудочков.

В первоначальных исследованиях по поиску дозы и биораспределению с использованием AAV-GFP было протестировано несколько доз терапевтического вектора и была оценена трансдукция в ткани сердца и другие ткани, как описано выше в двух экспериментах, проводимых на мышах. Молодым кроликам (в возрасте 8 недель) внутривенно вводили AAV-GFP. Через четыре недели, трансдукцию и экспрессию оценивали в сердце, в легких, в селезенке, в печени, в почках, в яичках/яичниках, в скелетных мышцах и в головном мозге. Кроликов обрабатывали AAV-CTDP в сравнимой дозе для подтверждения эквивалентной эффективности сердечной трансдукции с использованием гибридизации на устройстве RNAscope in situ.

Кроликов с CPVT и одноплетных контрольных кроликов обрабатывали дозой вируса, которая трансдуцирует кардиомиоциты до уровня, который оказался эффективным у мышей, как описано в эксперименте 2. Третью группу кроликов с CPVT не обрабатывали. Через четыре недели после обработки, кроликам проводили эхокардиографию, а затем осуществляли электрофизиологическое исследование. Электрофизиологическое исследование состоит из поверхностной ЭКГ и внутрисердечной записи во время адренергического стресса (изопротеренолом плюс эпинефрином) и запрограммированной стимуляции желудочков. Всего в каждой группе было по 10 кроликов в трех группах, то есть, всего 30 кроликов.

Затем была оценена эффективность человеческих iPSC-CM для ряда генотипов CPVT. AAV-CTDP на iPSC-CM тестировали у пациентов с несколькими различными генотипами CPVT, которые были картированы в каждой из 4 областей «горячей точки» мутации CPVT. Капсид AAV2 может быть использован для трансфекции культивируемых клеток. Эффективность терапевтического кандидата оценивали по генотипам с использованием частоты искр Ca^{2+} в качестве первичного показателя.

Цитируемая литература

1. Venetucci L, Denegri M, Napolitano C, Priori SG. Inherited calcium channelopathies in the pathophysiology of arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:561-575.
2. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational

analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1380-1384.

3. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, Hathaway J, Vinocur JM, Etheridge SP, Potts JE, Maginot KR, Salerno JC, Cohen MI, Others. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Ep Europace.* 2017;20:541-547.

4. Priori SG, Chen SRW. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} handling and arrhythmogenesis. *Circ Res.* 2011;108:871-883.

5. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, Cohen M, Hamilton RM, Pflaumer A, Kanter RJ, Potts JE, LaPage MJ, Collins KK, Gebauer RA, Temple JD, Batra AS, Erickson C, Miszczak-Knecht M, Kubu\us P, Bar-Cohen Y, Kantoch M, Thomas VC, Hessling G, Anderson C, Young M-LL, Cabrera Ortega M, Lau YR, Johnsrude CL, Fournier A, Kannankeril PJ, Sanatani S. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:633-642.

6. Liu MB, de Lange E, Garfinkel A, Weiss JN, Qu Z. Delayed afterdepolarizations generate both triggers and a vulnerable substrate promoting reentry in cardiac tissue. *Heart Rhythm.* 2015;12:2115-2124.

7. Park S-J, Zhang D, Qi Y, Li Y, Lee KY, Bezzerides VJ, Yang P, Xia S, Kim SL, Liu X, Lu F, Pasqualini FS, Campbell PH, Geva J, Roberts AE, Kleber AG, Abrams DJ, Pu WT, Parker KK. Insights Into the Pathogenesis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia From Engineered Human Heart Tissue. *Circulation.* 2019;140:390-404.

8. Dobrev D, Wehrens XHT. Role of RyR2 phosphorylation in heart failure and arrhythmias: Controversies around ryanodine receptor phosphorylation in cardiac disease. *Circ Res.* 2014;114:1311-9; discussion 1319.

9. Miyake CY, Webster G, Czosek RJ, Kantoch MJ, Dubin AM, Avasarala K, Atallah J. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:579-587.

10. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, Bos JM, Schwartz PJ, Perry F, Ackerman MJ, Laksman ZWM, Kaul P, Lieve KVV, Atallah J, Krahn AD, Sanatani S. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2018;15:1791-1799.

11. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials [Internet]. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports.* 2002;12:60-61. Available from: http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0838.2002.120111_3.x

12. Garnvik LE, Malmo V, Janszky I, Ellekjær H, Wisløff U, Loennechen JP, Nes BM. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cardiovascular outcomes in individuals with

atrial fibrillation: the HUNT study. *Eur Heart J* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa032>

13. Pedisic Z, Shrestha N, Kovalchik S, Stamatakis E, Liangruenrom N, Grgic J, Titze S, Biddle SJH, Bauman AE, Oja P. Is running associated with a lower risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and is the more the better? A systematic review and meta-analysis [Internet]. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;bjsports-2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-100493>

14. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff J-MM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119:2426-2434.

15. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, Priori SG, Kertesz NJ, Ro PS, Batra AS, Kaufman ES, Fairbrother DL, Saarel EV, Etheridge SP, Kanter RJ, Carboni MP, Dzurik MV, Fountain D, Chen H, Ely EW, Roden DM, Knollmann BC. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:759-766.

16. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-788.

17. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahm AD, Viskin S, Leenhardt A, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborderie J, Ha"issaguerre M, Knollmann BC, Wilde AAM. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2244-2254.

18. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, Crotti L, Davis AM, Eldar M, Kharlap M, Khoury A, Krahm AD, Leenhardt A, Moir CR, Otero A, Olde Nordkamp L, Paul T, Rosés I, Noguera F, Shkolnikova M, Till J, Wilde AAM, Ackerman MJ, Schwartz PJ. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015731>

19. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguera F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahm AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz309>

20. Connell P, Word TA, Wehrens XHT. Targeting pathological leak of ryanodine

receptors: preclinical progress and the potential impact on treatments for cardiac arrhythmias and heart failure. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24:25-36.

21. Bezzerides VJ, Caballero A, Wang S, Ai Y, Hyland RJ, Lu F, Heims-Waldron DA, Chambers KD, Zhang D, Abrams DJ, Pu WT. Gene Therapy for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia by Inhibition of Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Kinase II. *Circulation*. 2019;140:405-419.

22. Stanczyk PJ, Seidel M, White J, Viero C, George CH, Zissimopoulos S, Lai FA. Association of cardiac myosin-binding protein-C with the ryanodine receptor channel - putative retrograde regulation? *J Cell Sci* [Internet]. 2018;131. Available from: <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.210443>

23. Chelu MG, Sarma S, Sood S, Wang S, van Oort RJ, Skapura DG, Li N, Santonastasi M, Müller FU, Schmitz W, Schotten U, Anderson ME, Valderrábano M, Dobrev D, Wehrens XHT. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak promotes atrial fibrillation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119:1940-1951.

24. Chelu MG, Sarma S, Sood S, Wang S, van Oort RJ, Skapura DG, Li N, Santonastasi M, Müller FU, Schmitz W, Schotten U, Anderson ME, Valderrábano M, Dobrev D, Wehrens XHT. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak promotes atrial fibrillation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119:1940.

25. Denegri M, Bongianino R, Lodola F, Boncompagni S, De Giusti VC, Avelino-Cruz JE, Liu N, Persampieri S, Curcio A, Esposito F, Pietrangelo L, Marty I, Villani L, Moyaho A, Baiardi P, Auricchio A, Protasi F, Napolitano C, Priori SG. Single delivery of an adeno-associated viral construct to transfer the CASQ2 gene to knock-in mice affected by catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is able to cure the disease from birth to advanced age. *Circulation*. 2014;129:2673-2681.

26. Pellicena P, Schulman H. CaMKII inhibitors: from research tools to therapeutic agents. *Front Pharmacol*. 2014;5:21.

27. Dadi PK, Vierra NC, Ustione A, Piston DW, Colbran RJ, Jacobson DA. Inhibition of pancreatic β -cell Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II reduces glucose-stimulated calcium influx and insulin secretion, impairing glucose tolerance. *J Biol Chem*. 2014;289:12435-12445.

28. Illario M, Monaco S, Cavallo AL, Esposito I, Formisano P, D'Andrea L, Cipolletta E, Trimarco B, Fenzi G, Rossi G, Vitale M. Calcium-calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) mediates insulin-stimulated proliferation and glucose uptake. *Cell Signal*. 2009;21:786-792.

29. Ozcan L, Cristina de Souza J, Harari AA, Backs J, Olson EN, Tabas I. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in obesity mediates suppression of hepatic insulin signaling. *Cell Metab*. 2013;18:803-815.

30. Pan X, Philippen L, Lahiri SK, Lee C, Park SH, Word TA, Li N, Jarrett KE, Gupta R, Reynolds JO, Lin J, Bao G, Lagor WR, Wehrens XHT. In vivo Ryr2 Editing Corrects Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Res*. 2018;123:953-963.

31. Bongianino R, Denegri M, Mazzanti A, Lodola F, Vollero A, Boncompagni S,

Fasciano S, Rizzo G, Mangione D, Barbaro S, Di Fonso A, Napolitano C, Auricchio A, Protasi F, Priori SG. Allele Specific Silencing of Mutant mRNA Rescues Ultrastructural and Arrhythmic Phenotype in Mice Carriers of the R4496C Mutation in the Ryanodine Receptor Gene (RYR2). *Circ Res* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310882>

32. Liu B, Walton SD, Ho H-T, Belevych AE, Tikunova SB, Bonilla I, Shettigar V, Knollmann BC, Priori SG, Volpe P, Radwański PB, Davis JP, Györke S. Gene Transfer of Engineered Calmodulin Alleviates Ventricular Arrhythmias in a Calsequestrin-Associated Mouse Model of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018;7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.008155>

33. Shannon TR, Ginsburg KS, Bers DM. Quantitative assessment of the SR Ca^{2+} leak-load relationship. *Circ Res*. 2002;91:594-600.

34. Akerberg BN, Gu F, VanDusen NJ, Zhang X, Dong R, Li K, Zhang B, Zhou B, Sethi I, Ma Q, Wasson L, Wen T, Liu J, Dong K, Conlon FL, Zhou J, Yuan G-C, Zhou P, Pu WT. A reference map of murine cardiac transcription factor chromatin occupancy identifies dynamic and conserved enhancers. *Nat Commun*. 2019;10:4907.

35. Ellsworth JL, O'Callaghan M, Rubin H, Seymour A. Low Seroprevalence of Neutralizing Antibodies Targeting Two Clade F AAV in Humans. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2018;29:60-67.

36. Boutin S, Monteilhet V, Veron P, Leborgne C, Benveniste O, Montus MF, Masurier C. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8 and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum Gene Ther*. 2010;21:704-712.

Эквиваленты и объем

Специалистам в данной области известно или они смогут установить посредством не более, чем рутинного экспериментирования, многие эквиваленты вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящей заявке. Объем настоящего раскрытия не ограничивается вышеприведенным описанием, и изложен в прилагаемой формуле изобретения.

Артикли, такие как «a», «an» и «the», могут относиться к существительным как в единственном, так и во множественном числе, если это не оговорено особо или не следует из контекста описания. Притязания или описания, которые включают союз «или» между двумя или более членами группы, удовлетворяют нужным требованиям, если присутствуют один, более одного или все члены группы, если это не оговорено особо или не следует из контекста описания. Раскрытие группы, которое включает союз «или» между двумя или более членами группы, обеспечивает варианты осуществления изобретения, в которых присутствует только один член группы, варианты осуществления изобретения, в которых присутствует более одного члена группы, и варианты осуществления изобретения, в которых все присутствуют все члены группы. Для краткости, эти варианты осуществления изобретения не были описаны здесь по отдельности, но следует отметить, что каждый из этих вариантов осуществления

изобретения представлен в описании и может быть конкретно заявлен или отклонен.

Следует отметить, что раскрытие настоящего изобретения охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, пунктов или описательных терминов из одного или более пунктов формулы изобретения или из одной или более соответствующих частей описания были введены в другие пункты формулы изобретения. Так, например, пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта формулы изобретения, может быть изменен для включения одного или более ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы изобретения, зависящем от того же базового пункта. Кроме того, если в пунктах формулы изобретения упоминается композиция, то следует отметить, что в этот пункт включены способы получения или применения композиции в соответствии с любым из способов получения или применения, раскрытых в настоящей заявке, или в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, если таковые пункты имеются, за исключением случаев, когда это оговорено особо, или если для специалиста в данной области не будет очевидно, что в данном случае будут возникнуть противоречия или несоответствия.

Если элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, то следует отметить, что также раскрывается каждая возможная подгруппа элементов и что любой элемент или подгруппа элементов могут быть удалены из этой группы. Также отмечается, что термин «содержащий» является неинклюзивным и допускает включение дополнительных элементов или стадий. Следует отметить, что, обычно, если вариант осуществления изобретения, продукт или способ упоминается как содержащий определенные элементы, функции или стадии, то в эти варианты осуществления изобретения входят также варианты, продукты или способы, которые состоят или по существу состоят из таких элементов, функций или стадий. Для краткости, эти варианты осуществления изобретения не были описаны здесь по отдельности, но следует отметить, что каждый из этих вариантов осуществления изобретения представлен в описании и может быть конкретно заявлен или отклонен.

Там, где указаны диапазоны, включены их конечные точки. Кроме того, следует отметить, что, если это не оговорено особо, или не следует иное из контекста и/или компетенции специалиста в данной области, то значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение в пределах указанных диапазонов в некоторых вариантах осуществления изобретения до десятых долей нижней границы диапазона, если из контекста явно не следует иное. Для краткости, значения в каждом диапазоне не были указаны здесь отдельно, но следует отметить, что здесь приводится каждое из этих значений, которое может быть конкретно заявлено или отклонено. Также следует отметить, что, если это не оговорено особо, или не следует из контекста и/или из компетенции специалиста в данной области, то значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любой поддиапазон в пределах данного диапазона, где конечные точки этого поддиапазона выражены с точностью до десятой доли единицы нижней границы

диапазона.

Там, где представлены веб-сайты, URL-адреса представлены в виде кодов, не входящих в систему обслуживания браузером, с периодами соответствующего веб-адреса в скобках. Фактические веб-адреса не содержат круглых скобок.

Кроме того, следует отметить, что любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть полностью исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Там, где указаны диапазоны, любое значение в пределах диапазона может быть полностью исключено из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Любой вариант осуществления изобретения, элемент, свойство, применение или аспект композиций и/или способов согласно изобретению могут быть исключены из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Для краткости, все варианты осуществления изобретения, в которых были исключены один или более элементов, признаков, целей или аспектов, точно здесь не указаны.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства, связанного с аномальной функцией рианодинового рецептора типа 2 (RYR2), где указанный способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3).

2. Способ лечения расстройства, связанного с аномальной функцией рианодинового рецептора типа 2 (RYR2), где указанный способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3).

3. Способ по п. 1 или 2, где аномальная функция RYR2 вызвана одной или более мутациями в RYR2.

4. Способ по п. 3, где мутация в RYR2 вызывает избыточное диастолическое высвобождение Ca^{2+} в кардиомиоцитах индивидуума.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

6. Способ по п. 5, где полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

7. Способ по любому из пп. 2-6, где нуклеотидная последовательность функционально связана с промотором.

8. Способ по любому из пп. 2-7, где нуклеиновая кислота представляет собой вектор.

9. Способ по п. 8, где вектор представляет собой экспрессионный вектор.

10. Способ по п. 9, где экспрессионный вектор представляет собой вирусный вектор.

11. Способ по п. 10, где вирусный вектор выбран из лентивирусного вектора, ретровирусного вектора или вектора рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV).

12. Способ по п. 11, где вирусный вектор представляет собой вектор rAAV, дополнительно содержащий два инвертированных концевых повтора (ITR) AAV, фланкирующих нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, и промотор.

13. Способ по п. 11, где вектор rAAV упакован в частицу rAAV.

14. Способ по п. 13, где частица rAAV дополнительно содержит капсидный белок.

15. Способ по п. 14, где капсидный белок относится к серотипу, выбранному из AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV6.2, AAV7, AAV8, AAV9, AAV.rh8, AAV.rh10, AAV.rh39, AAV.43, AAV2/2-66, AAV2/2-84 и AAV2/2-125 или их варианта.

16. Способ по п. 15, где капсидный белок относится к серотипу AAV9.

17. Способ по любому из пп. 11-16, где rAAV представляет собой аутокомплементарный AAV (scAAV).

18. Способ по любому из пп. 2-12, где нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид, оптимизирована по кодонам.

19. Способ по любому из пп. 2-6, где нуклеиновая кислота представляет собой матричную РНК (мРНК).

20. Способ по п. 19, где мРНК представляет собой модифицированную мРНК.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где полипептид или нуклеиновую кислоту доставляют в кардиомиоцит индивидуума.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где расстройство представляет собой аритмию.

23. Способ по п. 22, где аритмия является наследственной или приобретенной.

24. Способ по п. 23, где наследственная аритмия представляет собой катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию (CPVT).

25. Способ по п. 23, где приобретенная аритмия представляет собой желудочковую аритмию или наджелудочковую аритмию.

26. Способ по п. 25, где желудочковая аритмия представляет собой желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков или желудочковую экстрасистолию.

27. Способ по п. 25, где наджелудочковая аритмия представляет собой фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, предсердную тахикардию, предсердную экстрасистолию или пароксизмальную наджелудочковую тахикардию.

28. Способ по любому из пп. 1-21, где расстройство представляет собой сердечную недостаточность.

29. Способ по п. 25, где введение полипептида или нуклеиновой кислоты снижает избыточное диастолическое высвобождение Ca^{2+} в кардиомиоцитах индивидуума.

30. Способ по любому из пп. 1-29, где индивидуумом является человек.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где введение осуществляют путем инъекции.

32. Способ лечения аритмии, где указанный способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), где rAAV содержит капсидный белок серотипа AAV9 и нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, содержащий С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3).

33. Способ по п. 32, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

34. Способ по п. 32 или 33, где полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

35. Способ по п. 32, где полипептид состоит из любой аминокислотной последовательности из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

36. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус (rAAV), содержащий капсидный белок и нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид,

содержащий С-концевой домен белка С, связывающегося с сердечным миозином (MYBPC3).

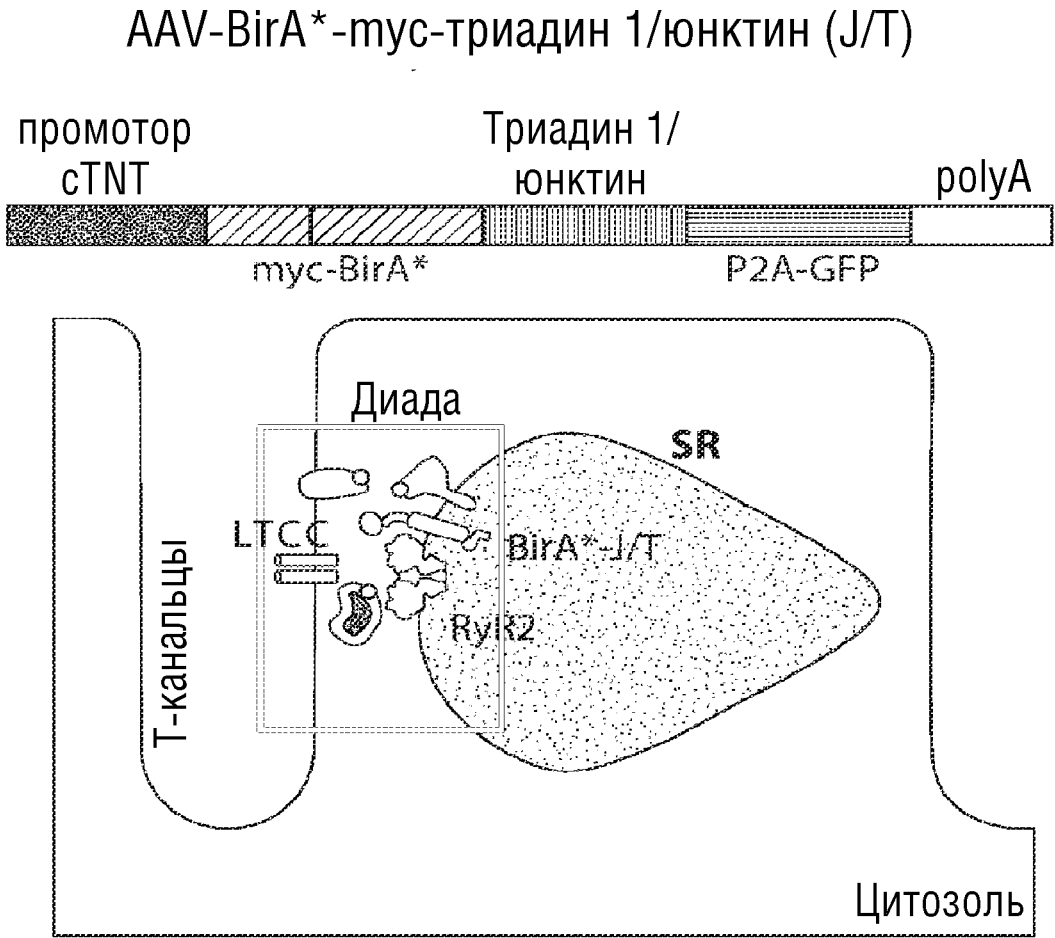
37. rAAV по п. 33, где полипептид содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

38. rAAV по п. 33, где полипептид состоит из аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 1-16 или 53-64.

39. Применение rAAV по п. 33 или 34 для лечения расстройства, связанного с аномальной функцией рианодинового рецептора типа 2 (RYR2).

По доверенности

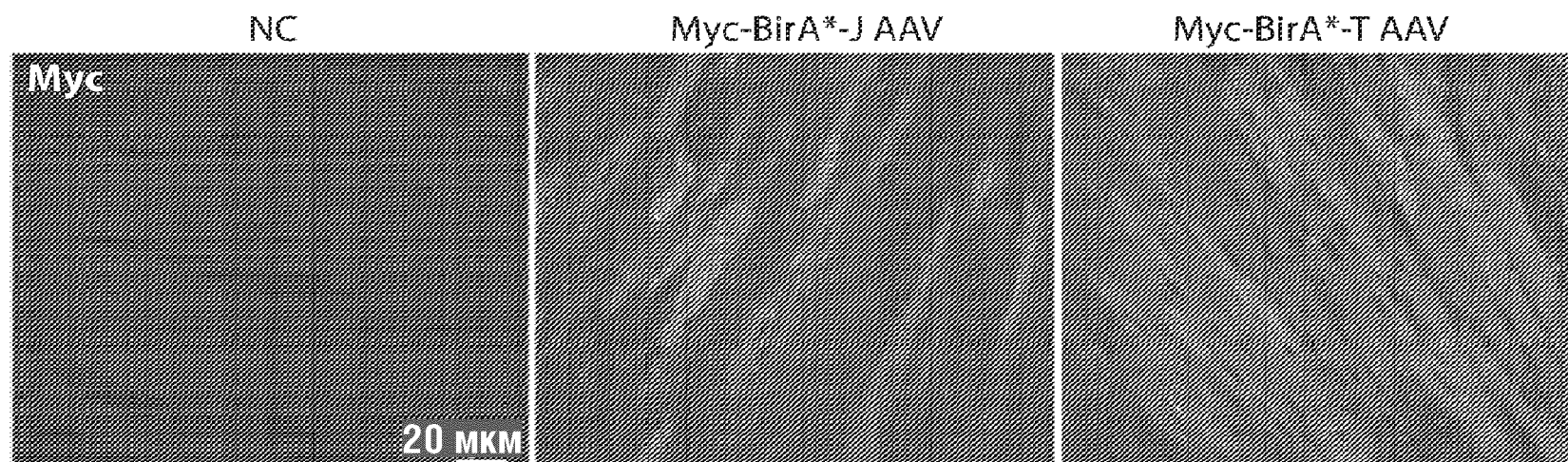
ФИГ.1А



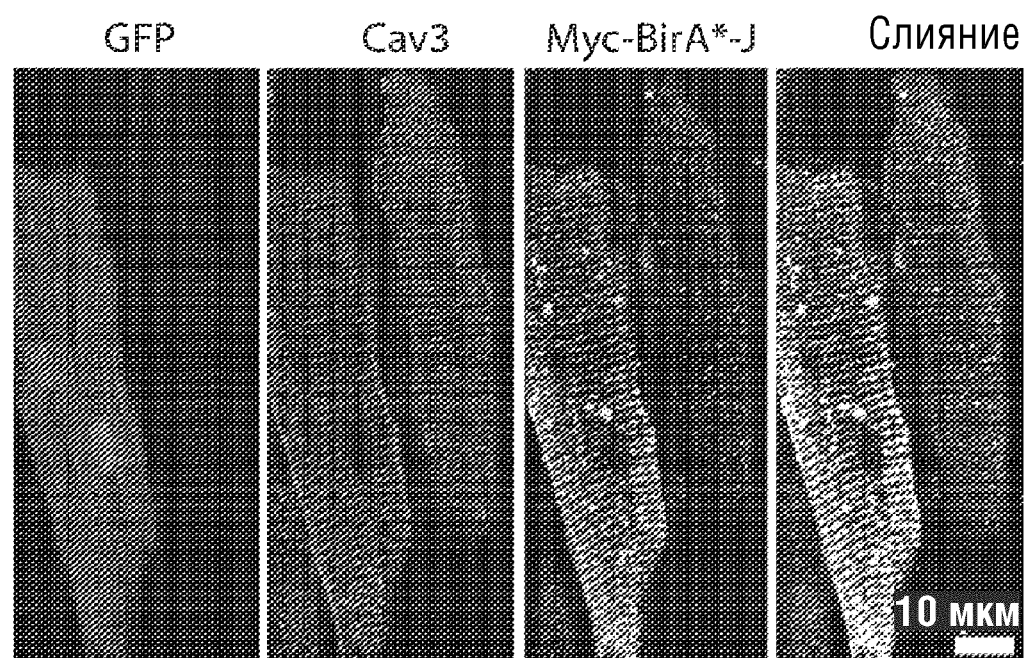
ФИГ.1В



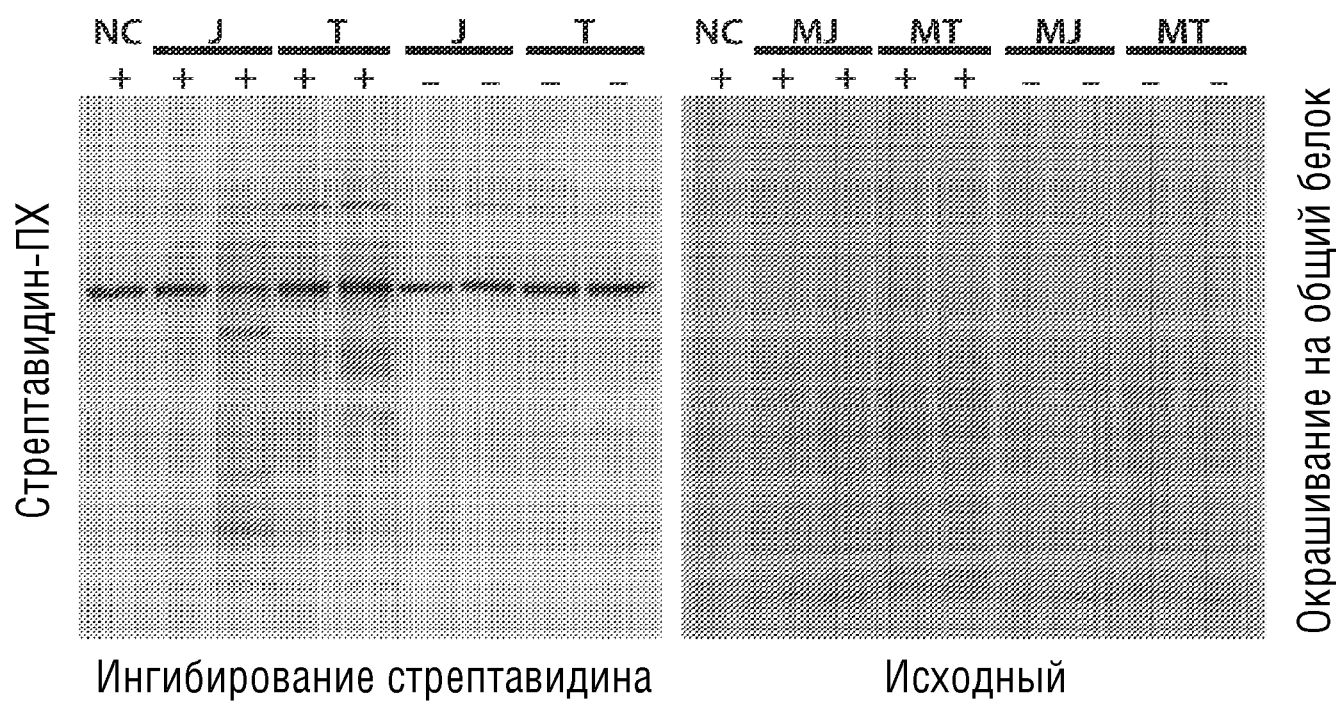
ФИГ.1С



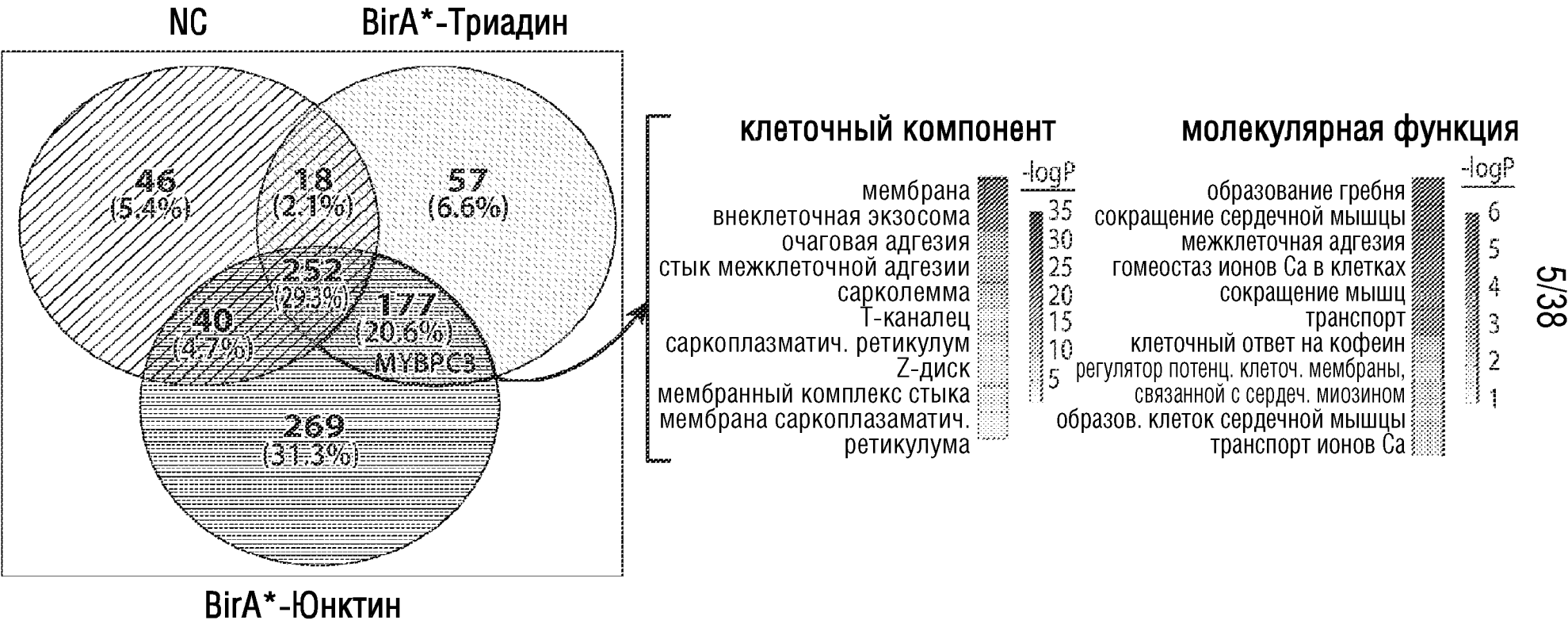
ФИГ.1D



ФИГ.1Е



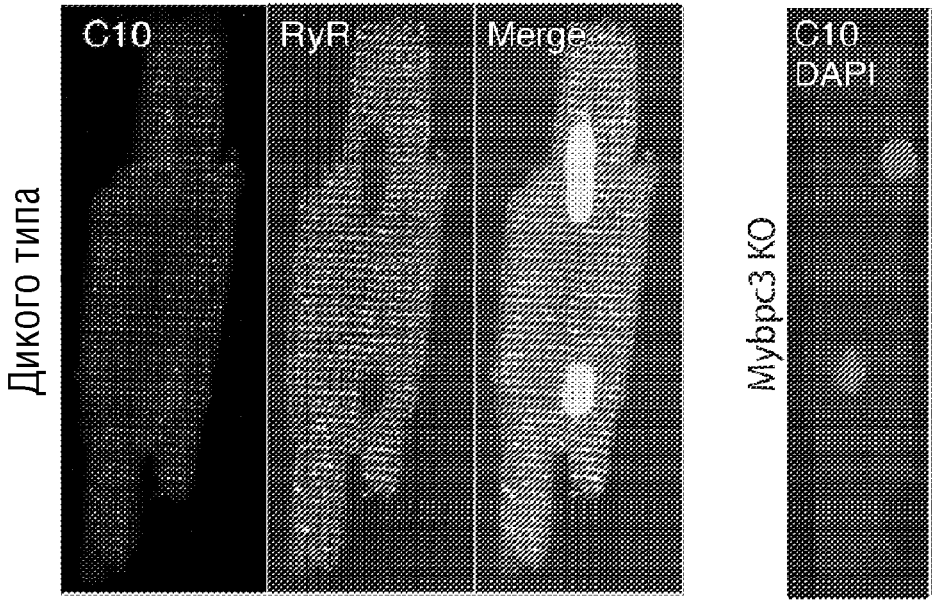
ФИГ.1F



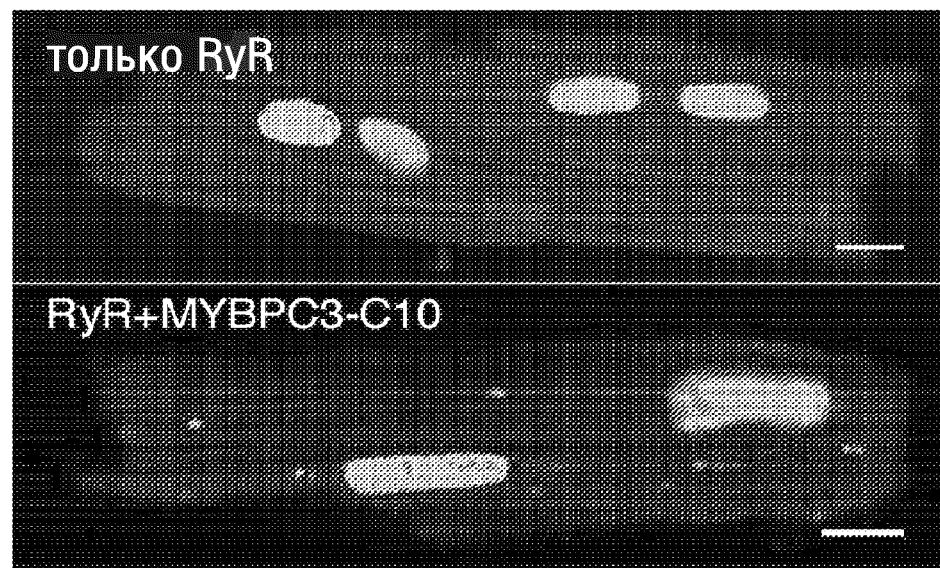
ФИГ.2А



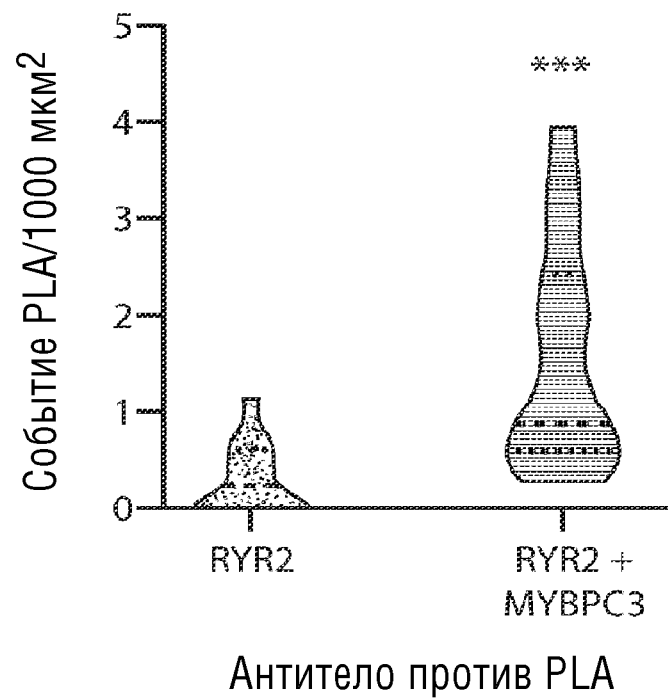
ФИГ.2В



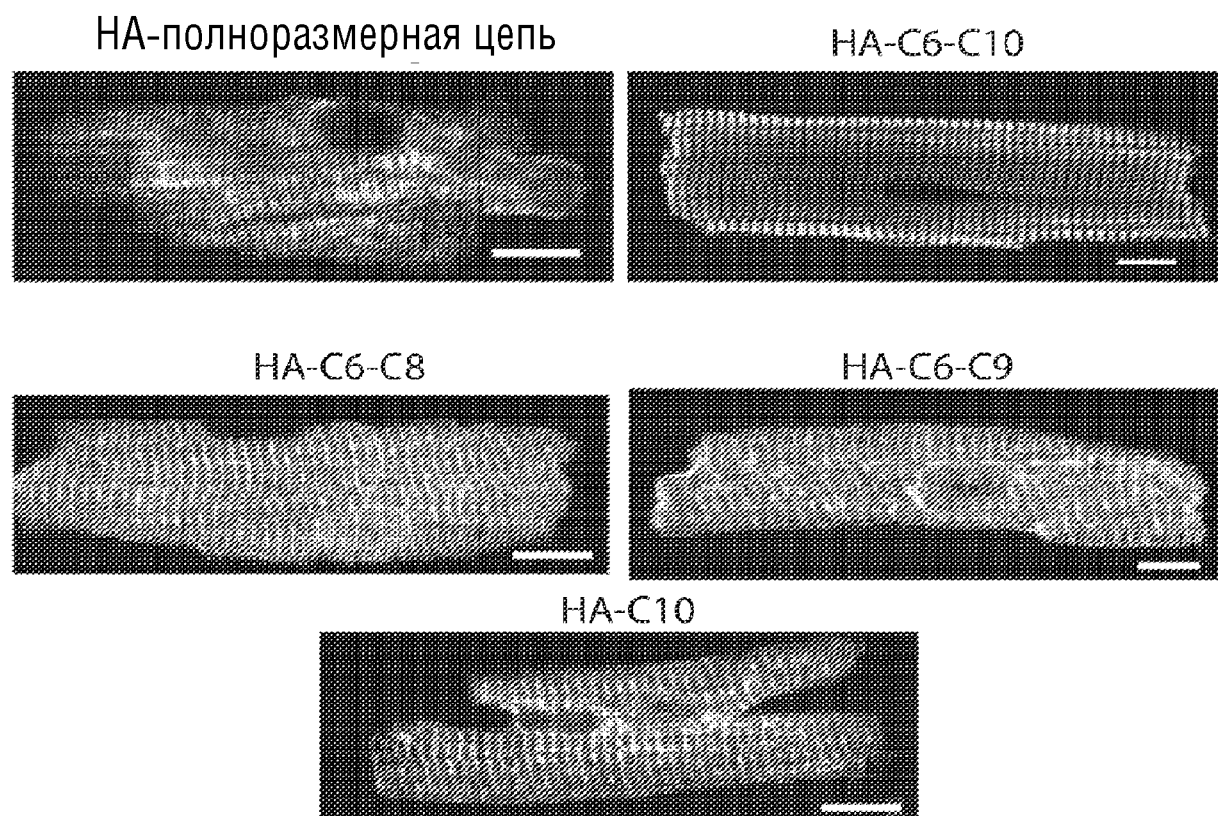
ФИГ.2С



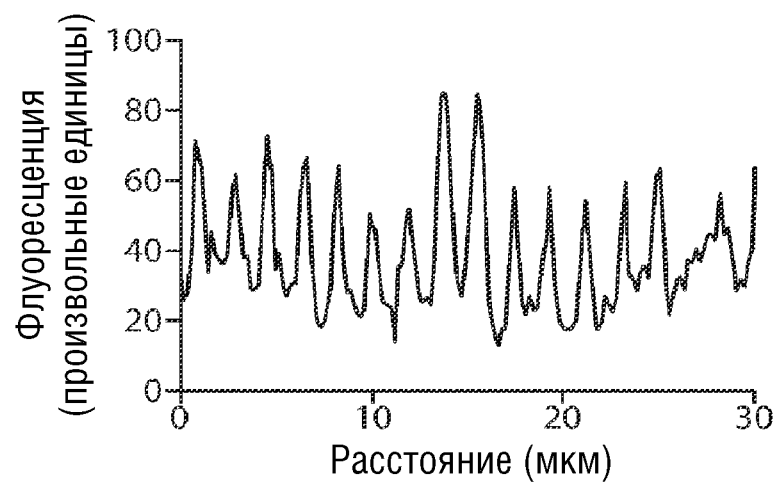
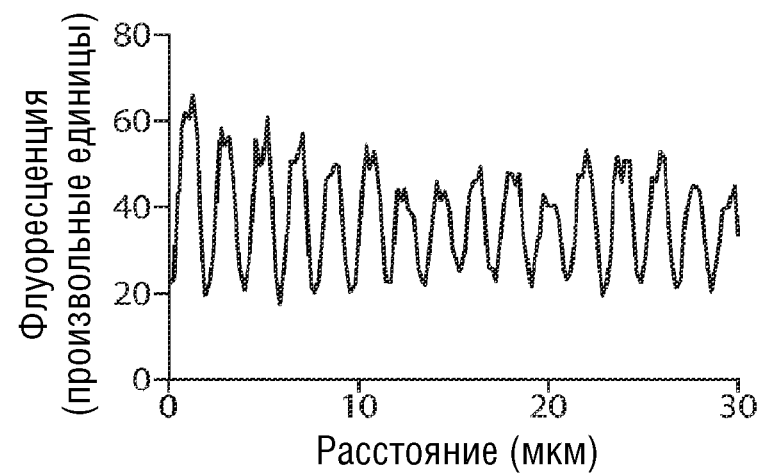
ФИГ.2D



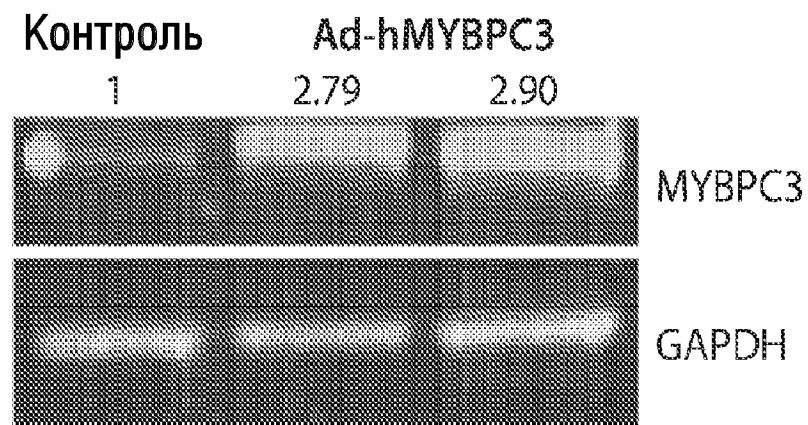
ФИГ.2Е



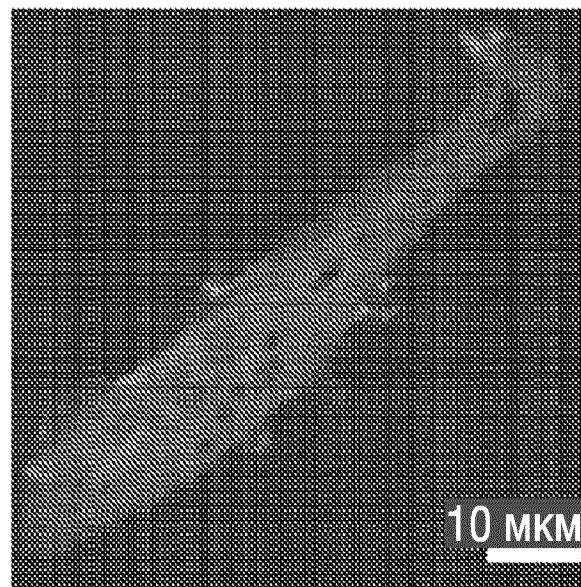
ФИГ.2F



ФИГ.3А

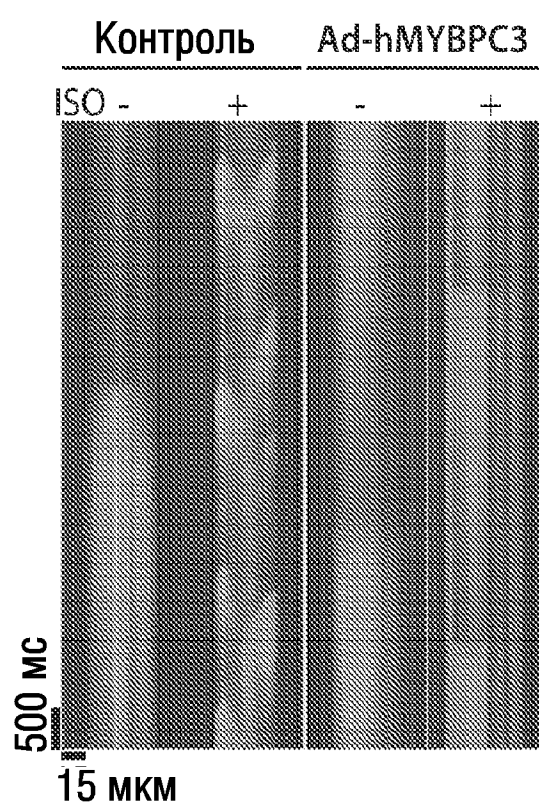


ФИГ.3В

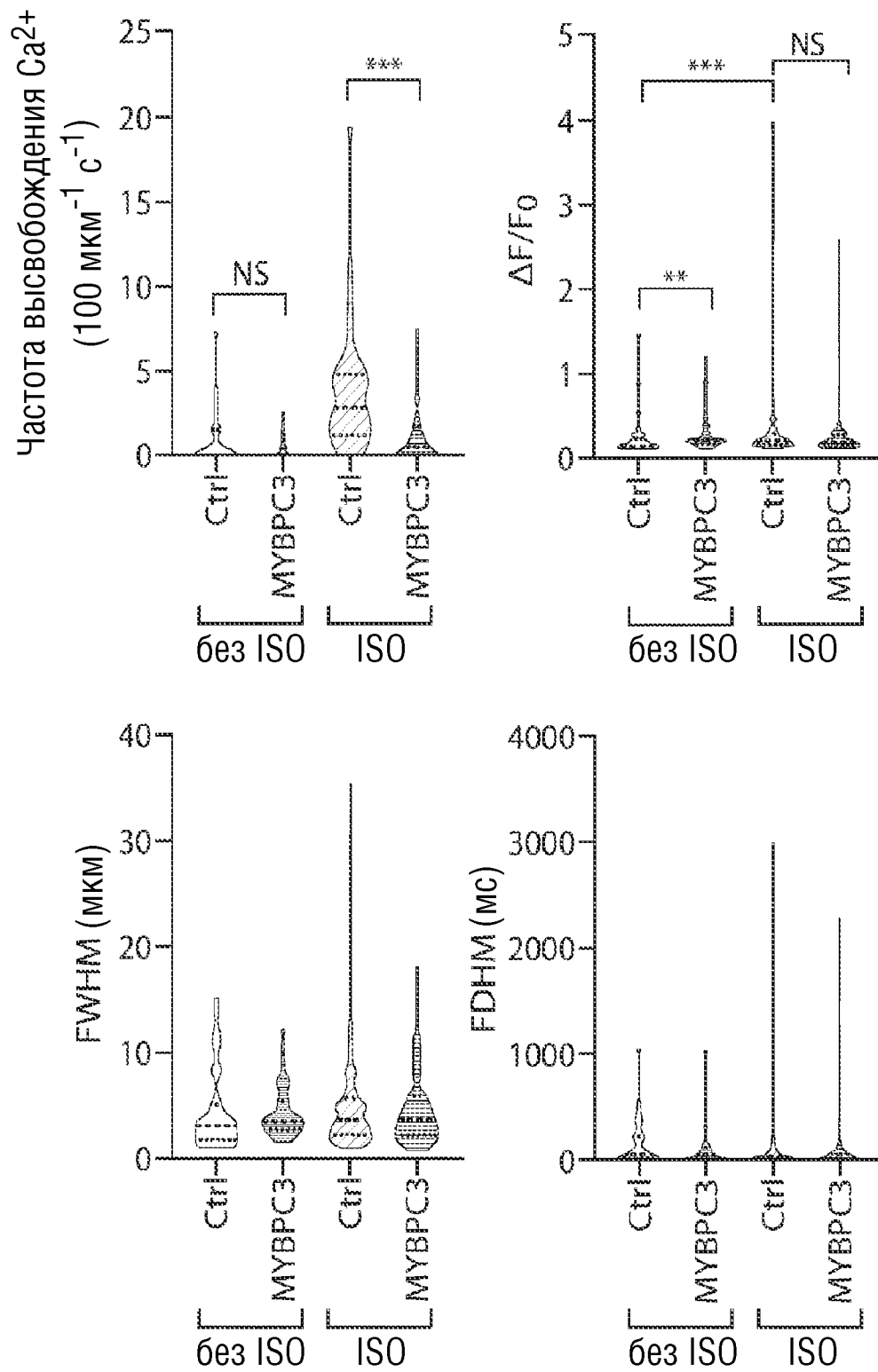


R46511 hiPS-CM

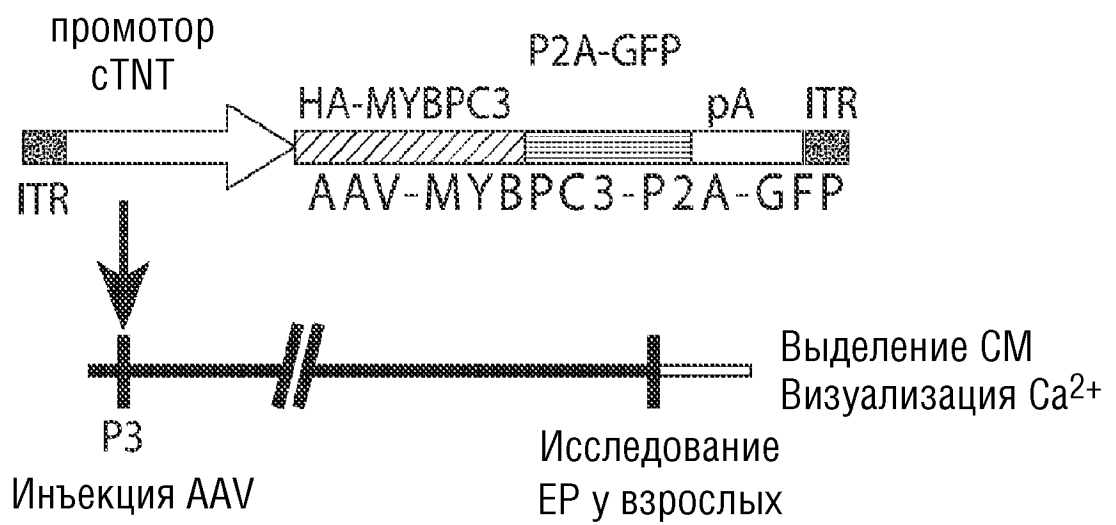
ФИГ.3С



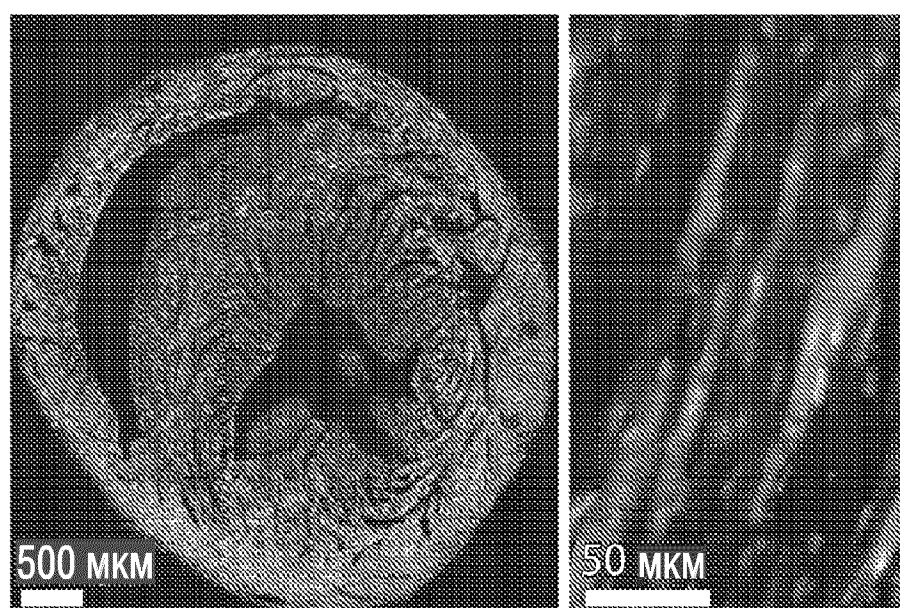
ФИГ.3D



ФИГ.4А

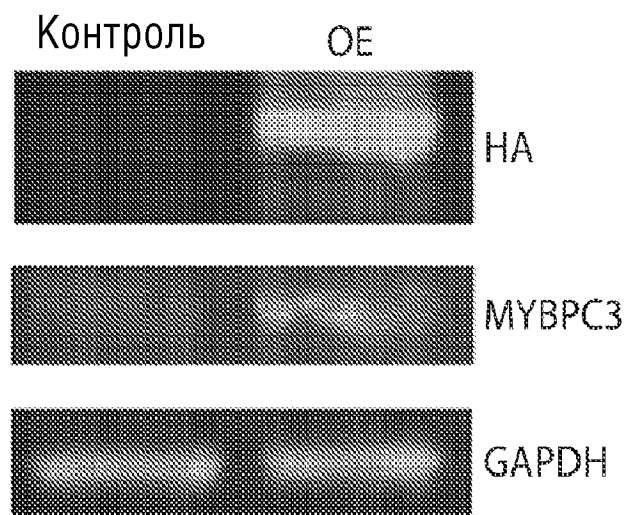


ФИГ.4В

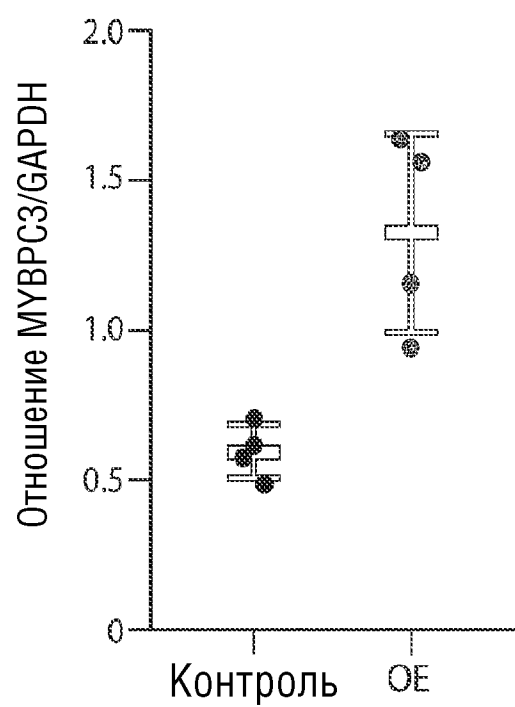


Дикого типа

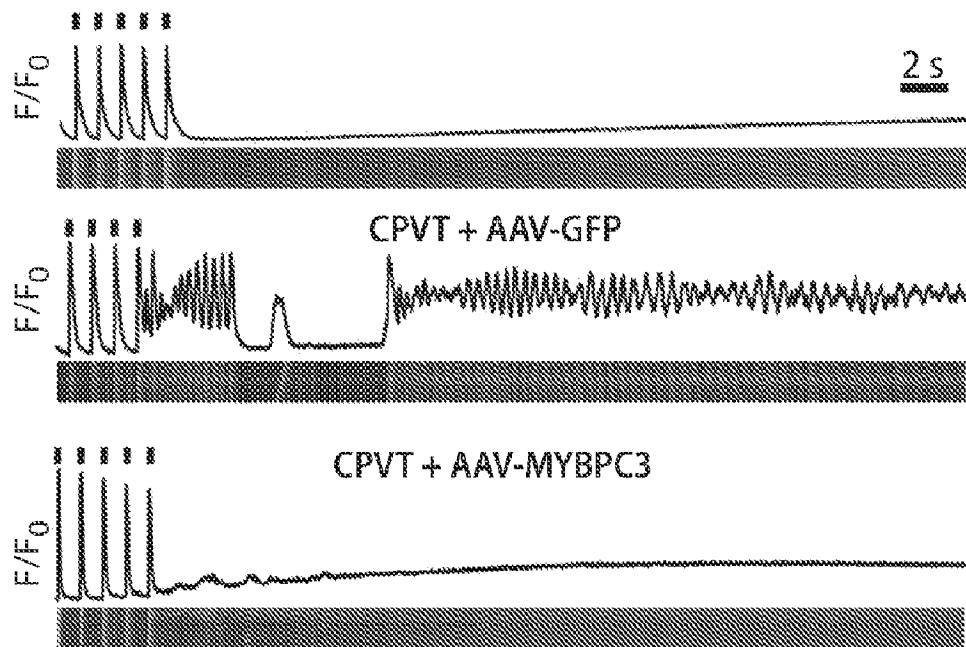
ФИГ.4С



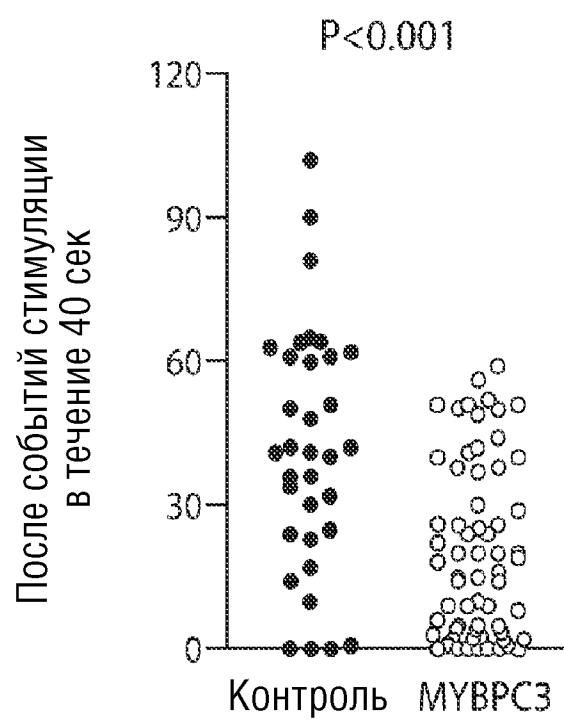
ФИГ.4D



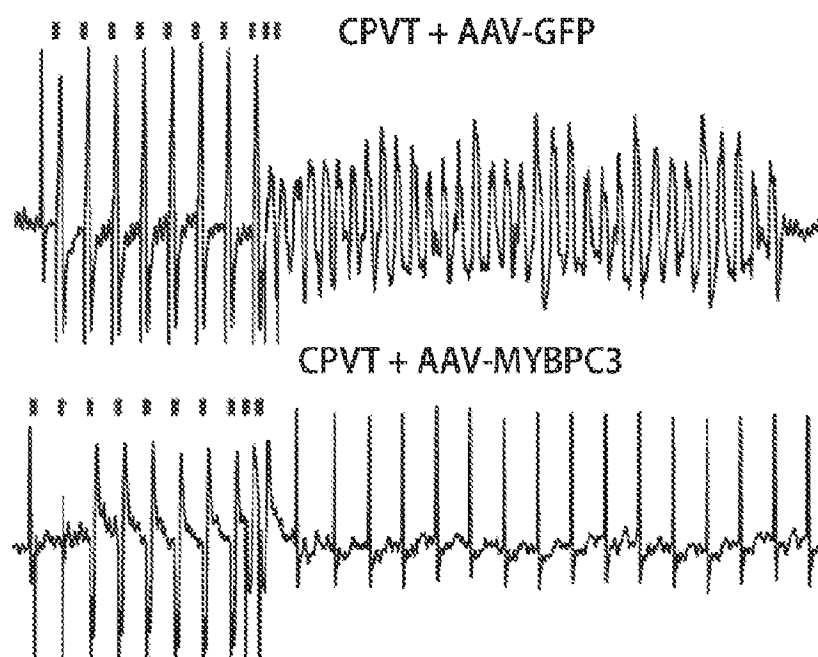
ФИГ.4Е



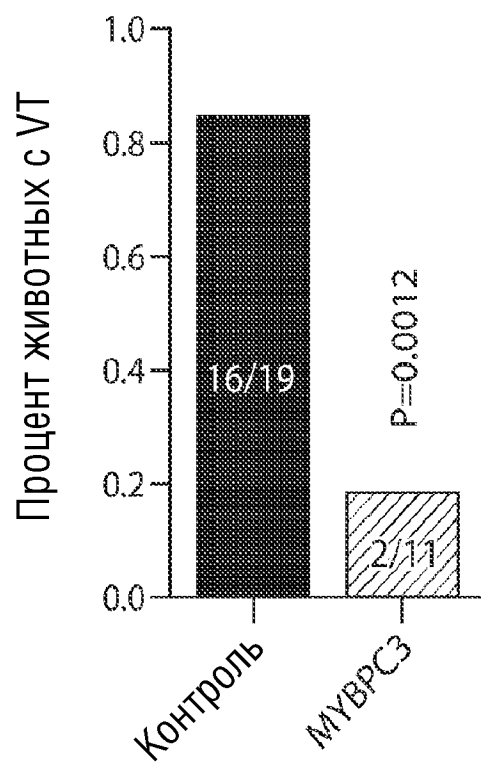
ФИГ.4F



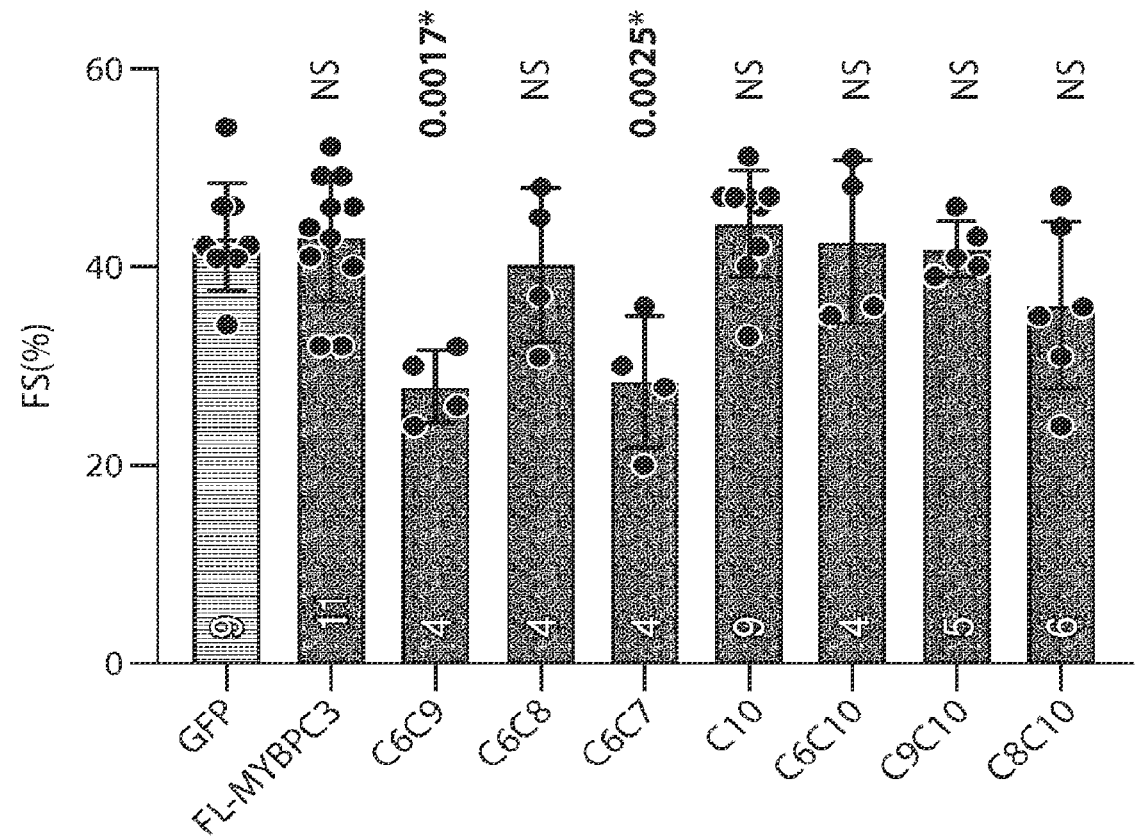
ФИГ.4G



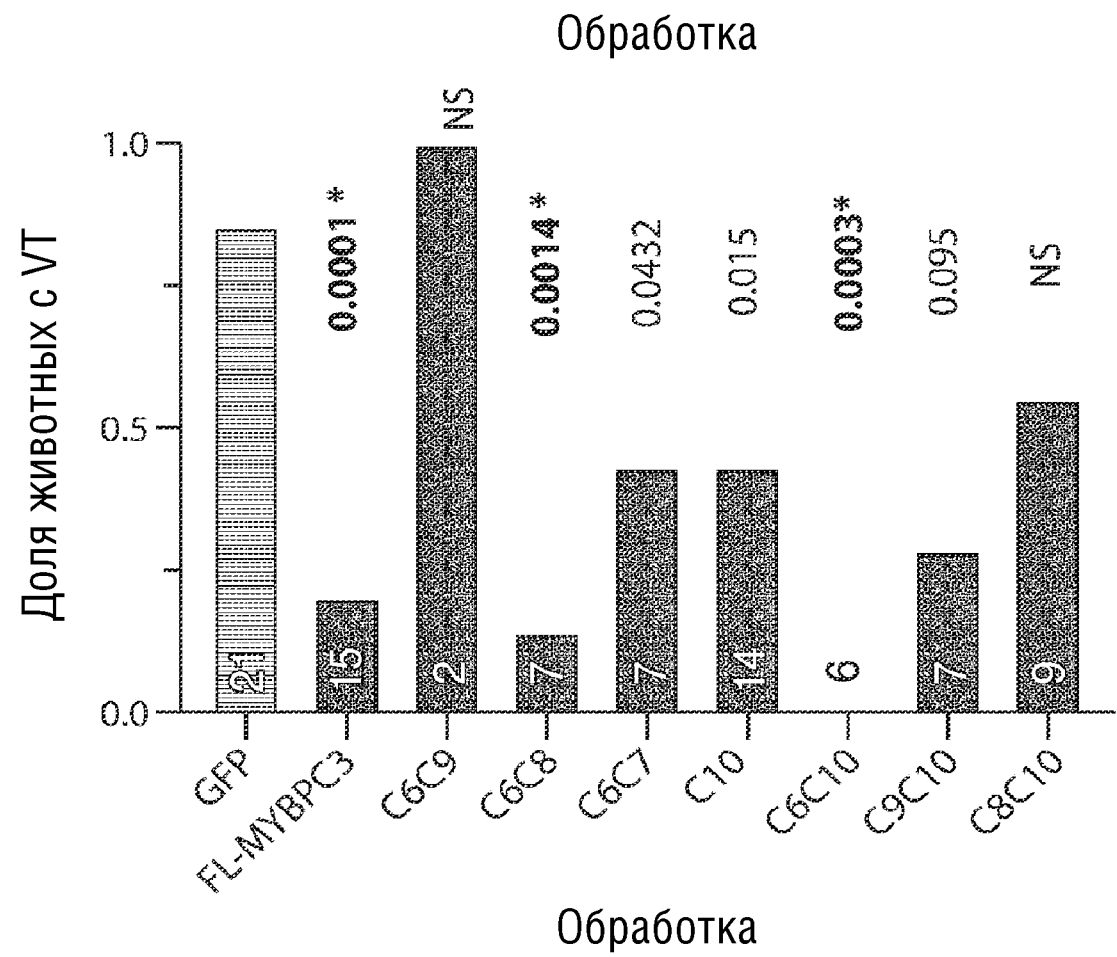
ФИГ.4Н



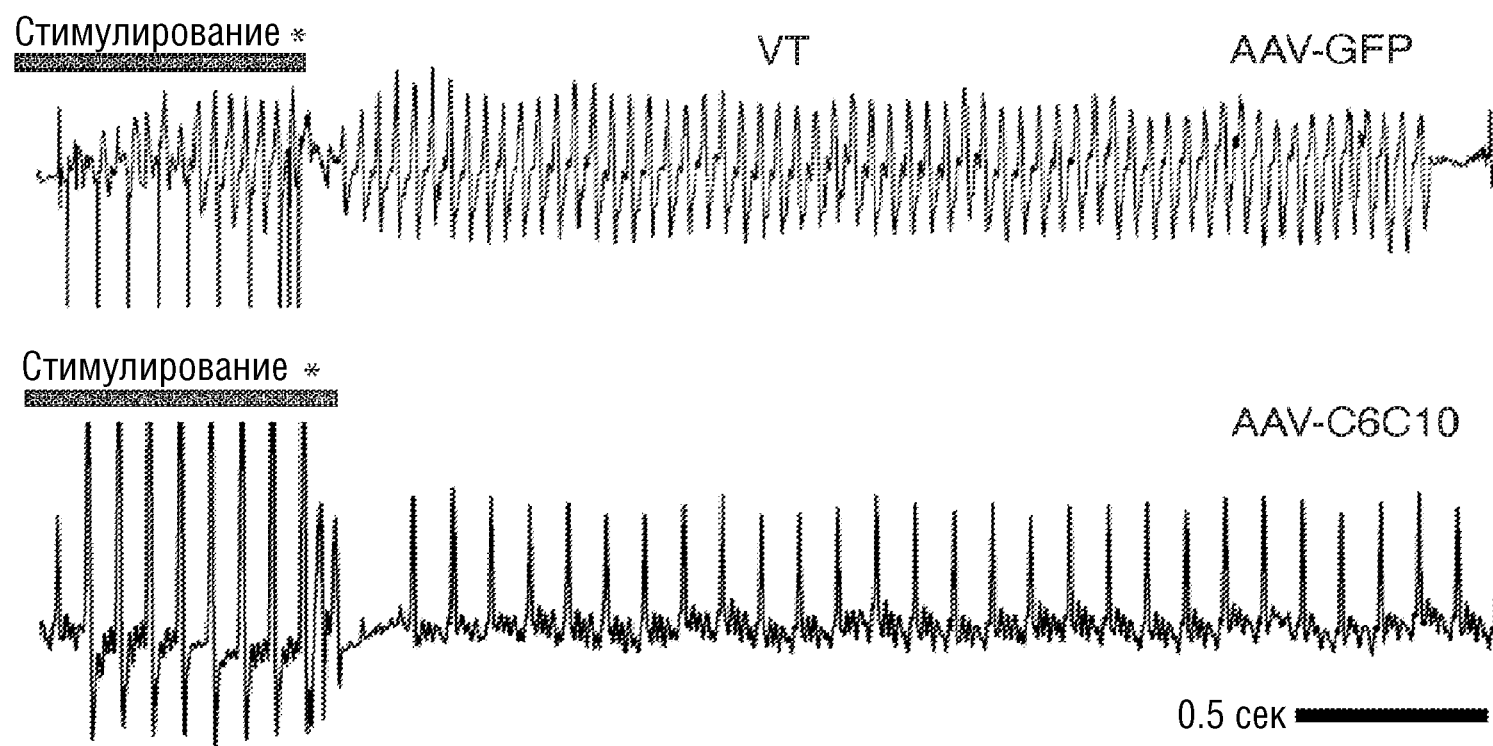
ФИГ.5А



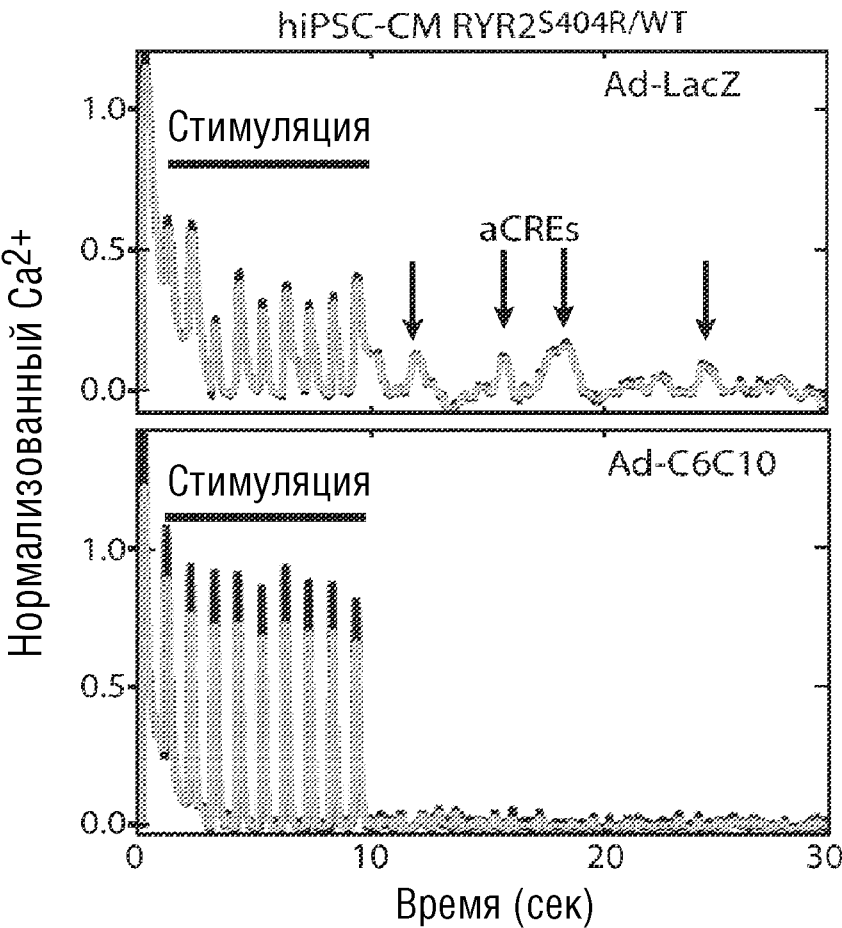
ФИГ.5В



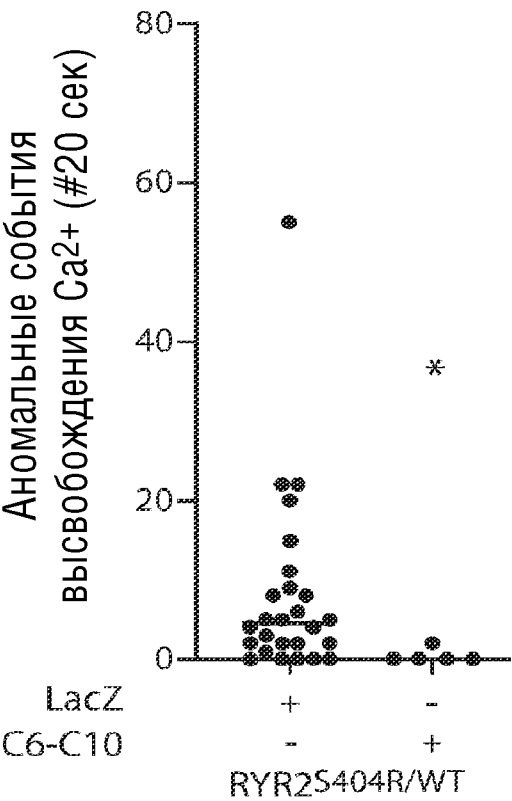
ФИГ.5С



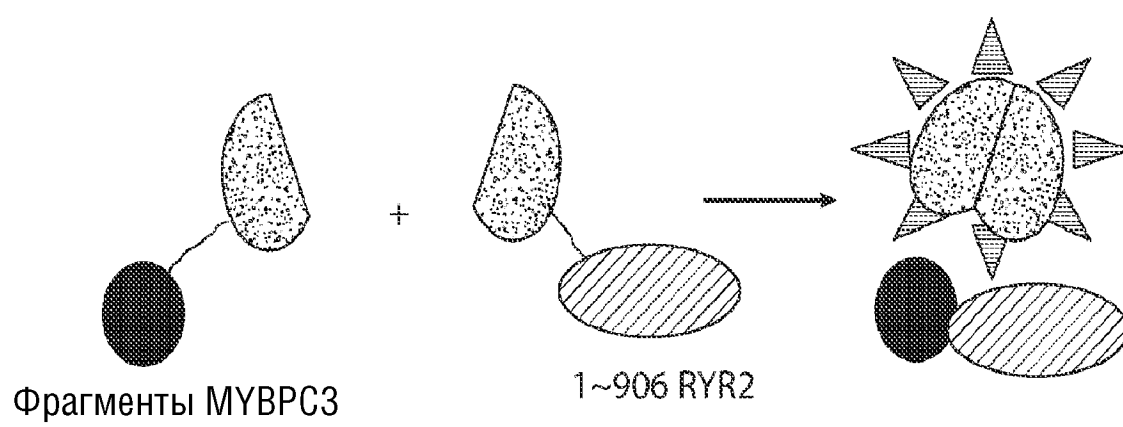
ФИГ.5D



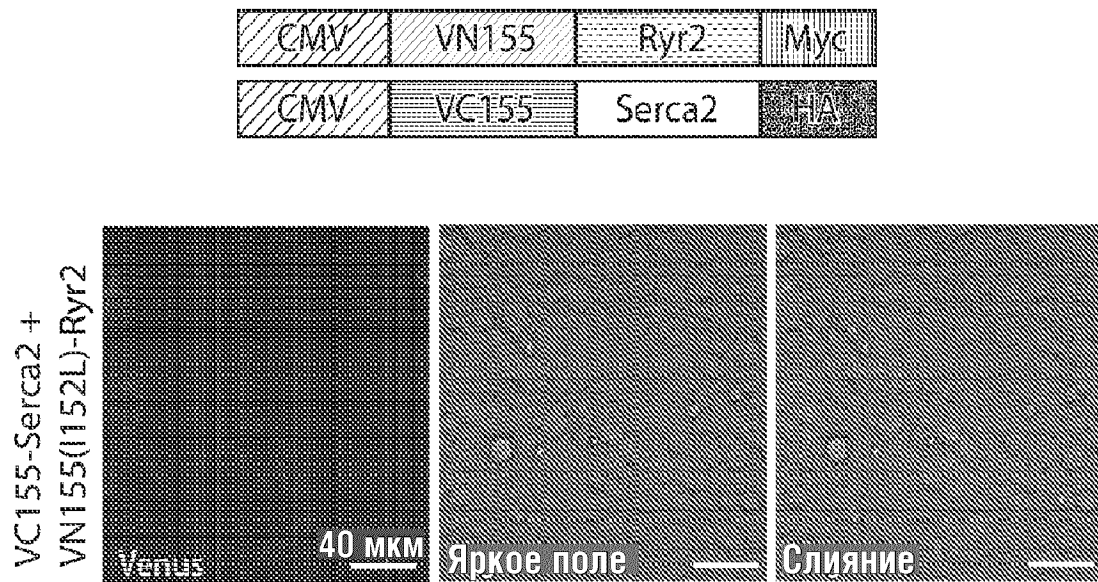
ФИГ.5E



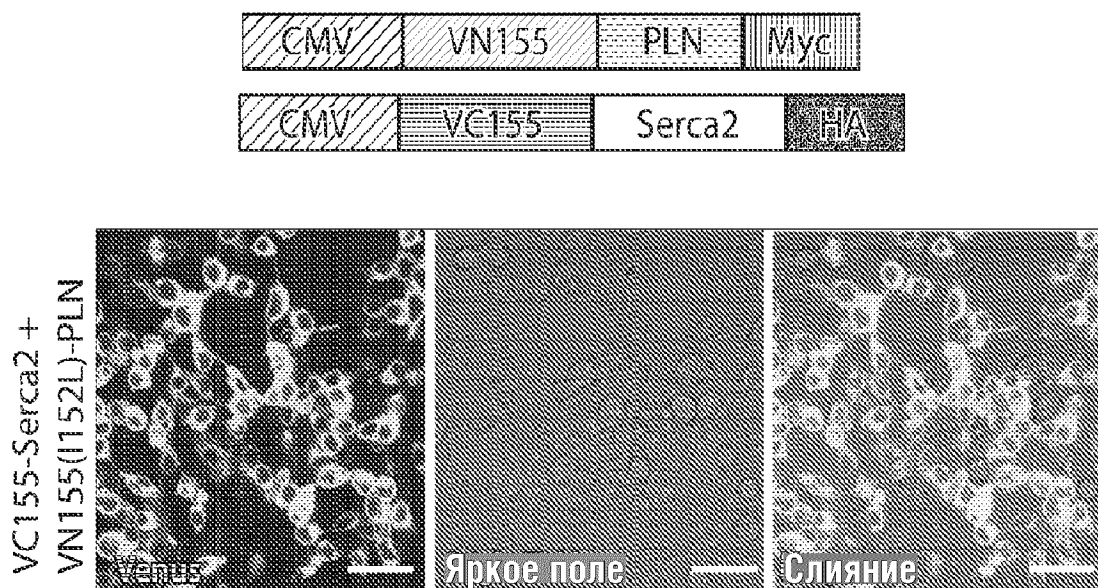
ФИГ.6



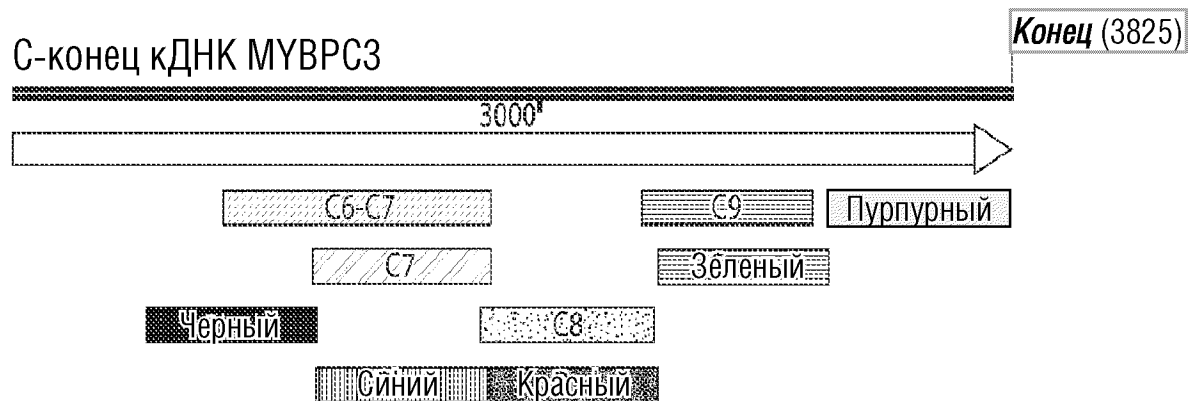
ФИГ.7



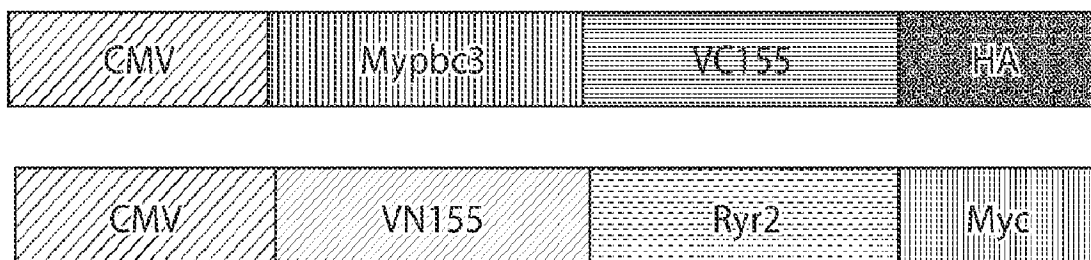
ФИГ.8



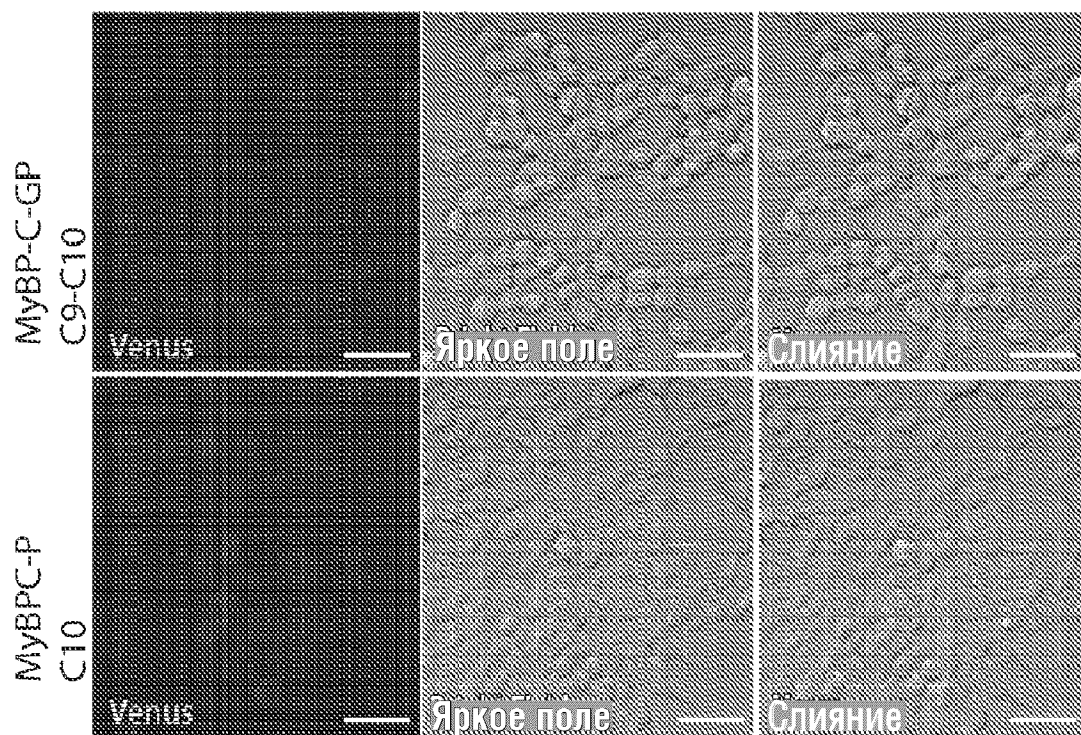
ФИГ.9А



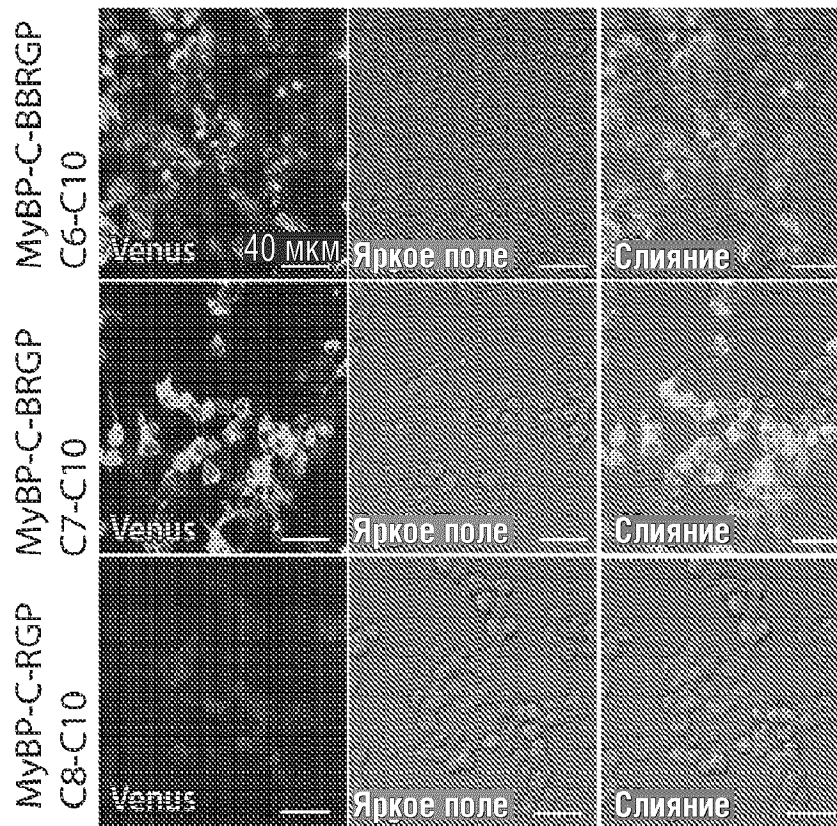
ФИГ.9В



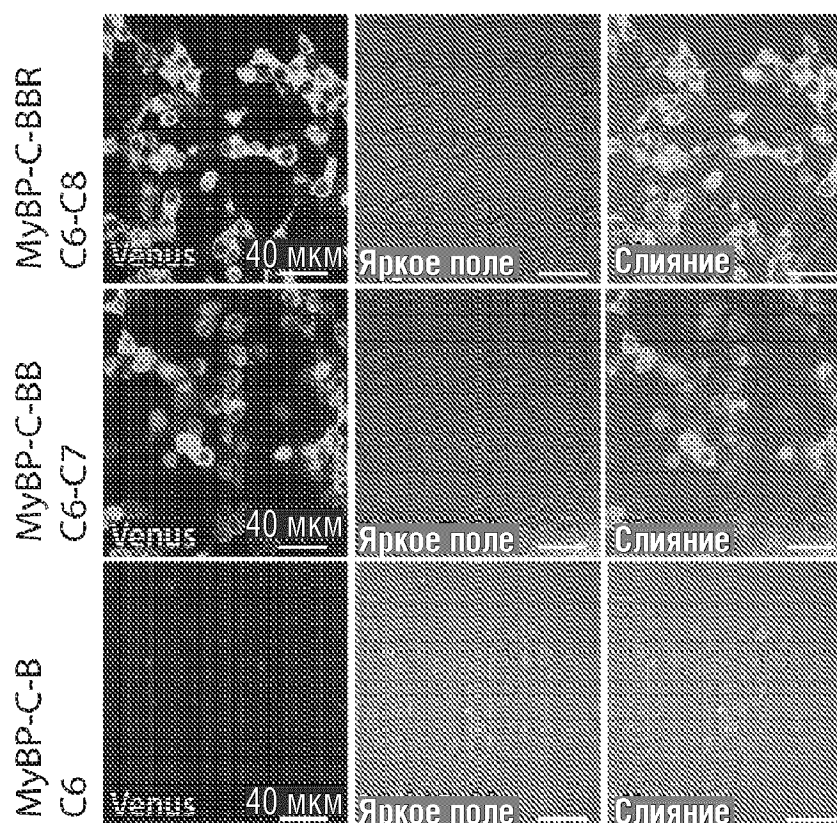
ФИГ.9С



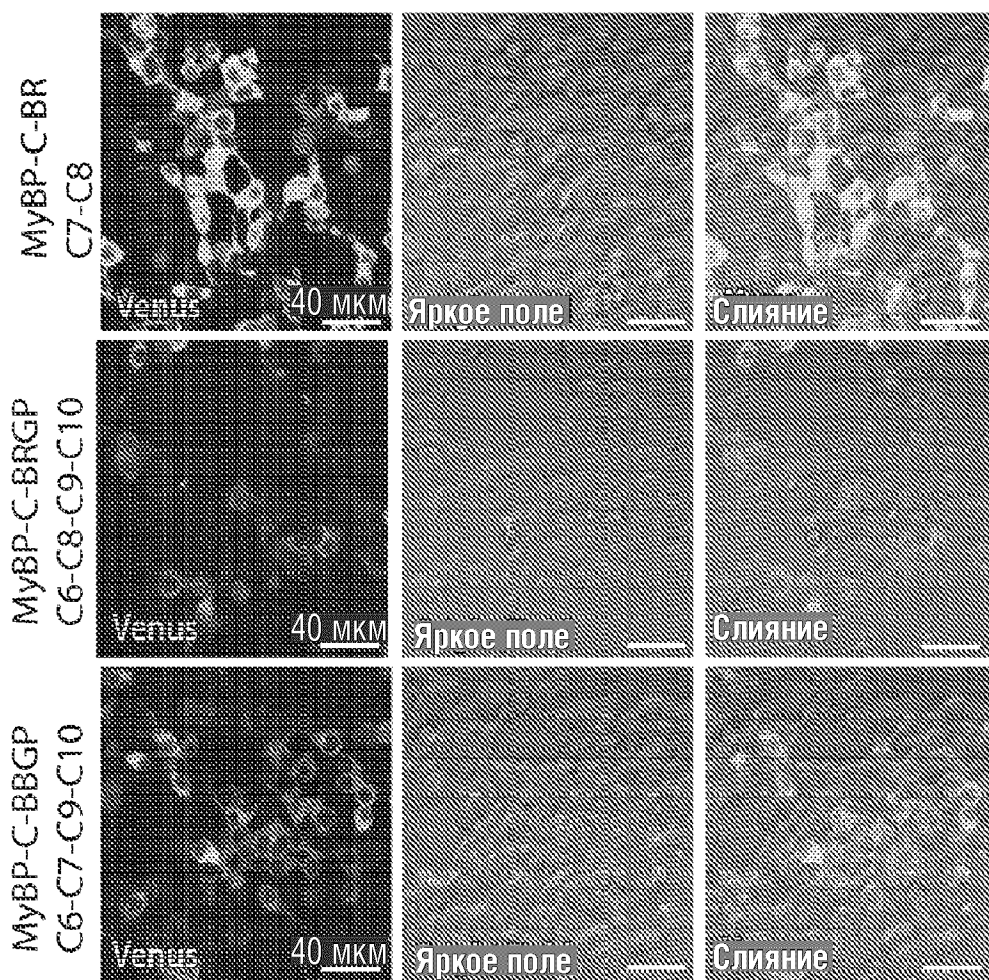
ФИГ.9D



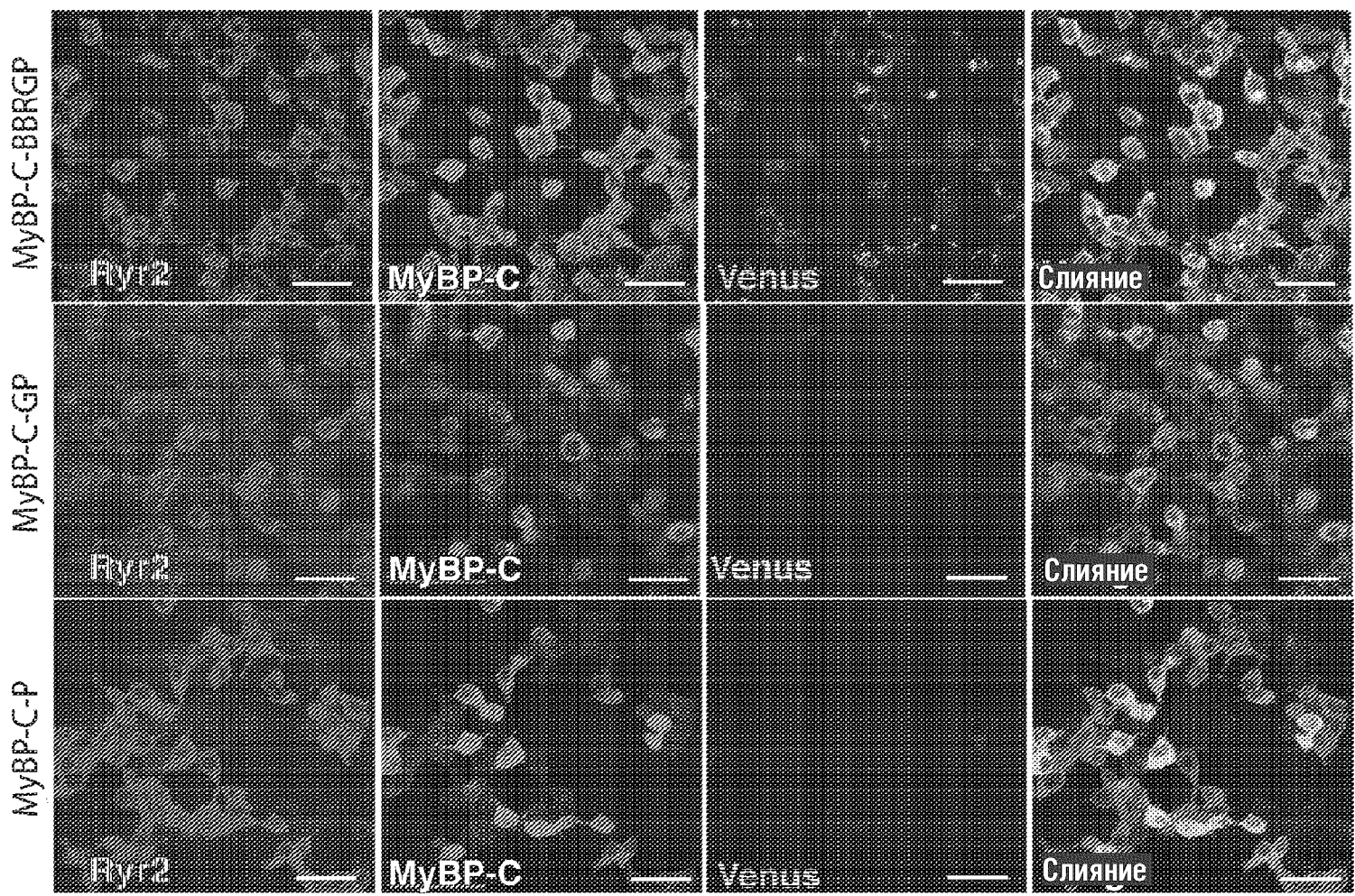
ФИГ.9Е



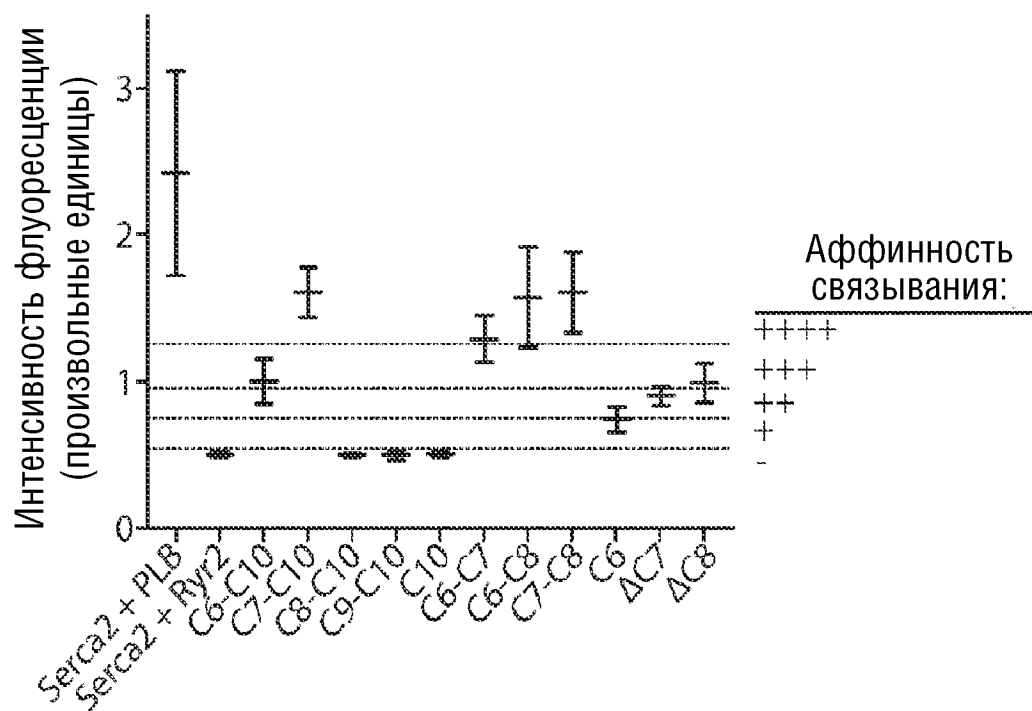
ФИГ.9F



ФИГ.10



ФИГ.11



ФИГ.12

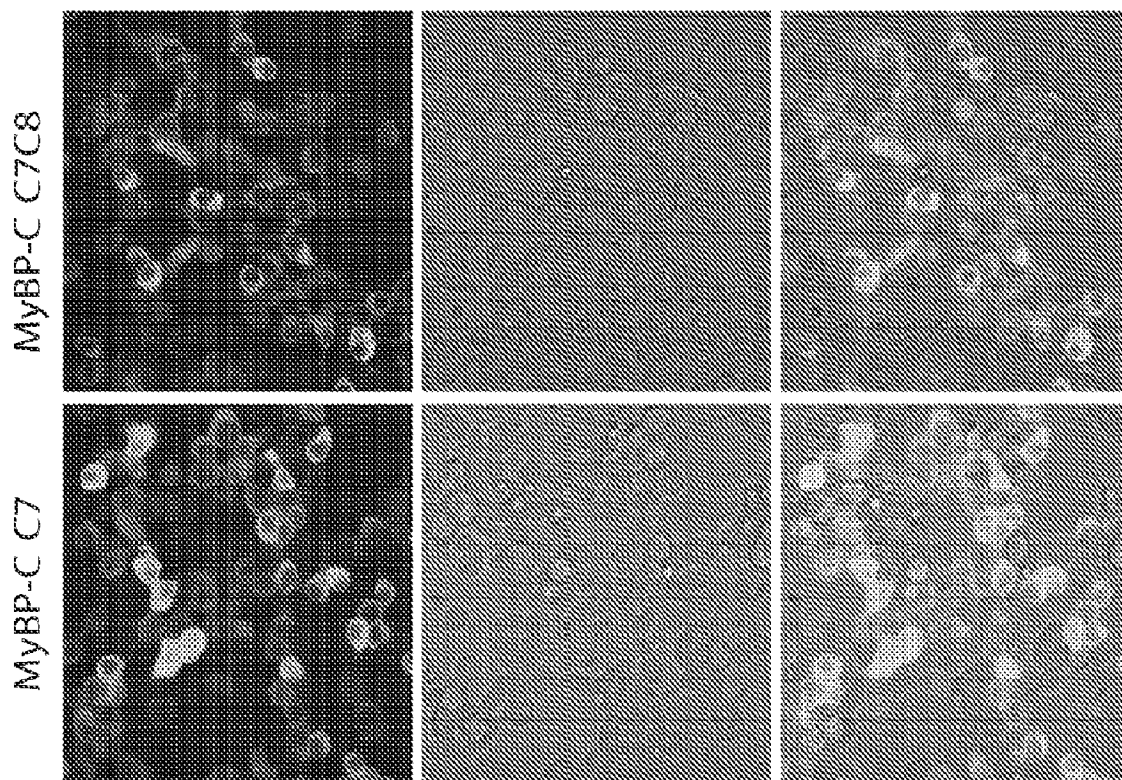
- * Область, специфичная для сердца
- Домен, подобный иммуноглобулину
- Домен фибронектина типа-3

Полноразмерный MyBP-C

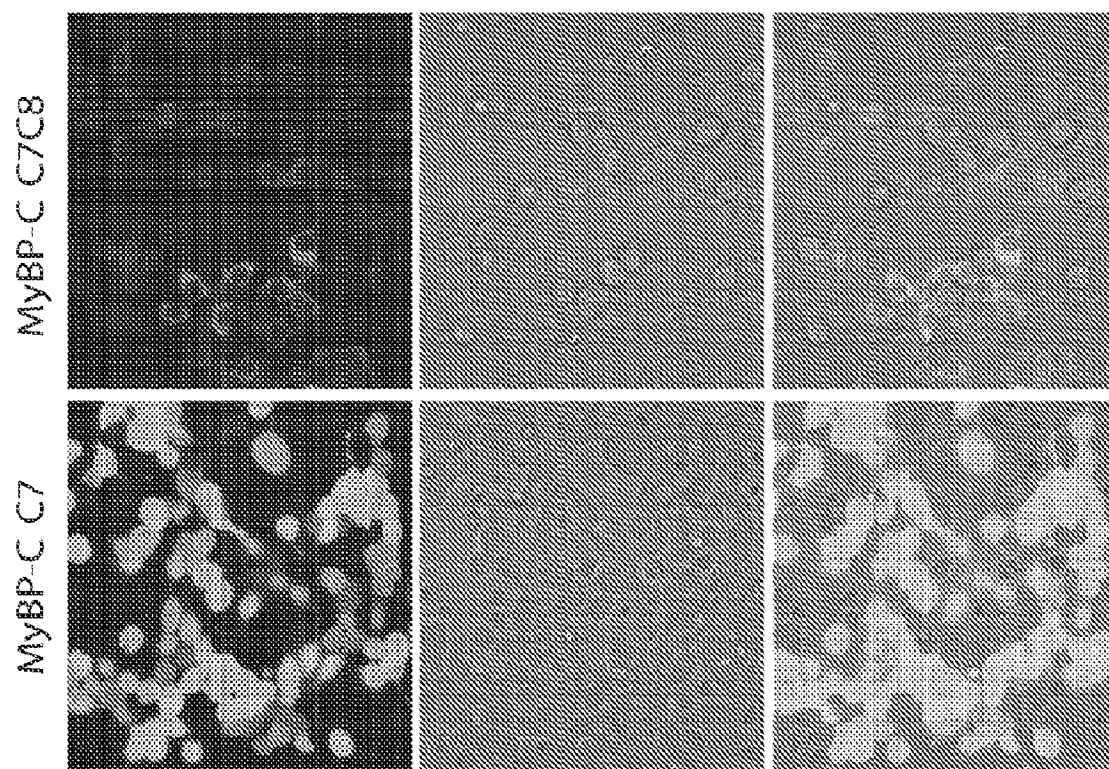


Конструкция	Диаграмма	Аффин. связывания	Конструкция	Диаграмма	Аффин. связывания
C6-C10		+++	C6		+
C7-C10		++++	C6-C7		+++
C8-C10		-	C6-C8		++++
C9-C10		-	C7-C8		++++
C10		-	C6, C8-C10		++
			C6-C7, C9-C10		+++

ФИГ.13А



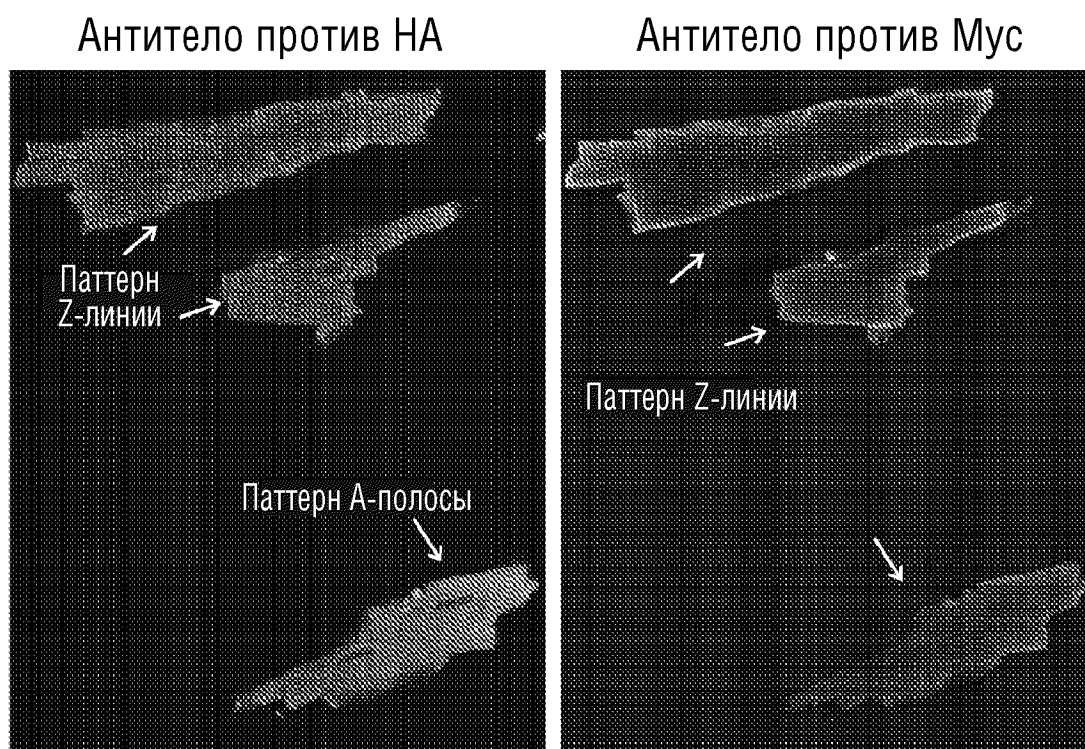
ФИГ.13В



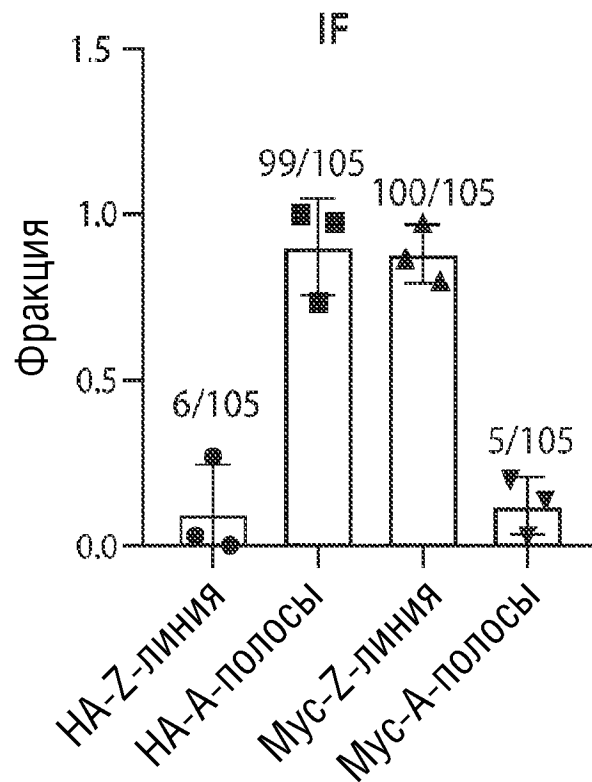
ФИГ.14А



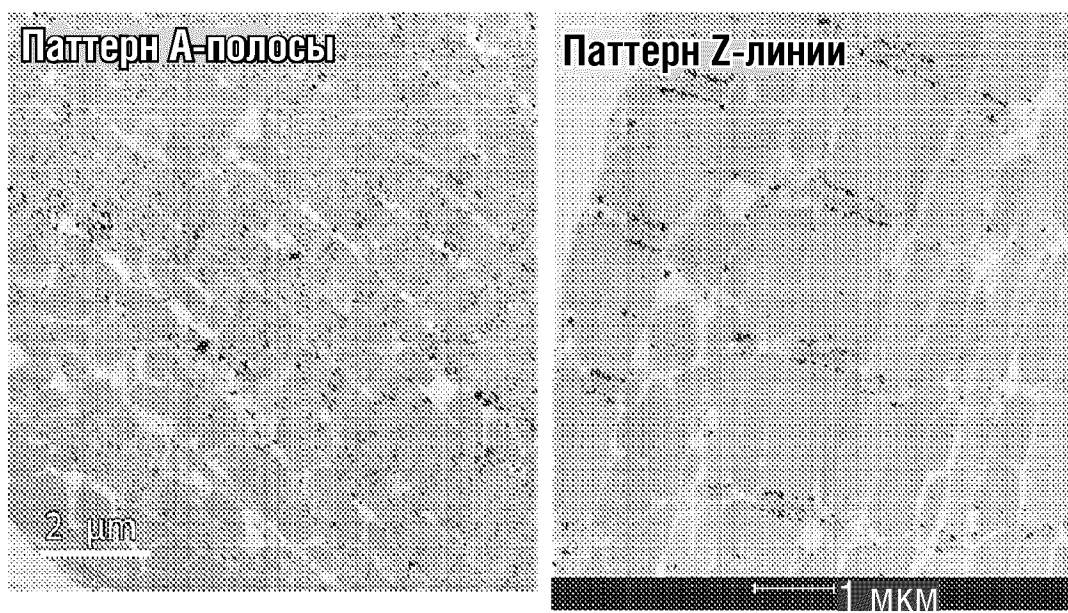
ФИГ.14В



ФИГ.14С



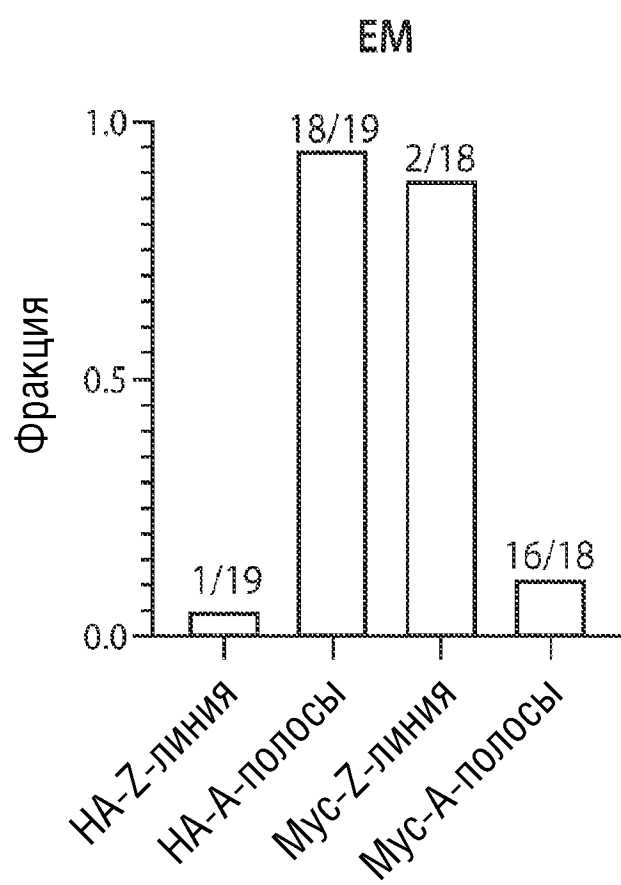
ФИГ.14D



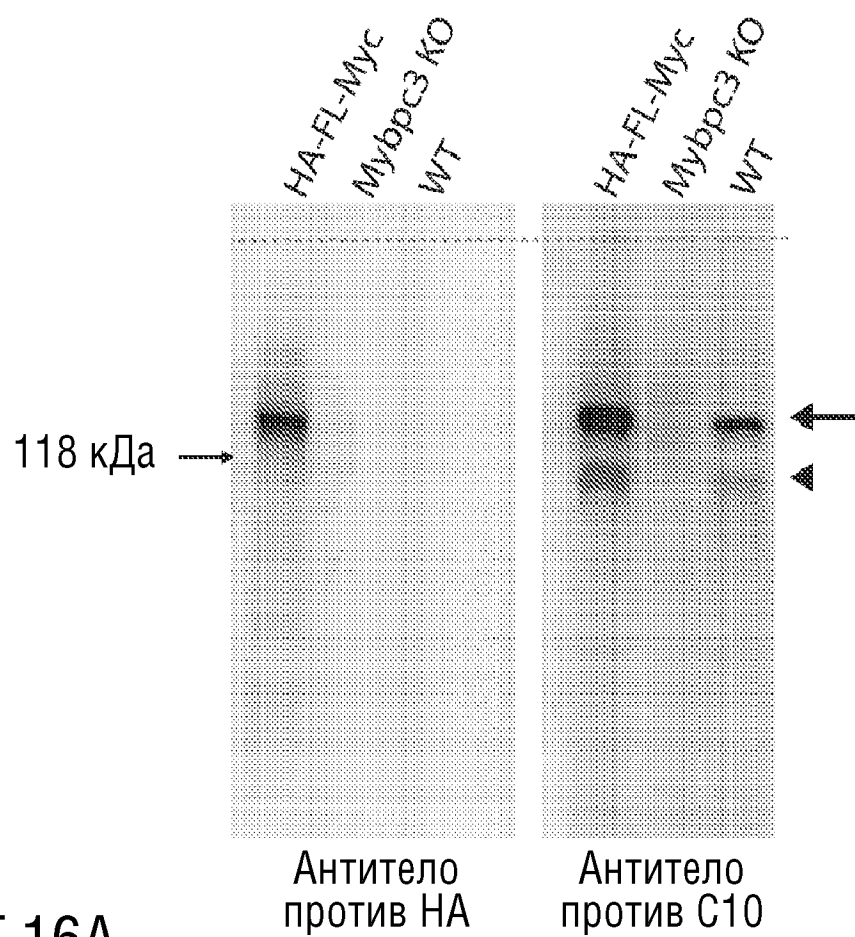
Иммуноглобулин против HA

Иммуноглобулин против Mus

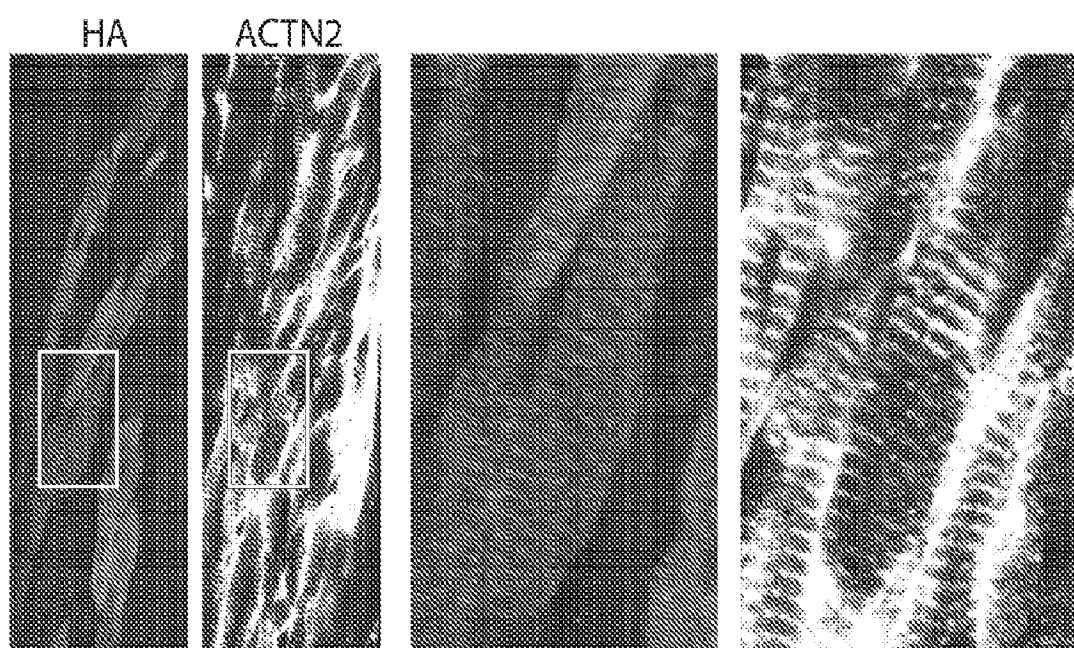
ФИГ.14Е



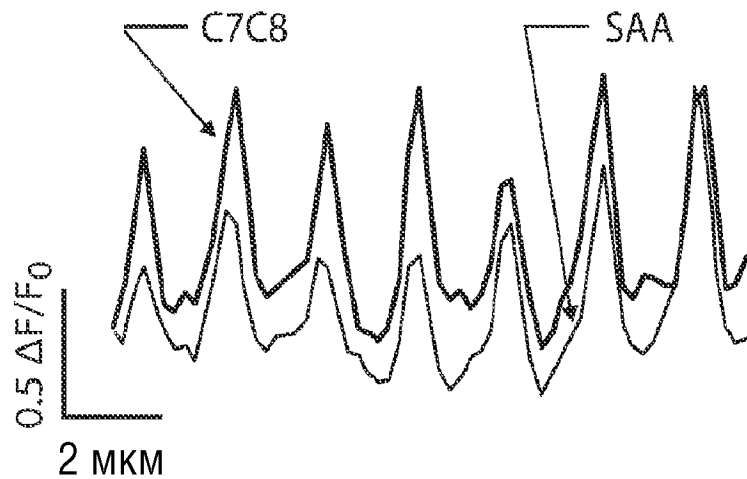
ФИГ.15



ФИГ.16А



ФИГ.16В



ФИГ.17

