(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391705 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.24

(22) Дата подачи заявки
2021.12.10

(51) Int. Cl. ***C12N 9/22*** (2006.01)
C12N 9/78 (2006.01)
C12N 15/10 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)

(54) ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

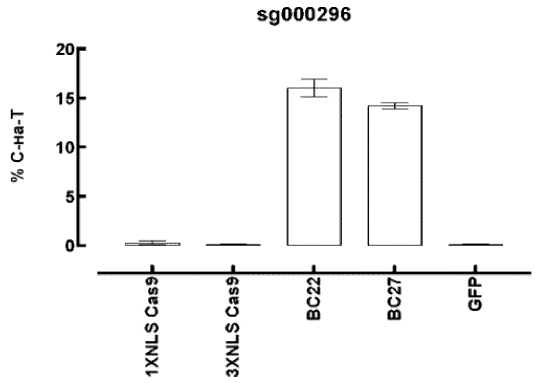
(31) **63/124,060; 63/130,104; 63/165,636; 63/275,424**
(32) **2020.12.11; 2020.12.23; 2021.03.24; 2021.11.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/062922**
(87) **WO 2022/125968 2022.06.16**

(71) Заявитель:
ИНТЕЛЛИА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Домбровски Кристиан, Харрингтон Уилльям Фредерик, Оливейра Руан (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены полинуклеотиды, полипептиды, композиции и способы редактирования генома с использованием дезаминирования. В данном документе предложена мРНК, содержащая открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид. Полипептид включает цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу и не включает ингибитор урацилгликозилазы (UGI). Предложенная в данном документе композиция может содержать две разные мРНК. Первая мРНК содержит ORF, кодирующую цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, а вторая мРНК содержит ORF, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI).



202391705 A1

202391705 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578306EA/025

ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с 35 U.S.C. 119(e) предварительной заявки США № 63/124 060, поданной 11 декабря 2020 года, предварительной заявки США № 63/130 104, поданной 23 декабря 2020 года; предварительной заявки США № 63/165 636, поданной 24 марта 2021 года; и предварительной заявки США № 63/275 424, поданной 3 ноября 2021 года; каждая из этих заявок включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Данная заявка подана совместно с Перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием «2021-12-08_01155-0016-00PCT_ST25.txt», созданного 8 декабря 2021 г. и имеющего размер 1 557 107 байт. Информация в электронном формате перечня последовательностей в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

ВВЕДЕНИЕ И КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к полинуклеотидам, композициям и способам редактирования генома, включающим дезаминирование.

Редактирование оснований - это метод редактирования генома, который напрямую генерирует точечные мутации в определенной области геномной ДНК, не вызывая двухцепочечных разрывов (DSB). Редакторы оснований ДНК (BE) включают слияния между каталитически нарушенной нуклеазой Cas и ферментом, модифицирующим основание. В настоящее время эффекторы для редактирования цитидин-тимидин (C-в-T) объединяют цитидиндезаминазу с никазой и ингибитором урацилгликозилазы (UGI). Например, редактор оснований 3 (BE3) состоит из нуклеазы Cas9 с мутацией, превращающей ее в никазу (nCas9), слитой с APOBEC1 (фермент редактирования мРНК аполипопротеина, каталитический полипептид 1) дезаминазой и UGI (например, Wang et al. Cell Research 27:1289-1292 (2017)), и сообщалось, что «домен UGI, слитый с nCas9, по-прежнему важен для достижения высокой точности редактирования основания, даже при наличии высоких уровней свободного UGI». В качестве другого примера, сконструированная дезаминаза APOBEC3A человека (фермент редактирования мРНК A3A или аполипопротеина, каталитический полипептид 3A) была исследована в качестве замены дезаминазы APOBEC1 крысы (RAPO1) в исходном BE3 (Gehrke et al., Nature Biotechnology, 36: 977-982 (2018)), но было отмечено, что способность редакторов оснований «редактировать все C в пределах своего окна редактирования потенциально может иметь пагубные последствия» и что «мутация остатка N57 в дезаминазе A3A человека имеет решающее значение для восстановления ее собственной точности целевой последовательности в контексте редактора оснований, а также снижение его нецелевой активности редактирования». Действительно, сообщалось, что редакторы оснований APOBEC3A-Class 2 Cas никаза (D10A) обладают «высокой степенью мутагенности» и

демонстрируют Cas9-независимое нецелевое редактирование оснований (Doman et al., Nature Biotechnology 38:620-628 (2020)). Соответственно, необходимы улучшенные композиции и способы целенаправленного редактирования оснований С-в-Т с использованием цитидиндезаминаз (например, дезаминазы APOBEC3A) и РНК-направленной никазы.

Соответственно, в данном изобретении предлагаются полинуклеотиды, композиции и способы редактирования генома с участием цитидиндезаминазы (например, дезаминазы APOBEC3A) и РНК-направленной никазы, которые индуцируют превращения С-в-Т в нуклеотидах-мишенях с большей точностью и могут свести к минимуму мутации. Данное изобретение частично основано на выводах о том, что путем сочетания цитидиндезаминазы (например, дезаминазы APOBEC) и РНК-направленной никазной системы с UGI *в транс* (например, в виде отдельной мРНК) можно снизить количество другого редактирования основ (преобразования С в A/G, вставки или удаления) и повысить чистоту редактирования С-в-Т.

Соответственно, предлагаются следующие варианты осуществления.

В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК. В некоторых вариантах осуществления первая открытая рамка считывания не содержит последовательности, кодирующей UGI. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую композицию и вторую композицию, при этом первая композиция содержит первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI), а вторая композиция содержит вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит липидные наночастицы.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ модификации гена-мишени, включающий доставку в клетку первой мРНК, содержащей первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), где вторая мРНК отличается от первой мРНК, и по меньшей мере одну направляющую РНК (нРНК).

В некоторых вариантах осуществления предложен способ модификации по меньшей мере одного цитидина в пределах гена-мишени в клетке, включающий экспрессию в клетке или приведение клетки в контакт с: (i) первым полипептидом, содержащим цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, причем первый полипептид не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI); (ii) полипептидом UGI; и

(iii) по меньшей мере одной направляющей РНК (нРНК), причем первый полипептид и нРНК образуют комплекс с целевым геном и модифицируют по меньшей мере один цитидин в целевом гене. В некоторых вариантах осуществления соотношение полипептида UGI к первому полипептиду составляет от 10:1 до 50:1.

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, содержащая открытую рамку считывания (ORF), кодирующую полипептид, полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу, при этом полипептид не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI). Также предложен полипептид, кодируемый мРНК. В некоторых вариантах осуществления предложен способ модификации гена-мишени, включающий доставку мРНК или полипептида, описанных в данном документе, в клетку.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит две разные мРНК, в которых первая мРНК содержит ORF, кодирующую цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направляемую никазу, а вторая мРНК содержит ORF, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления первая мРНК в композиции не содержит ORF, кодирующую UGI. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение второй мРНК к первой мРНК составляет от 1:1 до 30:1, от 2:1 до 30:1, от 7:1 до 22:1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение второй мРНК к первой мРНК составляет 22:1, 7:1, 2:1 или 1:1, 1:4, 1:11 или 1:33.

Дополнительные варианты осуществления предлагаются повсюду и описаны в формуле изобретения и на Фигурах.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1A-1E показаны редакторы дезаминаз с активностью преобразования C-в-T, профилированные относительно 5 различных направляющих последовательностей таргетинга, соответственно.

На Фиг. 2A показан процент отредактированных прочтений с 4 целевыми цитозинами, преобразованными в тимидины, для редакторов дезаминаз, профилированных с использованием sg000296.

На Фиг. 2B показан процент отредактированных прочтений с 5 целевыми цитозинами, преобразованными в тимидины, для редакторов дезаминаз, профилированных с использованием sg0001373.

На Фиг. 2C показан процент отредактированных прочтений с 4 целевыми цитозинами, преобразованными в тимидины, для редакторов дезаминаз, профилированных с использованием sg001400.

На Фиг. 2D показан процент отредактированных прочтений с 6 целевыми цитозинами, преобразованными в тимидины, для редакторов дезаминаз, профилированных с использованием sg003018.

На Фиг. 2E показан процент отредактированных прочтений с по меньшей мере 6 из 8 целевыми цитозинами, преобразованными в тимидины, для редакторов дезаминаз, профилированных с использованием sg005883.

На Фиг. 3A-3E показан процент преобразования C в T в зависимости от положения основания для 5 различных направляющих последовательностей, соответственно.

На Фиг. 4A-4B показан профиль редактирования в процентах от общего числа прочтений в клетках U-2OS (Фиг. 4A) и клетках HuH-7 (Фиг. 4B).

На Фиг. 5A-5B показан профиль редактирования в процентах от числа отредактированных прочтений в клетках U-2OS (Фиг. 5A) и клетках HuH-7 (Фиг. 5B).

На Фиг. 6A-6B представляют профиль редактирования в процентах от общего количества прочтений при титровании мРНК UGI (SEQ ID NO: 25 и 34).

На Фиг. 7 показаны уровни редактирования TTR у мышей CD-1, обработанных различными комбинациями LNP с конструкциями мРНК и онРНК. На Фиг. 7 показан % редактирования преобразований C-в-T, преобразований C-в-A/G и инделов последовательностей ДНК (секвенирование NGS), выделенных из образцов ткани печени, собранных у мышей CD-1.

На Фиг. 8 показаны уровни редактирования TTR в ткани печени, полученной от мышей CD-1, обработанных различными комбинациями LNP с конструкциями мРНК и онРНК, когда последовательность UGI была доставлена *в транс*(отдельная мРНК).

На Фиг. 9A-9C показаны графики рассеяния, представляющие статистически значимые (p. adj. <0,05) события дифференциальной экспрессии генов (черные точки) в образцах печени мышей, получавших онРНК G000282 и мРНК BC22n, в отсутствие мРНК UGI *в транс* (Фиг. 9A), онРНК G000282 и мРНК BC22n в присутствии мРНК UGI *в транс* (Фиг. 9B) или мРНК Cas9 в присутствии мРНК UGI *в транс* (Фиг. 9C).

На Фиг. 10 показан профиль редактирования в T-клетках после обработки различными конструкциями мРНК и онРНК, нацеленными на CIITA.

На Фиг. 11 показаны клетки, отрицательные по MHC класса II, оцененные с помощью анализа проточной цитометрии T-клеток, обработанных различными конструкциями мРНК и направляющими РНК CIITA.

На Фиг. 12A-12B показаны графики рассеяния, показывающие статистически значимые (*=p. adj. <0,05) случаи дифференциальной экспрессии генов (черные точки) в T-клетках, обработанных онРНК G018076, мРНК UGI и либо мРНК Cas9 (Фиг. 12A), либо мРНК BC22n (Фиг. 12B).

На Фиг. 13A-13B показаны графики рассеяния, показывающие статистически значимые (*=p. adj. <0,05) случаи дифференциальной экспрессии генов (черные точки) в T-клетках, обработанных онРНК G018117, мРНК UGI и либо мРНК Cas9 (Фиг. 13A), либо мРНК BC22n (Фиг. 13B).

На Фиг. 14A-14B показаны сети белок-белковых взаимодействий, обогащенные списком дифференциально экспрессируемых генов в T-клетках, обработанных онРНК G018076, мРНК UGI и либо мРНК Cas9 (Фиг. 14A), либо мРНК BC22n (Фиг. 14B)..

На Фиг. 15A-15B показаны сети белок-белковых взаимодействий, обогащенные списком дифференциально экспрессируемых генов в T-клетках, обработанных онРНК G018117, мРНК UGI и либо мРНК Cas9 (Фиг. 15A), либо мРНК BC22 (Фиг. 15B).

На Фиг. 16A-16C показаны профили редактирования Т-клеток. Редактирование профилей в целевом локусе TRAC (Фиг. 16A) в дополнение к 10 локусам, ранее описанным как мутационные горячие точки в APOBEC-положительных опухолях (Фиг. 16B-16C).

На Фиг. 17A-17E показаны профили редактирования Т-клеток при обработке различными уровнями мРНК BC22n и мРНК Cas9. Клетки редактировали с использованием онРНК G015995 (Фиг. 17A), G016017 (Фиг. 17B), G016206 (Фиг. 17C), G018117 (Фиг. 17D) или G016086 (Фиг. 17E).

На Фиг. 18A-18D показаны профили редактирования для Т-клеток, отредактированных с помощью четырех направляющих одновременно с использованием различных уровней мРНК BC22n или мРНК Cas9. Профиль редактирования в каждом редактируемом локусе представлен отдельно: G015995 (Фиг. 18A), G016017 (Фиг. 18B), G016206 (Фиг. 18C), G018117 (Фиг. 18D).

На Фиг. 19A-19I показаны результаты фенотипирования в виде процента клеток, отрицательных в отношении связывания антител, с увеличением общей РНК для образцов BC22n и Cas9. На Фиг. 19A показан процент B2M-отрицательных клеток, когда для редактирования использовали B2M-направленную G015995. На Фиг. 19B показан процент B2M-отрицательных клеток, когда для редактирования использовали несколько направляющих. На Фиг. 19C показан процент CD3-отрицательных клеток, когда для редактирования использовали TRAC-направленную G016017. На Фиг. 19D показан процент CD3-отрицательных клеток, когда для редактирования использовали TRBC-направленную G016206. На Фиг. 19E показан процент CD3-отрицательных клеток, когда для редактирования использовали несколько направляющих. На Фиг. 19F показан процент клеток, отрицательных по MHC класса II, когда для редактирования использовали CIITA-направленную G018117. На Фиг. 19G показан процент клеток, отрицательных по MHC класса II, когда редактирования использовали несколько направляющих. На Фиг. 19H показан процент тройных отрицательных (по B2M, CD3, MHC II) клеток, когда для редактирования использовали несколько направляющих. На Фиг. 19I показан процент Т-клеток, отрицательных по MHC класса II, когда для редактирования использовали CIITA-направленную G016086.

На Фиг. 20A-20C показан профиль редактирования для Т-клеток при использовании различных уровней мРНК UGI *в транс* с различными мРНК редактора. На Фиг. 20A показан процент редактирования мРНК BC22n при 27,3 нМ. На Фиг. 20B показан процент редактирования мРНК BC22-2xUGI при 24,7 нМ. На Фиг. 20C показан процент редактирования мРНК BE4Max при 24,0 нМ.

На Фиг. 21 показано преобразование C в T в процентах от отредактированных прочтений при использовании различных уровней мРНК UGI *в транс* с различными мРНК редакторами (BC22n при 27,3 нМ, BC22-2xUGI при 24,7 нМ, BE4Max при 24,0 нМ).

На Фиг. 22 показан средний процент Т-клеток, отрицательных в отношении экспрессии MHC II на клеточной поверхности (% отрицательных MHC II) для нескольких

направляющих с использованием Cas9 или BC22, по отношению к расстоянию между граничными нуклеотидами участка разреза, показанными в виде пар оснований («bp»). Положительные числовые значения указывают на нуклеотид, граничащий с сайтом сплайсинга, 3’ от сайта разреза, тогда как отрицательные числовые значения указывают на нуклеотид, граничащий с сайтом сплайсинга, 5’ от сайта разреза.

На Фиг. 23A показана типичная онРНК (SEQ ID NO: 141, метилирование не показано) в возможной вторичной структуре с метками, обозначающими отдельные нуклеотиды консервативной области онРНК, включая нижний стержень, выпуклость, верхний стержень, нексус (нуклеотиды из которых можно обозначить как N1-N18, соответственно, в направлении от 5' к 3'), и область шпильки, которая включает области шпильки 1 и шпильки 2. Нуклеотид между шпилькой 1 и шпилькой 2 помечен n. Направляющая область может присутствовать на онРНК и обозначена на этой фигуре как «(N)x», предшествующая консервативной области онРНК.

На Фиг. 23B 10 сайтов YA консервативной области в иллюстративной последовательности онРНК (SEQ ID NO: 141, метилирование не показано) помечены цифрами от 1 до 10. Числа 25, 45, 50, 56, 64, 67 и 83 обозначают положение пиримидина сайтов YA 1, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 в онРНК с направляющей областью, обозначенной как $(N)_x$, например, где x необязательно равно 20.

На Фиг. 24A-B показаны результаты эффективности трех направляющих CIITA (G016086, G016092 и G016067) для редактирования Т-клеток с помощью BC22. На Фиг. 24A показан процент преобразования C в T. На Фиг. 24B показан процент отрицательных по MHC класса II Т-клеток.

На Фиг. 25 показан процент B2M-негативных Т-клеток после редактирования различными комбинациями мРНК. EP означает электропорацию.

На Фиг. 26 показан процент однонуклеотидных вариантов (SNV), которые представляют собой преобразования C-в-U в транскриптоме Т-клеток, отредактированных в B2M с различными комбинациями мРНК (н.з.=не является статистически значимым).

На Фиг. 27 показан процент B2M-негативных Т-клеток после обработки различными комбинациями мРНК.

На Фиг. 28 показаны профили редактирования локуса B2M в Т-клетках после обработки различными комбинациями мРНК.

На Фиг. 29 показан процент SNV, которые представляют собой преобразования C-в-T в амплифицированной геномной ДНК из отдельных Т-клеток, отредактированных в B2M с различными комбинациями мРНК (н.з.=не является статистически значимым).

На Фиг. 30 показан процент B2M-негативных клеток eHap1 после редактирования с использованием различных комбинаций мРНК.

На Фиг. 31 показаны профили редактирования локуса B2M в клетках eHap1 после обработки различными комбинациями мРНК.

На Фиг. 32 показан процент SNV, которые представляют собой преобразования C-в-T в клонально размноженных клетках eHap1, редактируемых в B2M с различными

комбинациями мРНК (н.з.=не является статистически значимым).

На Фиг. 33 показана жизнеспособность клеток по сравнению с необработанными клетками после электропорации или доставки LNP редакторов BC22n или Cas9 и одной или более направляющих.

На Фиг. 34 показана общая интенсивность пятна γH2AX на ядро после электропорации или доставки LNP редакторов BC22n или Cas9 и одной или более направляющих.

На Фиг. 35 показано процентное редактирование интересующих локусов после доставки LNP редакторов BC22n или Cas9 и одной или более направляющих.

На Фиг. 36 показан процент отрицательных клеток для указанных поверхностных белков после доставки LNP редакторов BC22n или Cas9 и одной или более направляющих.

На Фиг. 37 показан процент межхромосомных транслокаций среди всех уникальных молекул после доставки LNP редакторов BC22n или Cas9 и нескольких направляющих.

На Фиг. 38 показано среднее процентное редактирование в печени мыши после обработки различными редакторами оснований.

На Фиг. 39 показан средний процент активности преобразования C-в-T для конструкций редактора оснований, разработанных с различными доменами дезаминазы.

На Фиг. 40A-40K показан процент от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование C в T для конструкций редактирования оснований, разработанных с использованием различных линкеров.

На Фиг. 41 показано среднее процентное редактирование в SERPINA1 в Huh-7 после обработки конструкциями редактора оснований, разработанными с использованием различных линкеров.

На Фиг. 42 показана EC90 для редактирования оснований мРНК, сконструированных с использованием различных линкеров. Также показан 95% доверительный интервал (CI) для каждого значения EC90.

На Фиг. 43 показано среднее процентное редактирование локуса ANAPC5 в РНН с использованием конструкций редактора оснований, разработанных с использованием различных линкеров.

На Фиг. 44 показана EC95 для редактирования оснований мРНК, сконструированных с использованием различных линкеров. Также показан 95% доверительный интервал (CI) для каждого значения EC95.

На Фиг. 45 показано среднее процентное редактирование в локусе TRAC в РНН с использованием конструкций редактора оснований, разработанных с использованием различных линкеров.

На Фиг. 46 показана масса мРНК редактора оснований, сконструированного с различными линкерами, что приводит к 90% от максимального (EC90) нокдауна CD3. Также показан 95% доверительный интервал для каждого значения EC50.

На Фиг. 47 показана масса мРНК BC22n, сконструированных с различными линкерами, что приводит к 90% от максимальной (EC90) нокдауна CD3, HLA-A3 и HLA-DR, DP, DQ (EC50). Также показан 95% доверительный интервал (CI) для каждого значения EC50.

На Фиг. 48 показан средний процент редактирования в локусе TRAC в Т-клетках, обработанных онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах.

На Фиг. 49A показан средний процент редактирования в локусе TRBC1 в Т-клетках, обработанных онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах.

На Фиг. 49B показан средний процент редактирования в локусе TRBC2 в Т-клетках, обработанных онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах.

На Фиг. 50 показан средний процент редактирования в локусе CIITA в Т-клетках, обработанных онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах.

На Фиг. 51 показан средний процент редактирования в локусе B2M в Т-клетках, обработанных онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах.

На Фиг. 52 показан средний процент редактирования в локусе CD38 в Т-клетках, обработанных онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах.

На Фиг. 53A показан средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов CD3 после обработки онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах, нацеленных на TRAC.

На Фиг. 53B показан средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов CD3 после обработки онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах, нацеленных на TRBC.

На Фиг. 54A показан средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов HLA-DR, DP, DQ после обработки онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах, нацеленных на CIITA.

На Фиг. 54B показан средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов HLA-A после обработки онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах, нацеленных на HLA-A.

На Фиг. 55A показан средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов B2M после обработки онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах, нацеленных на B2M.

На Фиг. 55B показан средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов CD38 после обработки онРНК в 100-мерном или 91-мерном форматах, нацеленных на CD38.

На Фиг. 56 показано среднее процентное редактирование локуса ANAPC5 в печени мыши с увеличением количества мРНК UGI.

На Фиг. 57 показан процент чистоты редактирования C в T в локусе ANAPC5 в печени мыши после редактирования с увеличением количества мРНК UGI.

На Фиг. 58A показано полное редактирование при различных концентрациях мРНК BC22n-HiBiT при B2M в клетках PHH.

На Фиг. 58B показана чистота C-в-T при различных концентрациях мРНК UGI-HiBiT при B2M в клетках PHH.

На Фиг. 58C показано полное редактирование при различных концентрациях мРНК BC22-2xUGI-HiBiT при B2M в клетках PHH.

На Фиг. 58D показана чистота C-в-T при различных концентрациях мРНК BC22-2xUGI-HiBiT при B2M в клетках PHH.

На Фиг. 59A показано полное редактирование при различных концентрациях мРНК BC22n-HiBiT в T-клетках.

На Фиг. 59B показана чистота C-в-T при различных концентрациях мРНК UGI-HiBiT в T-клетках.

На Фиг. 59C показано полное редактирование при различных концентрациях мРНК BC22-2xUGI-HiBiT в T-клетках.

На Фиг. 59D показана чистота C-в-T при различных концентрациях мРНК BC22-2xUGI-HiBiT в T-клетках.

На Фиг. 60 показано редактирование ткани печени, полученной от мышей CD-1, обработанных LNP с фиксированными дозами онРНК и мРНК редактора оснований и различными дозами мРНК UGI.

На Фиг. 61 показана чистота C-в-T в ткани печени, полученной от мышей CD-1, обработанных LNP с фиксированными дозами онРНК и мРНК редактора оснований и различными дозами мРНК UGI.

На Фиг. 62 показан процент лизиса T-клеток, являющихся мишенями для NK-клеток, при различных соотношениях эффектор: мишень (E:T), обработанных онРНК и редактором оснований. и мРНК UGI.

На Фиг. 63 показана скорость преобразования в каждом положении нуклеотида направляющей для высокоактивных направляющих, отредактированных с помощью редактора оснований Spy.

На Фиг. 64 показана скорость преобразования в каждом положении нуклеотида направляющей для высокоактивных направляющих, отредактированных с помощью редактора оснований Nme2

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАСКРЫТЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO	**Описание**
1	мРНК, кодирующая BC22n
2	Открытая рамка считывания BC22n
3	Аминокислотная последовательность BC22n
4	мРНК, кодирующая BC22n с меткой HiBit
5	Открытая рамка считывания BC22n с меткой HiBit
6	Аминокислотная последовательность для BC22n с меткой HiBit

7	Не используется
8	Открытая рамка считывания Cas9
9	Аминокислотная последовательность Cas9
10	Не используется
11	Открытая рамка считывания Cas9
12	Аминокислотная последовательность Cas9
13	мРНК, кодирующая BE3
14	Открытая рамка считывания BE3
15	Аминокислотная последовательность BE3
16	мРНК, кодирующая BE3
17	Открытая рамка считывания BE3
18	Аминокислотная последовательность BE3
19	мРНК, кодирующая BC22
20	Открытая рамка считывания BC22
21	Аминокислотная последовательность BC22
22	Не используется
23	Открытая рамка считывания Cas9 с меткой HiBit
24	Аминокислотная последовательность для Cas9 с меткой HiBit
25	мРНК, кодирующая UGI
26	Открытая рамка считывания UGI
27	Аминокислотная последовательность UGI
28	мРНК, кодирующая BC22 с 2x UGI
29	Открытая рамка считывания BC22 с 2x UGI
30	Аминокислотная последовательность для BC22 с 2x UGI
31	мРНК, кодирующая белок BE4MAX
32	Открытая рамка считывания для белка BE4MAX
33	Аминокислотная последовательность белка BE4MAX
34	Последовательность мРНК, кодирующая UGI
35	Открытая рамка считывания UGI
36	Аминокислотная последовательность рекомбинантного Cas9
37	Не используется
38	Не используется
39	Не используется
40	Аминокислотная последовательность дезаминазы H. sapiens APOBEC3A

	(A3A)
41	Аминокислотная последовательность R. norvegicus APOBEC1
42	Иллюстративная кодирующая последовательность для UGI (SEQ ID NO. 43)
43	Аминокислотная последовательность иллюстративного UGI
44	Иллюстративная кодирующая последовательность для XTEN (SEQ ID NO. 46)
45	Иллюстративная кодирующая последовательность для XTEN (SEQ ID NO. 46)
46	Аминокислотная последовательность иллюстративного XTEN
47	Аминокислотная последовательность иллюстративного XTEN
48	Аминокислотная последовательность иллюстративного XTEN
49	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
50	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
51	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
52	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
53	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
54	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
55	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
56	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
57	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
58	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
59	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
60	Нуклеотидная последовательность иллюстративного линкера
61	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
62	Нуклеотидная последовательность для NLS SV40
63	Аминокислотная последовательность для NLS SV40
64	pCl-Neo
65	Скрининговая плазмида - инвариантная последовательность
66	pUC19
67	Промотор U6
68	Промотор CMV
69	3’ UTR из гена альбумина человека
70	Аминокислотная последовательность никазы Spy Cas9 (D10A) с 1x NLS в качестве C-концевых 7 аминокислот
71	ORF никазы Spy Cas9 (D10A), кодирующая SEQ ID NO: 70, с использованием минимальных кодонов уридина, как указано в таблице 3, со стартовым и стоп-

	кодонами
72	Последовательность, кодирующая ORF никазы Spy Cas9 (D10A), с использованием минимального количества кодонов уридина, как указано в таблице 3 (без стартовых или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
73	Аминокислотная последовательность никазы Spy Cas9 (без NLS)
74	ORF никазы Spy Cas9, кодирующая SEQ ID NO: 73, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, как указано в таблице 3, со старт- и стоп-кодонами
75	Кодирующая последовательность никазы Spy Cas9, кодирующая SEQ ID NO: 73, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, перечисленных в таблице 3 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
76	Аминокислотная последовательность Spy Cas9 с двумя сигналами ядерной локализации в качестве С-концевых аминокислот
77	ORF никазы Spy Cas9, кодирующая SEQ ID NO: 76, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, как указано в таблице 3, со старт- и стоп-кодонами
78	Кодирующая последовательность никазы Spy Cas9, кодирующая SEQ ID NO: 76, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, перечисленных в таблице 3 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
79	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами
80	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами и без NLS
81	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4, с двумя С-концевыми последовательностями NLS и старт- и стоп-кодонами
82	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами
83	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4, с двумя С-концевыми последовательностями NLS и старт- и стоп-кодонами
84	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из

	таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами и без NLS
85	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
86	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4 (без NLS и без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
87	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4 с двумя C-концевыми последовательностями NLS (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
88	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
89	ORF никазы Spy Cas9 с использованием низких малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4, с двумя C-концевыми последовательностями NLS (без стартовых или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
90	ORF никазы Spy Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4 (без NLS и без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)
91	Иллюстративная 5’ UTR
92	Иллюстративная 5’ UTR
93	Иллюстративная 5’ UTR
94	Иллюстративная 5’ UTR
95	Иллюстративная 5’ UTR
96	Иллюстративная 5’ UTR
97	Иллюстративная 5’ UTR
98	Иллюстративная 5’ UTR
99	Иллюстративная 3’ UTR
100	Иллюстративная 3’ UTR
101	Иллюстративная 3’ UTR
102	Иллюстративная 3’ UTR
103	Иллюстративная 3’ UTR

104	Иллюстративная 3’ UTR
105	Иллюстративная 3’ UTR
106	Иллюстративная 3’ UTR
107	Иллюстративная последовательность Kozak
108	Иллюстративная последовательность Kozak
109	Иллюстративная поли-А-последовательность
110	Иллюстративная NLS 1
111	Иллюстративная NLS 2
112	Иллюстративная NLS 3
113	Иллюстративная NLS 4
114	Иллюстративная NLS 5
115	Иллюстративная NLS 6
116	Иллюстративная NLS 7
117	Иллюстративная NLS 8
118	Иллюстративная NLS 9
119	Иллюстративная NLS 10
120	Иллюстративная NLS 11
121	Альтернативная NLS SV40
122	NLS нуклеоплазмина
123	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS SV40
124	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS1
125	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS2
126	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS3
127	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS4
128	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS5
129	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS6
130	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS7
131	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS8
132	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS9
133	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS10
134	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS11
135	Иллюстративная кодирующая последовательность для альтернативной NLS SV40
136-138	Не используется

139	Иллюстративная нуклеотидная последовательность, следующая за 3'-концом направляющей последовательности для образования crРНК
140	Консервативная часть онРНК spyCas9
141	Модифицированный паттерн онРНК, где N представляют собой нуклеотиды, кодирующие направляющую последовательность.
142	Иллюстративный паттерн модификации константной области направляющей (G282-C)
143	Иллюстративный паттерн модификации направляющей (G282-mN3Nx)
144	Иллюстративный паттерн модификации направляющей (G282-Nx)
145	Иллюстративный паттерн модификации направляющей (G282-N20)
146-150	Не используется
151	Иллюстративная последовательность направляющей
152	Иллюстративная последовательность направляющей для гена B2M
153	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TTR
154	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TRAC
155	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TRBC1/2
156	Иллюстративная последовательность направляющей
157	Иллюстративная последовательность направляющей для гена SERPINA1
158	Иллюстративная последовательность направляющей для гена SERPINA1
159	Иллюстративная последовательность направляющей
160	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
161	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
162	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
163	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
164	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
165	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
166	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
167	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
168	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
169	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
170	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
171	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
172	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA
173	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA

174-176	Не используется
177	Направляющая РНК G013009, нацеленная на TRAC
178	Направляющая РНК G016016, нацеленная на TRAC
179	Направляющая РНК G015991, нацеленная на B2M
180	Направляющая РНК G015996, нацеленная на B2M
181	Направляющая РНК G000297
182	Направляющая РНК G015995, нацеленная на B2M, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 152
183	G000282 РНК-направляемая, нацеленная на TTR, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 153
184	Направляющая РНК G016017, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 154
185	Направляющая РНК G016206, нацеленная на TRBC1/2, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 155
186	Направляющая РНК SG000296
187	Направляющая РНК SG001373, нацеленная на SERPINA1, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 157
188	Направляющая РНК SG001400, нацеленная на SERPINA1, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 158
189	Направляющая РНК SG005883
190	Направляющая РНК SG003018, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 160
191	Направляющая РНК G018075, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 161
192	Направляющая РНК G018076, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 162
193	Направляющая РНК G018077, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 163
194	Направляющая РНК G018078, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 164
195	Направляющая РНК G018081, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 165
196	Направляющая РНК G018082, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 166

197	Направляющая РНК G018084, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 167
198	Направляющая РНК G018085, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 168
199	Направляющая РНК G018091, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 169
200	Направляющая РНК G018100, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 170
201	Направляющая РНК G018117, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 171
202	Направляющая РНК G018118, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 172
203	Направляющая РНК G018120, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 173
204-210	Не используется
211	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
212	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
213	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
214	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
215	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
216	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
217	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
218	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
219	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
220	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
221	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
222	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
223	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
224	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
225	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
226	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
227	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
228	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
229	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера

230	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
231	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
232	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
233	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
234	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
235	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
236	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
237	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
238	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
239	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
240	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
241	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
242	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
243	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
244	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
245	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
246	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
247	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
248	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
249	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
250	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
251	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
252	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
253	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
254	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
255	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
256	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
257	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
258	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
259	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
260	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
261	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
262	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
263	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера

264	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
265	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
266	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
267	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
268	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
269	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
270	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
271	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
272	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера
273-300	Не используется
301	Иллюстративная мРНК, кодирующая APOBEC3A-Nme2D16A
302	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A
303	Иллюстративная аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A
304	Иллюстративная мРНК, кодирующая APOBEC3A-Nme2D16A
305	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A
306	Иллюстративная аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A
307	Иллюстративная мРНК, кодирующая APOBEC3A-Nme2D16A
308	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A
309	Иллюстративная аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A
310	Иллюстративная мРНК, кодирующая APOBEC3A-Nme2D16A
311	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A
312	Иллюстративная аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A
313	Иллюстративная аминокислотная последовательность NLS-NLS-APOBEC3A-L070-Nme2D16A
314	мРНК, кодирующая BC22-2XUGI с С-концевой меткой HiBiT (BC22-2XUGI-HibIT)
315	мРНК, кодирующая BC22-Nme2D16A (Nme2 BC22n)
316	мРНК, кодирующая UGI с С-концевой меткой HiBiT (UGI-HiBiT)
317-319	Не используется
320	Аминокислотная последовательность Nme2Cas9

321-337	Иллюстративная аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером
340	мРНК, кодирующая Nme2Cas9
341-357	Иллюстративная последовательность мРНК для редактора оснований с линкером
360	Открытая рамка считывания, кодирующая Nme2Cas9
361-377	Иллюстративная последовательность открытой рамки считывания редактора оснований с линкером
378-386	Не используется
387	Иллюстративная аминокислотная последовательность никазы D16A Nme2Cas9
388	Иллюстративная кодирующая последовательность никазы D16A Nme2Cas9
389	Иллюстративная кодирующая последовательность никазы D16A Nme2Cas9
390	Иллюстративная кодирующая последовательность никазы D16A Nme2Cas9
391	Иллюстративная открытая рамка считывания никазы D16A Nme2Cas9
392	Иллюстративная открытая рамка считывания никазы D16A Nme2Cas9
393	Иллюстративная открытая рамка считывания никазы D16A Nme2Cas9
394-400	Не используется
401-416	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на HLA-A
417	Не используется
418-422	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на HLA-A
423	Не используется
424	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на HLA-A
425-426	Не используется
429-435	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на HLA-A
436	Не используется
437-443	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на HLA-A
444	Не используется
445-453	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на HLA-A
454	Не используется
455-495	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на HLA-A
496	Иллюстративная направляющая РНК G023522, нацеленная на ген CD38
497	Иллюстративная направляющая РНК G019427, нацеленная на ANAPC5
498	Иллюстративная направляющая РНК G023519, нацеленная на B2M

499	Иллюстративная направляющая РНК G023520, нацеленная на TRAC
500	Иллюстративная направляющая РНК G023521, нацеленная на CIITA
501	Иллюстративная направляющая РНК G023523, нацеленная на HLA-A
502	Иллюстративная направляющая РНК G023524, нацеленная на TRBC1/2
503	Иллюстративная направляющая РНК G020073 Nme2Cas9
504	Иллюстративная направляющая РНК G020927 Nme2Cas9
505	Иллюстративная направляющая РНК G020928 Nme2Cas9
506	Иллюстративная направляющая РНК G020929 Nme2Cas9
507	Иллюстративная направляющая РНК G021237 Nme2Cas9
508	Иллюстративная направляющая РНК G021249 Nme2Cas9
509	Иллюстративная направляющая РНК G021321 Nme2Cas9
510	Иллюстративная направляющая РНК G021844 Nme2Cas9 с непептидным линкером
511	Иллюстративная направляющая РНК G000502, нацеленная на TTR
512	Иллюстративная онРНК NmeCas9
513	Консервативная область иллюстративной укороченной онРНК NmeCas9
514	Паттерн консервативной области иллюстративной укороченной онРНК NmeCas9
515	Паттерн консервативной области иллюстративной укороченной онРНК NmeCas9
516	Паттерн консервативной области иллюстративной укороченной/модифицированной онРНК NmeCas9 (Mod-77)
517	Консервативная область иллюстративной укороченной/модифицированной онРНК NmeCas9, содержащая линкеры (Mod-78)
518	Иллюстративная укороченная онРНК NmeCas9, содержащая линкеры
519	Иллюстративная укороченная/модифицированная РНК NmeCas9, содержащая линкеры
520	Иллюстративная укороченная/модифицированная РНК SpyCas9
521	Иллюстративная укороченная направляющая РНК SpyCas9
522	Иллюстративная укороченная/модифицированная РНК NmeCas9
523	Иллюстративная укороченная/модифицированная РНК SpyCas9, содержащая линкеры
524	Иллюстративная укороченная РНК SpyCas9, содержащая линкеры
525-528	Не используется

529	Иллюстративная направляющая РНК G016788
530-617	Иллюстративные направляющие РНК, нацеленные на CIITA
618-705	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TRBC
706-746	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TRAC
747-762	Иллюстративная последовательность направляющей РНК для гена TRAC
763-800	Не используется
801-852	Иллюстративные последовательности направляющей РНК для гена TRBC
853-868	Иллюстративные последовательности направляющей РНК для гена TRAC
869-956	Иллюстративная направляющая РНК для гена CD38
957-959	Не используется
960-1023	Иллюстративные аминокислотные последовательности цитидиндезаминаз
1024-1075	Иллюстративные последовательности направляющей РНК для гена TRBC
1076-1163	Иллюстративные последовательности направляющей РНК для гена CIITA

См. Таблицу последовательностей ниже для самих последовательностей. Последовательности транскрипта, как правило, могут содержать GGG в качестве первых трех нуклеотидов для использования с ARCA или AGG в качестве первых трех нуклеотидов для использования с CleanCap™. Соответственно, первые три нуклеотида могут быть модифицированы для использования с другими подходами кэпирования, такими как фермент кэпирования коровьей оспы. Промоторы и последовательности поли-А не включены в последовательности транскрипта. Промотор, такой как промотор U6 (SEQ ID NO: 67) или промотор CMV (SEQ ID NO: 68), и последовательность поли-А, такая как SEQ ID NO: 109, могут быть присоединены к раскрытым последовательностям транскрипта на 5'-конце и 3'-конце соответственно. Большинство нуклеотидных последовательностей представлены в виде ДНК, но могут быть легко преобразованы в РНК путем изменения T на U.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Далее будут подробно рассмотрены некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы на прилагаемых чертежах. Хотя настоящее изобретение будет описано в связи с проиллюстрированными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими вариантами осуществления. Напротив, изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в изобретение, как определено прилагаемой формулой изобретения.

Прежде чем настоящие идеи будут описаны более подробно, следует понимать, что раскрытие не ограничивается конкретными композициями или стадиями процессов, поскольку они могут варьироваться. Следует отметить, что при применении в данном описании и прилагаемой формуле формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на «конъюгат» включает множество конъюгатов, а ссылка на «клетку» включает множество клеток и тому подобное.

Числовые диапазоны включают в себя числа, определяющие диапазон. Измеряемые и измеримые значения считаются приблизительными с учетом значащих цифр и ошибки, связанной с измерением. Кроме того, применение слов «содержат», «содержит», «содержащий», «состоят из», «состоит из», «состоящий из», «включают», «включает» и «включающий» не является ограничивающим. Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и приведенное ниже подробное описание являются просто иллюстративными и пояснительными и не ограничивают пункты заявленной формулы.

Термин «примерно» или «приблизительно» означает приемлемую ошибку для конкретного значения, определенную специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как значение измеряется или определяется, или степень вариации, которая существенно не влияет на свойства описываемого предмета или в пределах допусков, принятых в данной области техники, *например*, в пределах 10%, 5%, 2% или 1%. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, приведенные в последующем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными и могут варьироваться в зависимости от необходимых свойств, которые стремятся получить. Как минимум, что не стоит трактовать как попытку ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр необходимо, по меньшей мере, толковать с учетом числа приведенных значимых цифр и путем применения обычных методов округления.

Если специально не указано в описании, варианты осуществления в описании, которые содержат «содержащие» различные компоненты, также рассматриваются как «состоящие из» или «состоящие по существу из» указанных компонентов; варианты осуществления в описании, которые содержат «состоящий из» различных компонентов, также рассматриваются как «содержащие» или «состоящие в основном из» указанных компонентов; и варианты осуществления в описании, в которых говорится, что «состоит в основном из» различных компонентов, также рассматриваются как «состоящие из» или «содержащие» указанные компоненты (эта взаимозаменяемость не применяется к применению этих терминов в формуле изобретения).

Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие объект изобретения каким-либо образом. В случае, если какая-либо литература, включенная посредством ссылки, противоречит прямому содержанию данного описания, включая,

помимо прочего, определение, прямое содержание данного описания имеет преимущественную силу. Хотя настоящие идеи описаны в сочетании с различными вариантами осуществления, не предполагается, что настоящие идеи ограничиваются такими вариантами осуществления. Напротив, настоящие идеи охватывают различные альтернативы, модификации и эквиваленты, что будет понятно специалистам в данной области техники.

[001] **Определения**

Если не указано иное, следующие термины и фразы, применяемые в настоящем документе, имеют следующие значения:

Применяемый в настоящем документе термин «или их комбинации» относится ко всем перестановкам и комбинациям перечисленных терминов, предшествующих этому термину. Например, «A, B, C или их комбинации» включает по меньшей мере один из: A, B, C, AB, AC, BC или ABC, и, если порядок важен в конкретном контексте, также BA, CA, CB, ACB, CBA, BCA, BAC или CAB. Продолжая этот пример, явно включены комбинации, которые содержат повторы одного или большего количества элементов или терминов, таких как BB, AAA, AAB, BBC, CBBA, CABA и так далее. Специалист в данной области техники поймет, что обычно количество элементов или терминов в любой комбинации не ограничено, если иное не очевидно из контекста.

Применяемый в настоящем документе термин «набор» относится к упакованному набору связанных компонентов, таких как один или большее количество полинуклеотидов или композиций, и один или большее количество связанных материалов, таких как устройства для доставки (например, шприцы), растворители, растворы, буферы, инструкции, или осушители.

«Или» используется во включающем смысле, то есть эквивалентно «и/или», если контекст не требует иного.

В настоящем документе «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота» применяется для обозначения мультимерного соединения, включающего нуклеозиды или аналоги нуклеозидов, которые имеют азотсодержащие гетероциклические основания или аналоги оснований, связанные друг с другом вдоль основной цепи, включая обычные РНК, ДНК, смешанные РНК-ДНК и полимеры, которые являются их аналогами. «Скелет» нуклеиновой кислоты может состоять из различных связей, включая одну или большее количество связей сахар-фосфодиэфир, связей пептид-нуклеиновой кислоты («пептидные нуклеиновые кислоты» или PNA; PCT № WO 95/32305), фосфоротиоатных связей, метилфосфонатные связи или их комбинации. Фрагменты сахара нуклеиновой кислоты могут представлять собой рибозу, дезоксирибозу или аналогичные соединения с заменами, например, 2'-метокси- или 2'-галогенидными заменами. Азотистые основания могут представлять собой обычные основания (A, G, C, T, U), их аналоги (например, модифицированные уридины, такие как 5-метоксиуридин, псевдоуридин или N1-метилпсевдоуридин или другие); инозин; производные пуринов или пиримидинов (например, N^4-метилдезоксигуанозин, деаза- или аза-пурины, деаза- или аза-пиримидины,

пиримидиновые основания с заместителями в позициях 5 или 6 (например, 5-метилцитозин), пуриновые основания с заместителем в позициях 2, 6 или 8, 2-амино-6-метиламинопурин, O^6-метилгуанин, 4-тиопиримидины, 4-аминопиримидины, 4-диметилгидразин-пиримидины и O^4-алкилпиримидины; патент США, № 5378825 и PCT № WO 93/13121). Для общего обсуждения см. The Biochemistry of the Nucleic Acids 5-36, Adams et al., ed., 11^{-e} изд., 1992). Нуклеиновые кислоты могут включать один или большее количество «основных» остатков, где основная цепь не включает азотистое основание для позиции(ий) полимера (патент США № 5585481). Нуклеиновая кислота может содержать только обычные сахара РНК или ДНК, основания и связи или может включать как обычные компоненты, так и замены (например, обычные основания с 2'-метоксисвязями или полимеры, содержащие как обычные основания, так и один или большее количество аналогов оснований). Нуклеиновая кислота включает «замкнутую нуклеиновую кислоту» (ЗНК), аналог, содержащий один или большее количество нуклеотидных мономеров ЗНК с бициклической фуранозной единицей, запертой в конформации РНК, имитирующей сахар, что повышает сродство к гибридизации с комплементарными последовательностями РНК и ДНК (Vester and Wengel, 2004, Biochemistry 43(42):13233-41). РНК и ДНК имеют разные фрагменты сахара и могут различаться наличием урацила или его аналогов в РНК и тимина или его аналогов в ДНК.

«Полипептид», используемый в данном документе, относится к мультимерному соединению, содержащему аминокислотные остатки, которые могут принимать трехмерную конформацию. Полипептиды включают, но не ограничиваются ими, ферменты, белки-предшественники ферментов, регуляторные белки, структурные белки, рецепторы, белки, связывающие нуклеиновые кислоты, антитела и т. д. Полипептиды могут, но не обязательно, содержать посттрансляционные модификации, неприродные аминокислоты, простетические группы и т.п.

Применяемый в настоящем документе термин «цитидиндезаминаза» означает полипептид или комплекс полипептидов, которые способны проявлять активность цитидиндезаминазы, которая катализирует гидролитическое дезаминирование цитидина или дезоксицитидина, обычно приводящее к образованию уридина или дезоксиуридина. Цитидиндезаминазы охватывают ферменты суперсемейства цитидиндезаминаз и, в частности, ферменты семейства APOBEC (подгруппы ферментов APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 и APOBEC3), индуцированную активацией цитидиндезаминазу (AID или AICDA) и дезаминазы CMP (см., например, Conticello et al., Mol. Biol. Evol. 22:367-77, 2005; Conticello, Genome Biol. 9:229, 2008; Muramatsu et al., J. Biol. Chem. 274: 18470-6, 1999); Carrington et al., Cells 9:1690 (2020)). В некоторых вариантах осуществления включены варианты любой известной цитидиндезаминазы или белка APOBEC. Варианты включают белки, имеющие последовательность, которые отличаются от белка дикого типа одной или несколькими мутациями (т.е. , заменами, делециями, вставками), такими как одна или несколько точечных замен. Например, можно использовать укороченную последовательность, например, путем делеции N-концевых, C-концевых или внутренних

аминокислот, предпочтительно от одной до четырех аминокислот на С-конце последовательности. Применяемый в настоящем документе термин «вариант» относится к аллельным вариантам, вариантам сплайсинга и природным или искусственным мутантам, которые гомологичны эталонной последовательности. Вариант является «функциональным» в том смысле, что он проявляет каталитическую активность в редактировании ДНК.

Используемый в данном документе термин «APOBEC3A» относится к цитидиндезаминазе, такой как белок, экспрессируемый геном A3A человека. APOBEC3A может обладать каталитической активностью редактирования ДНК. Аминокислотная последовательность APOBEC3A была описана (идентификатор доступа UniPROT ID: p31941) и включена в настоящий документ как SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения белок APOBEC3A представляет собой белок APOBEC3A человека и/или белок дикого типа. Варианты включают белки, имеющие последовательность, которые отличаются от белка APOBEC3A дикого типа одной или несколькими мутациями (т.е. , заменами, делециями, вставками), такими как одна или несколько точечных замен. Например, можно использовать укороченную последовательность APOBEC3A, например, путем делеции N-концевых, С-концевых или внутренних аминокислот, предпочтительно от одной до четырех аминокислот на С-конце последовательности. Применяемый в настоящем документе термин «вариант» относится к аллельным вариантам, вариантам сплайсинга и природным или искусственным мутантам, которые гомологичны эталонной последовательности APOBEC3A. Вариант является «функциональным» в том смысле, что он проявляет каталитическую активность в редактировании ДНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения APOBEC3A (такой как человеческий APOBEC3A) аминокислота дикого типа имеет позицию 57 (как пронумеровано в последовательности дикого типа). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения APOBEC3A (такой как человеческий APOBEC3A) аминокислота содержит аспарагин в позиции 57 (как пронумеровано в последовательности дикого типа).

Применяемый в настоящем документе термин «никаза» представляет собой фермент, который создает одноцепочечный разрыв (также известный как «разрыв») в двухцепочечной ДНК, т. е. разрезает одну цепь двойной спирали ДНК, но не другую. Применяемый в настоящем документе термин «РНК-направляемая никаза» означает полипептид или комплекс полипептидов, обладающих ДНК-никазной активностью, при этом ДНК-никазная активность специфична для последовательности и зависит от последовательности РНК. Типовые РНК-направляемые никазы включают Cas никазы. Никазы Cas включают, без ограничения, никазные формы комплекса Csm или Cmr системы CRISPR типа III, ее субъединицы Cas10, Csm1 или Cmr2, каскадный комплекс системы CRISPR I типа, ее субъединицу Cas3 и нуклеазы Cas класса 2. Никазы Cas класса 2 включают варианты Cas класса 2, в которых инактивирован только один из двух каталитических доменов, которые обладают РНК-направляемой ДНК-никазной

активностью. Никазы Cas класса 2 включают, например, Cas9 (например, варианты SpyCas9 H840A, D10A или N863A), Cpf1, C2c1, C2c2, C2c3, HF Cas9 (например, варианты N497A, R661A, Q695A, Q926A), HypaCas9 (например, варианты N692A, M694A, Q695A, H698A), белки eSPCas9(1.0) (например, варианты K810A, K1003A, R1060A) и eSPCas9(1.1) (например, варианты K848A, K1003A, R1060A) и их модификации. Белок Cpf1, Zetsche et al., Cell, 163: 1-13 (2015), гомологичен Cas9 и содержит RuvC-подобный белковый домен. Последовательности Cpf1 из Zetsche включены посредством ссылки во всей их полноте. См., например, Zetsche, таблицы S1 и S3. «Cas9» включает S. pyogenes (Spy) Cas9, варианты Cas9, перечисленные в настоящем документе, и их эквиваленты. См, *например*, Makarova et al., Nat Rev Microbiol, 13(11): 722-36 (2015); Shmakov et al., Molecular Cell, 60:385-397 (2015).

Несколько ортологов Cas9 были получены из N. meningitidis (Esvelt et al., NAT. METHODS, vol. 10, 2013, 1116-1121; Hou et al., PNAS, vol. 110, 2013, pages 15644-15649; Edraki et al., Mol. Cell 73:714-726, 2019) (Nme1Cas9, Nme2Cas9 и Nme3Cas9). Ортолог Nme2Cas9 эффективно функционирует в клетках млекопитающих, распознает N4CC PAM и может использоваться для редактирования in vivo (Ran et al., NATURE, vol. 520, 2015, pages 186-191; Kim et al., NAT. COMMUN., vol. 8, 2017, pages 14500). Было показано, что Nme2Cas9 естественным образом устойчив к нецелевому редактированию (Lee et al., MOL. THER., vol. 24, 2016, pages 645-654; Kim et al., 2017). См. также, например, WO/2020081568 (например, страницы 28 и 42), описывающую никазу Nme2Cas9 D16A, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки. Повсюду «NmeCas9» является общим и охватывает любой тип NmeCas9, включая Nme1Cas9, Nme2Cas9 и Nme3Cas9.

Используемый в данном документе термин «слитый белок» относится к гибридному полипептиду, который содержит полипептиды по меньшей мере из двух разных белков или источников. Один полипептид может быть расположен на аминоконцевой (N-концевой) части слитого белка или на карбоксиконцевом (С-концевом) белке, образуя таким образом «аминоконцевой слитый белок» или «карбоксиконцевой слитый белок», соответственно. Любой из предложенных в настоящем изобретении белков может быть получен любым способом, известным в данной области техники. Например, представленные в настоящем документе белки могут быть получены посредством экспрессии и очистки рекомбинантных белков, что особенно подходит для слитых белков, содержащих пептидный линкер. Методы экспрессии и очистки рекомбинантных белков хорошо известны в данной области техники и включают методы, описанные Грином и Сэмбруком, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (4-е изд., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbour, N.Y. (2012)), полное содержание которых включены в настоящий документ в посредством ссылки.

Применяемый в настоящем документе термин «линкер», относится к химической группе или молекуле, связывающей две соседние молекулы или фрагменты. Как правило, линкер расположен между двумя группами, молекулами или другими фрагментами или

окружен ими и соединен с каждым из них ковалентной связью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения линкер представляет собой аминокислоту или множество аминокислот (*например*, пептид или белок), такой как линкер «XTEN» из 16 аминокислотных остатков или его вариант (см., *например*, Примеры; и Шелленбергер и др. Рекомбинантный полипептид продлевает период полувыведения пептидов и белков in vivo регулируемым образом. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009)). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения линкер XTEN содержит последовательность SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 46), SGSETPGTSESA (SEQ ID NO: 47) или SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO: 48). В некоторых вариантах осуществления линкер содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272.

Используемый в данном документе термин «ингибитор урацил-ДНК-гликозилазы»,«ингибитор урацил-ДНК-гликозилазы» или «UGI» относится к белку, который способен ингибировать фермент репарации оснований урацил-ДНК-гликозилазы (UDG) (например, UniPROT ID: P14739; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 43).

Применяемый в настоящем документе термин «открытая рамка считывания» или «ORF» гена относится к последовательности, состоящей из серии кодонов, которые определяют аминокислотную последовательность белка, кодируемого геном. ORF как правило начинается со стартового кодона (например, ATG в ДНК или AUG в РНК) и заканчивается стоп-кодоном, например, TAA, TAG или TGA в ДНК или UAA, UAG или UGA в РНК.

Термины «направляющая РНК», «нРНК» и «направляющая» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения или crРНК (также известной как CRISPR РНК), или комбинации crРНК и trРНК (также известной как tracrРНК). crРНК и trРНК могут быть связаны в виде одиночной молекулы РНК (одиночная направляющая РНК, онРНК) или в виде двух отдельных молекул РНК (двойная направляющая РНК, днРНК). Термин «направляющая РНК» или «нРНК» относится к каждому типу. trРНК может быть природной последовательностью или последовательностью trРНК с модификациями или вариациями по сравнению с природными последовательностями.

Используемый в данном документе термин «направляющая последовательность» или «направляющая область» или «спейсер» или «спейсерная последовательность» и т.п. относится к последовательности в нРНК, которая комплементарна целевой последовательности и функционирует, направляя нРНК к целевой последовательности для связывания или модификации (например, расщепления) РНК-зависимой никазой. Направляющая последовательность может иметь длину 20 нуклеотидов, например, в случае Streptococcus pyogenes (т. е. Spy Cas9 (также называемого SpCas9)) и родственных гомологов/ортологов Cas9. В качестве направляющих также можно использовать более короткие или длинные последовательности, например, длиной 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидов. Направляющая последовательность может иметь длину 20-25 нуклеотидов, например, в случае Nme Cas9, например, 20-, 21-, 22-, 23-, 24-или 25-

нуклеотидов в длину . Например, с Nme Cas9 можно использовать направляющую последовательность длиной 24 нуклеотида, например, Nme2 Cas9.

В некоторых вариантах осуществления целевая последовательность находится в гене или на хромосоме, например, и является комплементарной гидовой последовательности. В некоторых вариантах степень комплементарности или идентичности между гидовой последовательностью и соответствующей ей целевой последовательностью может составлять около 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения направляющая последовательность и целевая область могут быть на 100% комплементарными или идентичными. В других вариантах осуществления настоящего изобретения направляющая последовательность и целевая область могут содержать по меньшей мере одно несовпадение. Например, направляющая последовательность и целевая последовательность могут содержать 1, 2, 3 или 4 несовпадения, причем общая длина целевой последовательности составляет по меньшей мере 17, 18, 19, 20 или более пар оснований. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность и целевая область могут содержать 1-4 несовпадений, причем направляющая последовательность содержит по меньшей мере 17, 18, 19, 20 или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления гидовая последовательность и целевая область могут содержать 1, 2, 3 или 4 несовпадения, причем гидовая последовательность содержит 20 нуклеотидов.

Используемый в данном документе термин «целевая последовательность» или «геномная целевая последовательность» относится к последовательности нуклеиновой кислоты в целевом гене, которая комплементарна направляющей последовательности нРНК. Взаимодействие целевой последовательности и направляющей последовательности направляет РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, для связывания и, возможно, разрыва или расщепления (в зависимости от активности агента) внутри целевой последовательности. Целевые последовательности для белков Cas включают как положительные, так и отрицательные цепи геномной ДНК (то есть заданную последовательность и обратный комплемент последовательности), поскольку субстрат нуклеиновой кислоты для белка Cas представляет собой двухцепочечную нуклеиновую кислоту. Соответственно, когда о направляющей последовательности говорят, что она «комплементарна последовательности-мишени», следует понимать, что направляющая последовательность может направлять РНК-направленный ДНК-связывающий агент (например, dCas9 или поврежденный Cas9) на связывание с обратным комплементом целевой последовательности. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, если гидовая последовательность связывается с обратным комплементом целевой последовательности, гидовая последовательность является идентичной определенным нуклеотидам целевой последовательности (*например*, целевой последовательности, не включающей PAM) за исключением замены U на T в гидовой последовательности.

Как используется в данном документе, считается, что первая последовательность

«содержит последовательность с по меньшей мере X% идентичности» со второй последовательностью, если выравнивание первой последовательности со второй последовательностью демонстрирует, что X% или более из положений во второй последовательности полностью соответствуют первой последовательности. Например, последовательность AAGA содержит последовательность со 100% идентичностью с последовательностью AAG, потому что выравнивание дало бы 100% идентичность в том смысле, что имеются совпадения во всех трех положениях второй последовательности. Различия между РНК и ДНК (обычно обмен уридина на тимидин или наоборот) и присутствие нуклеозидных аналогов, таких как модифицированные уридины, не способствуют различиям в идентичности или комплементарности среди полинуклеотидов поскольку соответствующие нуклеотиды (такие как тимидин, уридин или модифицированный уридин) имеют один и тот же комплемент (например, аденозин для всех из тимидина, уридина или модифицированного уридина; другим примером являются цитозин и 5-метилцитозин, оба из которых содержат гуанозин в качестве комплементарного основания). Так, например, последовательность 5'-AXG, где X представляет собой любой модифицированный уридин, такой как псевдоуридин, N1-метилпсевдоуридин или 5-метоксиуридин, считается на 100% идентичным AUG, поскольку оба они полностью комплементарны одной и той же последовательности (5'-CAU). Примерами алгоритмов выравнивания являются алгоритмы Смита-Уотермана и Нидлмана-Вунша, которые хорошо известны в данной области техники. Специалисту в данной области техники будет понятно, какой алгоритм выбрать и какие настройки параметров подходят для данной пары последовательностей, которые должны быть выровнены; для последовательностей в общем одинаковой длины и ожидаемой идентичности >50% для аминокислот или >75% для нуклеотидов, как правило, подходит алгоритм Нидлмана-Вунша со стандартными настройками интерфейса алгоритма Нидлмана-Вунша, предложенного EBI на веб-сервере www.ebi.ac.uk.

Применяемый в данном документе термин «мРНК» относится к полинуклеотиду, отличному от ДНК, и содержит открытую рамку считывания, которая может транслироваться в полипептид (*m.e.*, может служить субстратом для трансляции с помощью рибосомы и аминоацилированной тРНК). мРНК может содержать сахарофосфатный остов, включающий остатки рибозы или их аналоги, *например*, остатки 2'-метоксирибозы. В некоторых вариантах осуществления сахара сахарофосфатного остова мРНК состоят по существу из остатков рибозы, остатков 2'-метоксирибозы или их комбинации. Как правило, мРНК не содержат существенного количества остатков тимидина (*например*, 0 остатков или менее 30, 20, 10, 5, 4, 3 или 2 остатков тимидина; или содержание тимидина менее 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,2% или 0,1%). мРНК может содержать модифицированные уридины в некоторых или во всех своих положениях уридина.

«Модифицированный уридин» используется в данном документе для обозначения нуклеозида, отличного от тимидина, с теми же акцепторами водородных связей, что и

уридин, и одним или более структурными отличиями от уридина. В некоторых вариантах осуществления модифицированный уридин представляет собой замещенный уридин, то есть уридин, в котором один или более непротонных заместителей (*например*, алкокси, такой как метокси) занимает место протона. В некоторых вариантах осуществления модифицированный уридин представляет собой псевдоуридин. В некоторых вариантах осуществления модифицированный уридин представляет собой замещенный псевдоуридин, то есть псевдоуридин, в котором один или более непротонных заместителей (*например*, алкил, такой как метил) занимает место протона. В некоторых вариантах осуществления модифицированный уридин представляет собой любой из замещенного уридина, псевдоуридина или замещенного псевдоуридина.

В контексте данного документа «положение уридина» относится к положению в полинуклеотиде, занимаемом уридином или модифицированным уридином. Так, например, полинуклеотид, в котором «100% положений уридина представляют собой модифицированные уридины», содержит модифицированный уридин в каждом положении, которое было бы уридином в обычной РНК (где все основания являются стандартными основаниями A, U, C или G) той же последовательности. Если не указано иное, U в полинуклеотидной последовательности таблицы последовательностей или в перечне последовательностей, включенном или сопровождающем данное описание, может представлять собой уридин или модифицированный уридин.

Используемый в данном документе термин «минимальный кодон(ы) уридина» для данной аминокислоты представляет собой кодон(ы) с наименьшим количеством уридинов (обычно 0 или 1, за исключением кодона для фенилаланина, где минимальный кодон уридина имеет 2 уридина). Модифицированные остатки уридина считаются эквивалентными уридинам с целью оценки содержания уридина.

Используемый в данном документе термин «содержание динуклеотида из уридинов (UU)» ORF может быть выражено в абсолютных единицах в виде суммы динуклеотидов UU в ORF или на основе частоты в виде процентной доли положений, занимаемых уридинами в динуклеотидах из уридинов (например, AUUAU будет иметь содержание динуклеотида из уридинов 40%, потому что 2 из 5 положений занимают уридины динуклеотида из уридинов). Модифицированные остатки уридина считаются эквивалентными уридинам с целью оценки содержания динуклеотидов из уридина.

Используемый в данном документе термин «минимальный кодон(ы) аденина» для данной аминокислоты представляет собой кодон(ы) с наименьшим количеством аденинов (обычно 0 или 1, за исключением кодона для лизина и аспарагина, где минимальный кодон аденина содержит 2 аденина). Модифицированные остатки аденина считаются эквивалентными аденинам для целей оценки содержания аденина.

Используемый в данном документе термин содержание динуклеотида из аденинов ORF может быть выражено в абсолютных единицах в виде суммы динуклеотидов AA в ORF или на основе частоты в виде процентной доли положений, занимаемых аденинами в динуклеотидах из аденинов (например, UAAUA будет иметь содержание динуклеотида из

аденинов 40%, потому что 2 из 5 положений занимают аденины динуклеотида из аденинов). Модифицированные остатки аденина считаются эквивалентными аденинам с целью оценки содержания адениндинуклеотидов.

Применяемый в данном документе термин «индел» относится к вставным/делеционным мутациям, состоящим из ряда нуклеотидов, которые либо вставлены, либо удалены, например, в месте двухцепочечных разрывов (DSB) в целевой нуклеиновой кислоте.

Применяемый в данном документе термин «нокдаун» относится к снижению экспрессии конкретного продукта гена (*например*, белка, мРНК или обоих). Нокдаун белка можно измерить либо путем обнаружения белка, секретируемого тканью или популяцией клеток (например, в сыворотке или клеточной среде), либо путем определения общего клеточного количества белка из интересующей ткани или клеточной популяции. Способы измерения нокдауна мРНК известны и включают секвенирование мРНК, выделенной из интересующей ткани или клеточной популяции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения «нокдаун» может относиться к некоторой потере экспрессии конкретного продукта гена, например, к уменьшению количества транскрибируемой мРНК или уменьшению количества белка, экспрессируемого популяцией клеток (включая in vivo популяции, такие как были обнаруженные в тканях).

Применяемый в настоящем документе термин «нокаут» относится к потере экспрессии определенного белка в клетке. Нокаут можно измерить либо путем определения количества белка, секретируемого тканью или популяцией клеток (например, в сыворотке или клеточной среде), либо путем определения общего клеточного количества белка в ткани или популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению «нокаутируют» целевой белок в одной или нескольких клетках (например, в популяции клеток, включая популяции in vivo, такие как обнаруженные в тканях). В некоторых вариантах осуществления нокаут представляет собой не образование мутанта целевого белка, например, созданного инделями, а скорее полную потерю экспрессии целевого белка в клетке, т.е. снижение экспрессии ниже уровня обнаружения используемого анализа.

Используемые в данном документе термины «сигнал ядерной локализации» (NLS) или «последовательность ядерной локализации» относятся к аминокислотной последовательности, которая индуцирует транспорт молекул, содержащих такие последовательности или связанных с такими последовательностями, в ядро эукариотических клеток. Сигнал ядерной локализации может образовывать часть транспортируемой молекулы. В некоторых вариантах осуществления NLS может быть присоединен к молекуле посредством ковалентной связи, водородных связей или ионных взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления NLS может быть слит с молекулой через линкер.

«β2M» или «B2M», как применяется в настоящем документе, относится к

последовательности нуклеиновой кислоты или белковой последовательности «β-2 микроглобулина»; ген человека имеет инвентарный номер NC_000015 (диапазон 44711492..44718877), ссылка GRCh38.p13. Белок B2M связан с молекулами MHC класса I в виде гетеродимера на поверхности ядерных клеток и необходим для экспрессии белка MHC класса I.

«CIITA», или «CIITA», или «C2TA», как применяется в настоящем документе, относится к последовательности нуклеиновой кислоты или белковой последовательности «трансактиватора главного комплекса гистосовместимости класса II»; ген человека имеет инвентарный номер NC_000016.10 (диапазон 10866208..10941562), ссылка GRCh38.p13. Белок CIITA в ядре действует как положительный регулятор транскрипции гена MHC класса II и необходим для экспрессии белка MHC класса II.

Используемый в данном документе термин «MHC» или «молекула(ы) MHC», или «белок MHC», или «комплекс(ы) MHC» относится к молекуле главного комплекса гистосовместимости (или во множественном числе) и включает, *например*, молекулы MHC класса I и MHC класса II. У людей молекулы MHC называются комплексами «лейкоцитарного антигена человека», или «молекулами HLA», или «белком HLA». Использование терминов «MHC» и «HLA» не предназначено для ограничения; используемый в данном документе термин «MHC» может использоваться для обозначения молекул MHC человека, *т.е.* молекул HLA. Поэтому термины «MHC» и «HLA» используются в данном документе взаимозаменяемо.

Применяемый в настоящем документе термин «HLA-A», в контексте белка HLA-A, относится к молекуле белка MHC класса I, которая представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой цепи (кодируемой геном HLA-A) и легкой цепи (*например*, бета-2-микроглобулин). Применяемый в настоящем документе термин «HLA-A» или «ген HLA-A», в контексте нуклеиновых кислот, относится к гену, кодирующему тяжелую цепь молекулы белка HLA-A. Ген HLA-A также называют «гистосовместимостью HLA класса I, альфа-цепью»; ген человека имеет инвентарный номер NC_000006.12 (29942532..29945870). Известно, что ген HLA-A имеет тысячи различных версий (также называемых «аллелями») в популяции (и индивид может получить два разных аллеля гена HLA-A). Доступ к общедоступной базе данных аллелей HLA-A, включая информацию о последовательности, можно получить на сайте IPD-IMGT/HLA: https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/. Все аллели HLA-A охватываются терминами «HLA-A» и «ген HLA-A».

В данном документе термин «HLA-B», в контексте нуклеиновых кислот, относится к гену, кодирующему тяжелую цепь молекулы белка HLA-B. HLA-B также называют «гистосовместимостью HLA класса I, B альфа-цепью»; ген человека имеет инвентарный номер NC_000006.12 (31353875..31357179).

Применяемый в настоящем документе «HLA-C», в контексте нуклеиновых кислот, относится к гену, кодирующему тяжелую цепь молекулы белка HLA-C HLA-C также называют «гистосовместимостью HLA класса I, C альфа-цепью»; ген человека имеет

инвентарный номер NC_000006.12 (31268749..31272092).

«TRBC1» и «TRBC2», используемые в данном документе в контексте нуклеиновых кислот, относятся к двум гомологичным генам, кодирующим β-цепь Т-клеточного рецептора. «TRBC» или «TRBC1/2» используются в данном документе для обозначения TRBC1 и TRBC2. Последовательность человеческого TRBC1 дикого типа доступна в NCBI Gene ID: 28639; Ensembl: ENSG00000211751. Бета-константа Т-клеточного рецептора, продукт трансляции V_сегмента, BV05S1J2.2, TCRBC1 и TCRB являются синонимами генов для TRBC1. Последовательность человеческого TRBC2 дикого типа доступна в NCBI Gene ID: 28638; Ensembl: ENSG00000211772. Бета-константа Т-клеточного рецептора, продукт трансляции V_сегмента и TCRBC2 являются синонимами генов для TRBC2.

«TRAC», используемый в данном документе в контексте нуклеиновых кислот, относится к гену, кодирующему α-цепь Т-клеточного рецептора. Последовательность человеческого TRAC дикого типа доступна в NCBI Gene ID: 28755; Ensembl: ENSG00000277734. Альфа-константный Т-клеточный рецептор, TCRA, IMD7, TRCA и TRA являются генными синонимами TRAC.

Применяемый в настоящем документе термин «гомозиготный» относится к наличию двух идентичных аллелей определенного гена.

Применяемый в настоящем документе термин «лечение» относится к любому введению или применению терапевтического средства для лечения заболевания или расстройства у субъекта и включает ингибирование заболевания, остановку его развития, облегчение одного или большего количества симптомов заболевания, излечение заболевания или предотвращение одного из них или большее количество симптомов заболевания, включая рецидив симптома.

Используемые в данном документе термины «доставка» и «введение» используются взаимозаменяемо и включают применения ex vivo и in vivo.

Совместное введение, используемое в данном документе, означает, что множество веществ вводят достаточно близко друг к другу во времени, чтобы агенты действовали вместе. Совместное введение включает совместное введение веществ в одном составе и введение веществ в отдельных составах достаточно близко по времени, чтобы агенты действовали вместе.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый» означает то, что применимо при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом нетоксична и не является нежелательной с биологической точки зрения, и которая не является неприемлемой для фармацевтического применения.Фармацевтически приемлемые обычно относятся к апирогенным веществам. Фармацевтически приемлемые могут относиться к веществам, которые являются стерильными, особенно к фармацевтическим веществам, предназначенным для инъекций или инфузий.

В контексте данного документа «субъект» относится к любому члену царства животных. В некоторых вариантах осуществления«субъект» относится к человеку. В

некоторых вариантах осуществления «субъект» относится к животным, отличным от человека. В некоторых вариантах осуществления«субъект» относится к приматам. В некоторых вариантах осуществления субъекты включают, без ограничений, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб и/или червей. В определенных вариантах осуществления субъект, не являющийся человеком, представляет собой млекопитающее (*например*, грызун, мышь, крысу, кролик, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примат и/или свинью). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект может быть трансгенным животным, генно-модифицированным животным и/или клоном. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый, подросток или младенец. В некоторых вариантах осуществления используются термины «индивид» или «пациент», которые считаются взаимозаменяемыми с термином «субъект».

Применяемый в настоящем документе термин «снижение или устранение» экспрессии белка в клетке относится к частичной или полной потере экспрессии белка по сравнению с немодифицированной клеткой. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения поверхностная экспрессия белка на клетке измеряется с помощью проточной цитометрии и имеет «сниженную или устраненную» поверхностную экспрессию по сравнению с немодифицированной клеткой, о чем свидетельствует снижение флуоресцентного сигнала при окрашивании тем же антителом против белка. Клетка, которая имеет «сниженную или устраненную» поверхностную экспрессию белка с помощью проточной цитометрии по сравнению с немодифицированной клеткой, может быть названа «отрицательной» в отношении экспрессии этого белка, о чем свидетельствует сигнал флуоресценции, аналогичный сигналу клетки, окрашенной антителом изотипического контроля. «Снижение или устранение» экспрессии белка можно измерить другими известными в данной области техники методиками с соответствующими контролями, известными специалистам в данной области техники.

[002] **Иллюстративные композиции и способы**

В некоторых вариантах осуществления предлодена нуклеиновая кислота, причем нуклеиновая кислота содержит открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направленную никазу, при этом полипептид не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой мРНК. В некоторых вариантах осуществления предложен полипептид, кодируемый мРНК.

В некоторых вариантах осуществления предложен полипептид или мРНК, кодирующая полипептид, причем полипептид содержит цитидиндезаминазу и РНК-направленную никазу, при этом полипептид не содержит UGI. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза представляет собой A3A. В некоторых вариантах осуществления РНК-направленная никаза не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая первый полипептид или мРНК, кодирующую первый полипептид, содержащий

цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направленную никазу; и второй полипептид или мРНК, кодирующую второй полипептид, содержащий ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем второй полипептид отличается от первого полипептида.

В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая первую нуклеиновую кислоту, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направленную никазу, и вторую нуклеиновую кислоту, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая нуклеиновая кислота отличается от первой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления первая нуклеиновая кислота кодирует полипептид, не содержащий UGI.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени, включающие введение описанных в данном документе композиций. В некоторых вариантах способ включающий доставку в клетку первой нуклеиновой кислоты, содержащей первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направленную никазу, и второй нуклеиновой кислоты, содержащей вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая нуклеиновая кислота отличается от первой нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления способы включают доставку в клетку полипептида, содержащего цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направляемую никазу, или нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, и отдельно (например, не посредством той же конструкции нуклеиновой кислоты) доставку в клетку ингибитора урацилгликозилазы (UGI) или нуклеиновой кислоты, кодирующей UGI.

В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение мРНК, кодирующей UGI, к мРНК, кодирующей цитидиндезаминазу (например, A3A), и РНК-направленную никазу составляет от около 1:35 до около 30:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 1:25 до около 25:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 1:20 до около 25:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 1:10 до около 22:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 1:5 до около 25:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 1:1 до около 30:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 2:1 до около 10:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 5:1 до около 20:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 1:1 до около 25:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение может составлять около 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1 или

30:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение равно или превышает около 1:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 1:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 2:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 3:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 4:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 6:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 7:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 8:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 9:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 10:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 11:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 12:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 13:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 14:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 15:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 16:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 17:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 18:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 19:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 20:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 21:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 22:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 23:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 24:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 25:1.

Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления обсуждавшееся выше молярное соотношение мРНК, кодирующей белок UGI, к мРНК, кодирующей цитидиндезаминазу (например, A3A), и РНК-направляемую никазу, являются сходными, если доставляют белок.

Например, в некоторых вариантах осуществления молярное соотношение белка UGI, подлежащего доставке, к цитидиндезаминазе (например, A3A) и РНК-управляемой никазе, подлежащей доставке, составляет от около 1:35 до около 30:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 1:1 до около 30:1.

В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение пептида UGI и цитидиндезаминазы (например, A3A) и РНК-зависимой никазы составляет от около 10:1 до около 50:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение может составлять около 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1,

40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1 или 50:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 10:1 до около 40:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 10:1 до около 30:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 2:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 10:1 до около 20:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет от около 10:1 до около 15:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 15:1 до около 50:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 6:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 20:1 до около 50:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 8:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 30:1 до около 50:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 30:1 до около 40:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 11:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение составляет около 20:1 до около 30:1.

В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержит по меньшей мере одну нРНК. В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая мРНК, описанную в данном документе, и по меньшей мере одну нРНК. В некоторых вариантах осуществления нРНК представляет собой одиночную направляющую РНК (онРНК). В некоторых вариантах осуществления нРНК представляет собой РНК с двойной направляющей (днРНК).

В некоторых вариантах осуществления композиция способна осуществлять редактирование генома при введении субъекту.

UGI

Не ограничиваясь какой-либо теорией, предоставление UGI вместе с полипептидом, содержащим дезаминазу, может быть полезным в способах, описанных в данном документе, путем ингибирования механизма репарации клеточной ДНК (например, UDG и последующих эффекторов репарации), которые распознают урацил в ДНК как форму повреждения ДНК или иное может привести к вырезанию или модификации урацила и/или окружающих нуклеотидов. Следует понимать, что использование UGI может повысить эффективность редактирования фермента, способного дезаминировать остатки С.

Подходящий белок UGI и нуклеотидные последовательности представлены в данном документе, а дополнительные подходящие последовательности UGI известны специалистам в данной области и включают, например, опубликованные в Wang et al., Uracil-DNA glycosylase inhibitor gene of bacteriophage PBS2 encodes a binding protein specific for uracil-DNA glycosylase. J. Biol. Chem. 264: 1163-1171(1989); Lundquist et al., Site-directed mutagenesis and characterization of uracil-DNA glycosylase inhibitor protein. Role

of specific carboxylic amino acids in complex formation with Escherichia coli uracil-DNA glycosylase. J. Biol. Chem. 272:21408-21419(1997); Ravishankar et al., X-ray analysis of a complex of Escherichia coli uracil DNA glycosylase (EcUDG) with a proteinaceous inhibitor. The structure elucidation of a prokaryotic UDG. Nucleic Acids Res. 26:4880-4887(1998) and Putnam et al., Protein mimicry of DNA from crystal structures of the uracil-DNA glycosylase inhibitor protein and its complex with Escherichia coli uracil-DNA glycosylase. J. Mol. Biol. 287:331-346(1999), полное содержание каждого из них включено в данный документ посредством ссылки. Следует понимать, что любые белки, которые способны ингибировать фермент репарации с эксцизией оснований урацил-ДНК-гликозилазы, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, любые белки, которые блокируют или ингибируют репарацию путем удаления оснований, также входят в объем настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор урацилгликозилазы представляет собой белок, который связывает урацил. В некоторых вариантах осуществления ингибитор урацилгликозилазы представляет собой белок, который связывает урацил в ДНК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор урацилгликозилазы представляет собой одноцепочечный связывающий белок. В некоторых вариантах осуществления ингибитор урацилгликозилазы представляет собой каталитически неактивный белок урацил-ДНК-гликозилазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор урацилгликозилазы представляет собой каталитически неактивный белок урацил-ДНК-гликозилазы, который не вырезает урацил из ДНК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор урацилгликозилазы представляет собой каталитически неактивный UDG.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор урацилгликозилазы (UGI), раскрытый в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% соответствующую SEQ ID NO: 27 или 43. В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных уровней идентичности составляет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления UGI содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 90% идентичную SEQ ID NO: 27 или 43. В некоторых вариантах осуществления UGI содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 27 или 43. В некоторых вариантах осуществления UGI содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO: 27 или 43. В некоторых вариантах осуществления UGI содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 27 или 43. В некоторых вариантах осуществления UGI содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27 или 43.

Цитидиндезаминаза

Цитидиндезаминазы охватывают ферменты надсемейства цитидиндезаминаз и, в частности, ферменты семейства APOBEC (подгруппы ферментов APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 и APOBEC3), индуцированную активацией цитидиндезаминазу (AID или

AICDA) и CMP-дезаминазу (см., например, Conticello et al., Mol. Biol. Evol. 22:367-77, 2005; Conticello, Genome Biol. 9:229, 2008; Muramatsu et al., J. Biol. Chem. 274: 18470-6, 1999) и Carrington et al., Cells 9:1690 (2020)).

В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза, описанная в данном документе, представляет собой фермент семейства APOBEC. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза, описанная в настоящем документе, представляет собой фермент подгрупп APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 и APOBEC3. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза, описанная в данном документе, представляет собой фермент подгруппы APOBEC3. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза, описанная в настоящем документе, представляет собой дезаминазу APOBEC3A (A3A).

В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза представляет собой:

(i) фермент семейства APOBEC, необязательно фермент подгруппы APOBEC3;

(ii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023;

(iii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1013;

(iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009; или

(v) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 976, 981, 984, 986 и 1014-1023.

В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза представляет собой цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85% 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза представляет собой цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1013. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза представляет собой цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза представляет собой цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 976, 981, 984, 986 и 1014-1023. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза представляет собой цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 976, 977, 993-1006 и 1009.

Дезаминаза APOBEC3A

В некоторых вариантах осуществления дезаминаза APOBEC3A (A3A), описанная в настоящем документе, представляет собой человеческую A3A. В некоторых вариантах осуществления A3A представляет собой A3A дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления A3A представляет собой вариант A3A. Варианты A3A обладают гомологией с A3A дикого типа или его фрагментом. В некоторых вариантах осуществления вариант A3A имеет по меньшей мере около 80% идентичности, по меньшей мере около 85% идентичности, по меньшей мере около 90% идентичности, по меньшей мере около 95% идентичности, по меньшей мере около 96% идентичности, по меньшей мере около 97% идентичности, по меньшей мере около 98% идентичности, по меньшей мере около 99% идентичности, по меньшей мере около 99,5% идентичности или по меньшей мере около 99,9% идентичности с A3A дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вариант A3A может иметь 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 или более аминокислотных замен по сравнению с A3A дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вариант A3A содержит фрагмент A3A, который имеет по меньшей мере около 80% идентичности, по меньшей мере около 90% идентичности, по меньшей мере около 95% идентичности, по меньшей мере около 96% идентичности, по меньшей мере около 97% идентичность, по меньшей мере около 98% идентичности, по меньшей мере около 99% идентичности, по меньшей мере около 99,5% идентичности или по меньшей мере около 99,9% идентичности соответствующему фрагменту A3A дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления вариант A3A представляет собой белок, имеющий последовательность, которая отличается от белка A3A дикого типа одной или более мутациями, такими как замены, делеции, вставки, одна или более точечных замен. В некоторых вариантах осуществления можно использовать укороченную последовательность A3A, например, путем удаления N-концевых, C-концевых или внутренних аминокислот. В некоторых вариантах осуществления используется укороченная последовательность A3A, в которой удалены от одной до четырех аминокислот на C-конце последовательности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения APOBEC3A (такой как человеческий APOBEC3A) аминокислота дикого типа имеет позицию 57 (как пронумеровано в последовательности дикого типа). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения APOBEC3A (такой как человеческий APOBEC3A) аминокислота содержит аспарагин в позиции 57 (как пронумеровано в последовательности дикого типа).

В некоторых вариантах осуществления A3A дикого типа представляет собой A3A человека (идентификатор доступа UniPROT: p319411, SEQ ID NO: 40).

В некоторых вариантах осуществления A3A, раскрытый в данном документе, содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 85%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере

95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления A3A содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 87% идентичную SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления A3A содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 90% идентичную SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления A3A содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления A3A содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления A3A содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления A3A содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

Линкеры

В некоторых вариантах осуществления полипептид, содержащий A3A и РНК-никазу, описанные в данном документе, дополнительно содержит линкер, который соединяет A3A и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения линкер представляет собой органическую молекулу, полимер или химический фрагмент. В некоторых вариантах реализации данного изобретения линкер представляет собой пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид, содержащий A3A и РНК-направляемую никазу, дополнительно содержит последовательность, кодирующую пептидный линкер. Предложены мРНК, кодирующие слитый белок A3A-линкер-РНК-направляемая никаза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пептидный линкер представляет собой любой участок аминокислот, содержащий по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 или большее количество аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пептидный линкер представляет собой линкер «XTEN» из 16 остатков или его вариант (*см., например*, «Примеры» и Schellenberger et al. A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009)). В некоторых вариантах осуществления линкер XTEN содержит последовательность, которая является любой из SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 46), SGSETPGTSESA (SEQ ID NO: 47) или SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO: 48). В некоторых вариантах осуществления линкер XTEN состоит из последовательности SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 46), SGSETPGTSESA (SEQ ID NO: 47) или SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO: 48).

В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит мотив $(GGGGS)_n$ (например, SEQ ID NO: 212, 216, 221, 240), $(G)_n$, $(EAAAK)_n$ (например, SEQ ID NO: 213, 219, 267), $(GGS)_n$, SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 46) (см., например ,

Guilinger J P, Thompson D B, Liu D R. Fusion of catalytically inactive Cas9 to FokI nuclease improves the specificity of genome modification. Nat. Biotechnol. 2014; 32(6): 577-82; полное содержание включено в настоящий документ в качестве ссылки), или мотив $(XP)_n$, или комбинацию любого из них, где n независимо представляет собой целое число от 1 до 30. См., WO2015089406, например, абз. [0012], полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270. SEQ ID NO: 271 и SEQ ID NO: 272. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит последовательность SEQ ID NO: 268.

РНК-направляемая никаза

В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза, описанная в настоящем документе, представляет собой никазу Cas. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза происходит от конкретной Cas-нуклеазы с инактивированным(и) каталитическим(и) доменом(ами). В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas класса 2, такую как никаза Cas9 или никаза Cpf1. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 S. pyogenes. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 Neisseria meningitidis.

В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой модифицированный белок Cas класса 2 или полученный из белка Cas класса 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РНК-направляемая никаза модифицирована или получена из белка Cas, такого как нуклеаза Cas класса 2 (которая может представлять собой, например, нуклеазу Cas типа II, V или VI). Нуклеаза Cas класса 2 включает, например, белки Cas9, Cpf1, C2c1, C2c2 и C2c3, и их модификации. Примеры нуклеаз Cas9 включают в себя системы CRISPR типа II S. pyogenes, S. aureus и других прокариот (см., например, перечень в следующем параграфе) и их модифицированные (например, сконструированные или мутантные) варианты. См.,например, US2016/0312198 A1; US 2016/0312199 A1, которые полностью включены посредством ссылки. Другие примеры Cas-нуклеаз включают комплекс Csm или Cmr системы CRISPR типа III или ее субъединицу Cas10, Csm1 или Cmr2; и комплекс Cascade системы CRISPR типа I или ее субъединицу Cas3. В некоторых вариантах осуществления Cas-нуклеаза может происходить из системы типа IIA, типа IIB или типа IIC. Для обсуждения различных систем CRISPR и нуклеаз Cas см., например, Makarova et al., NAT. REV. MICROBIOL. 9:467-477 (2011); Makarova et al., NAT. REV. MICROBIOL, 13: 722-36 (2015); Shmakov et al., MOLECULAR CELL, 60:385-397 (2015).

Описанная в данном документе никаза Cas может быть никазной формой нуклеазы Cas из видов, включая, без ограничения, Streptococcus pyogenes, Streptococcus thermophilus, Streptococcus sp., Staphylococcus aureus, Listeria innocua, Lactobacillus gasseri, Francisella novicida, Wolinella succinogenes, Sutterella wadsworthensis, Gammaproteobacterium, Neisseria meningitidis, Campylobacter jejuni, Pasteurella multocida, Fibrobacter succinogene, Rhodospirillum rubrum, Nocardiopsis dassonvillei, Streptomyces pristinaespiralis, Streptomyces viridochromogenes, Streptomyces viridochromogenes, Streptosporangium roseum, Streptosporangium roseum, Alicyclobacillus acidocaldarius, Bacillus pseudomycoides, Bacillus selenitireducens, Exiguobacterium sibiricum, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus buchneri, Treponema denticola, Microscilla marina, Burkholderiales bacterium, Polaromonas naphthalenivorans, Polaromonas sp., Crocosphaera watsonii, Cyanothece sp., Microcystis aeruginosa, Synechococcus sp., Acetohalobium arabaticum, Ammonifex degensii, Caldicelulosiruptor becscii, Candidatus Desulforudis, Clostridium botulinum, Clostridium difficile, Finegoldia magna, Natranaerobius thermophilus, Pelotomaculum thermopropionicum, Acidithiobacillus caldus, Acidithiobacillus ferrooxidans, Allochromatium vinosum, Marinobacter sp., Nitrosococcus halophilus, Nitrosococcus watsoni, Pseudoalteromonas haloplanktis, Ktedonobacter racemifer, Methanohalobium evestigatum, Anabaena variabilis, Nodularia spumigena, Nostoc sp., Arthrospira maxima, Arthrospira platensis, Arthrospira sp., Lyngbya sp., Microcoleus chthonoplastes, Oscillatoria sp., Petrotoga mobilis, Thermosipho africanus, Streptococcus pasteurianus, Neisseria cinerea, Campylobacter lari, Parvibaculum lavamentivorans, Corynebacterium diphtheria, Acidaminococcus sp., Lachnospiraceae bacteriumND2006 или Acaryochloris marina.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Cas никаза представляет собой никазную форму Cas9 нуклеазы из Streptococcus pyogenes. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Cas никаза представляет собой никазную форму Cas9 нуклеазы из Streptococcus thermophilus. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Cas никаза представляет собой никазную форму Cas9 нуклеазы из Neisseria meningitidis. См., например, публикацию WO/2020081568, описывающую «никазу Nme2Cas9 D16A». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Cas никаза представляет собой никазную форму Cas9 нуклеазы из Staphylococcus aureus. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Cas никаза представляет собой никазную форму Cpf1 нуклеазы из Francisella novicida. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Cas никаза представляет собой никазную форму Cpf1 нуклеазы из Acidaminococcus sp. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Cas никаза представляет собой никазную форму Cpf1 нуклеазы из Lachnospiraceae bacterium ND2006. В дополнительных вариантах осуществления Cas никаза представляет собой никазу формы нуклеазы Cpf1 из Francisella tularensis, Lachnospiraceae bacterium, Butyrivibrio proteoclasticus, Peregrinibacteria bacterium, Parcubacteria bacterium, Smithella,

Acidaminococcus, Candidatus Methanoplasma termitum, Eubacterium eligens, Moraxella *bovoculi, Leptospira inadai, Porphyromonas crevioricanis, Prevotella disiens, или* Porphyromonas macacae. В определенных вариантах осуществления Cas никаза представляет собой никазу формы нуклеазы Cpf1 из Acidaminococcus или Lachnospiraceae. Как обсуждалось в другом месте, никаза может быть получена из (т.е. родственна) конкретной нуклеазы Cas в том смысле, что никаза представляет собой форму нуклеазы, в которой один из двух ее каталитических доменов инактивирован, например, путем мутации остатка активного сайта, необходимого для нуклеолиза, такие как D10, H840 или N863 в Spy Cas9. Специалист в данной области техники должен быть знаком с методами простой идентификации соответствующих остатков в других Cas белках, такими как выравнивание последовательностей и структурное выравнивание, которые подробно обсуждаются ниже.

В других вариантах осуществления Cas никаза может относиться к системе CRISPR/Cas типа I. В некоторых вариантах осуществления Cas никаза может представлять собой компонент комплекса Cascade системы CRISPR/Cas типа I. В некоторых вариантах осуществления Cas никаза может представлять собой белок Cas3. В некоторых вариантах осуществления Cas никаза может происходить из системы CRISPR/Cas типа III.

В некоторых вариантах осуществления Cas никаза представляет собой никазную форму нуклеазы Cas или модифицированной нуклеазы Cas, в которой эндонуклеолитический активный сайт инактивирован, например, посредством одного или более изменений (например, точечных мутаций) в каталитическом домене. См., например, патент США № 8889356 для получения информации о Cas никазах и типовых изменениях каталитических доменов.

Cas9 дикого типа S. pyogenes имеет два каталитических домена: RuvC и HNH. Домен RuvC расщепляет нецелевую цепь ДНК, а домен HNH расщепляет целевую цепь ДНК. В некоторых вариантах осуществления Cas-нуклеаза может содержать аминокислотную замену в RuvC или RuvC-подобном нуклеазном домене. Типовые аминокислотные замены в RuvC или RuvC-подобном нуклеазном домене включают D10A (на основе белка Cas9 S. pyogenes). *См.*, *например*, Zetsche et al. (2015) Cell 22 октября: 163 (3): 759-771. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нуклеаза Cas может содержать аминокислотную замену в HNH или HNH-подобном нуклеазном домене. Иллюстративные аминокислотные замены в HNH или HNH-подобном нуклеазном домене включают E762A, H840A, N863A, H983A и D986A (на основе белка Cas9 S. pyogenes). *См.*, *например*, Zetsche et al. (2015). Другие иллюстративные аминокислотные замены включают D917A, E1006A и D1255A (на основе последовательности Francisella novicida U112 Cpf1 (FnCpf1) (UniProtKB - A0Q7Q2 (CPF1_FRATN)).

В некоторых вариантах осуществления Cas-никаза, такая как никаза Cas9, имеет инактивированный домен RuvC или HNH. В некоторых вариантах осуществления используют никазу, имеющую домен RuvC с пониженной активностью. В некоторых вариантах осуществления используют никазу, имеющую неактивный домен RuvC. В

некоторых вариантах осуществления используют никазу, имеющую домен HNH с пониженной активностью. В некоторых вариантах осуществления используют никазу, имеющую неактивный домен HNH.

В некоторых вариантах осуществления никаза Cas9 имеет активный нуклеазный домен HNH и способна расщеплять нецелевую цепь ДНК, т. е. цепь, связанную нРНК, и имеет неактивный нуклеазный домен RuvC и не способна расщеплять целевую цепь ДНК, то есть цепь, в которой желательно редактирование оснований дезаминазой.

Иллюстративная аминокислотная последовательность никазы Cas9 представлена в виде SEQ ID NO: 70. Иллюстративная последовательность ORFмРНК никазы Cas9, которая содержит старт- и стоп-кодоны, представлена в виде SEQ ID NO: 71. Иллюстративная кодирующая последовательность мРНК никазы Cas9, подходящая для включения в слитый белок, представлена в виде SEQ ID NO: 72.

В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой Cas никазу класса 2, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения РНК-направляемая никаза является никазой Cas9, описанную в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 S. pyogenes, описанную в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой D10A SpyCas9, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

В некоторых вариантах осуществления последовательность мРНК ORF включает кодирование РНК-направляемой никазы, которая включает старт- и стоп-кодоны, содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичность с нуклеотидной последовательностью любой из SEQ ID NO: 71, 74 или 77. В некоторых вариантах осуществления последовательность мРНК, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 100%. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 71, 72, 74, 75, 77 или 78.

В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 Neisseria meningitidis (Nme), описанную в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза представляет собой D16A NmeCas9, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления никаза D16A NmeCas9 представляет собой никазу D16A Nme2Cas9. В некоторых вариантах осуществления никаза D16A Nme2Cas9 содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 387. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая Nme2Cas9 D16A, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 388-393.

Композиции, содержащие цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, где полипептид не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI).

Иллюстративные композиции

Как описано в данном документе, предложены композиции, способы и применения, содержащие мРНК, содержащую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, причем полипептид не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI). Для каждой иллюстративной композиции, описанной ниже, мРНК не содержит UGI.

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления предложен фермент семейства APOBEC и РНК-направляемая никаза. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC2 и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC4 и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и РНК-направляемую никазу.

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления предложен фермент семейства APOBEC и никаза D10A SpyCas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D10A SpyCas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC2 и никазу D10A SpyCas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC4 и никазу D10A SpyCas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D10A SpyCas9.

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу. В некоторых

вариантах осуществления предложен фермент семейства APOBEC и никаза D16A NmeCas9. В некоторых вариантах осуществления предложен фермент семейства APOBEC и никаза D16A Nme2Cas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D16A Nme2Cas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC2 и никазу D16A Nme2Cas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC4 и никазу D16A Nme2Cas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D16A Nme2Cas9.

В некоторых вариантах осуществления в полипептиде отсутствует UGI.

В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза и РНК-направляемая никаза связаны через линкер. В некоторых вариантах осуществления цитидиндезаминаза и РНК-направляемая никаза связаны через пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272.

В некоторых вариантах осуществления полипептид дополнительно содержит один или более дополнительных гетерологичных функциональных доменов. В некоторых вариантах осуществления полипептид дополнительно содержит одну или более последовательностей ядерной локализации (NLS) (описанных в данном документе) на С-конце полипептида или на N-конце полипептида.

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления предложен фермент семейства APOBEC и РНК-направляемая никаза. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC2 и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC4 и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и РНК-направляемую никазу.

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления предложен фермент семейства APOBEC и никаза D10A SpyCas9, причем фермент семейства APOBEC и никаза D10A SpyCas9 сливаются через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D10A SpyCas9, а также последовательность ядерной локализации (NLS) на С-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D10A SpyCas9, а также NLS на N-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D10A SpyCas9, причем фермент семейства APOBEC и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер, а NLS слита с С-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер. В некоторых вариантах

осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D10A SpyCas9, причем фермент семейства APOBEC и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер, а NLS слита с С-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер.

В некоторых вариантах осуществления пептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D16A NmeCas9, причем фермент семейства APOBEC и никаза D16A NmeCas9 сливаются через линкер. В некоторых вариантах осуществления пептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент семейства APOBEC и никаза D16A Nme2Cas9 сливаются через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D16A Nme2Cas9, а также последовательность ядерной локализации (NLS) на С-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D16A Nme2Cas9, а также NLS на N-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент семейства APOBEC и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер, а NLS слита с С-концом никазы D16A Nme2Cas9, необязательно через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент семейства APOBEC и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент семейства APOBEC и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер, а NLS слита с С-концом никазы D16A Nme2Cas9, необязательно через линкер.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D10A SpyCas9, причем фермент подгруппы APOBEC1 и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D10A SpyCas9, а также последовательность ядерной локализации (NLS) на С-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D10A SpyCas9, а также NLS на N-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D10A SpyCas9, причем фермент подгруппы APOBEC1 и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер, а NLS слита с С-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D10A SpyCas9, причем фермент подгруппы APOBEC1 и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер, а NLS слита с С-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC1 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC1 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D16A Nme2Cas9, а также последовательность ядерной локализации (NLS) на С-конце

слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D16A Nme2Cas9, а также NLS на N-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC1 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D16A Nme2Cas9, необязательно через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC1 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC1 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D16A Nme2Cas9, необязательно через линкер.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D10A SpyCas9, причем фермент подгруппы APOBEC3 и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D10A SpyCas9, а также последовательность ядерной локализации (NLS) на C-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D10A SpyCas9, а также NLS на N-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D10A SpyCas9, причем фермент подгруппы APOBEC3 и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D10A SpyCas9, причем фермент подгруппы APOBEC3 и никаза D10A SpyCas9 слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC3 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC3 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D16A Nme2Cas9, а также последовательность ядерной локализации (NLS) на C-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D16A Nme2Cas9, а также NLS на N-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC3 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D16A Nme2Cas9, необязательно через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит фермент подгруппы APOBEC3 и никазу D16A Nme2Cas9, причем фермент подгруппы APOBEC3 и никаза D16A Nme2Cas9 слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D16A Nme2Cas9, необязательно через линкер.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A

SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В любом из предыдущих вариантов осуществления никаза D10A SpyCas9 может содержать аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентична любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A

Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В любом из вышеприведенных вариантов осуществления никаза D16A Nme2Cas9 может содержать аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентична SEQ ID NO: 387.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D10A SpyCas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В любом из предыдущих вариантов D10A SpyCas9 содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентична любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270, и цитидиндезаминазу,

содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу D16A Nme2Cas9, линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272, и цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-*1006 и 1009. В любом из вышеприведенных вариантов осуществления никаза D16A Nme2Cas9 содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентична* SEQ ID NO: 387.

Полипептид может быть организован любым количеством способов для образования одной цепи. NLS может быть N- или C-концевой, или как N-, так и C-концевой, а цитидиндезаминаза может быть N- или C-концевой по сравнению с РНК-зависимой никазой. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца цитидиндезаминазу, необязательный линкер, РНК-направляемую никазу и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца РНК-направляемую никазу, необязательный линкер, цитидиндезаминазу и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца необязательную NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер и цитидиндезаминазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца, необязательную NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер и цитидиндезаминазу, и необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца необязательную NLS, фермент семейства APOBEC, необязательный линкер, РНК-направляемую никазу и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца необязательный NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер, фермент семейства APOBEC и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца необязательную NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер, фермент семейства APOBEC и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца необязательную NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер, фермент семейства APOBEC и необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца необязательную NLS, фермент подгруппы APOBEC3, необязательный линкер, РНК-направляемую никазу и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца, необязательную NLS, РНК-направляемую никазу,

необязательный линкер, фермент подгруппы APOBEC3, и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер, фермент подгруппы APOBEC3 и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер, фермент подгруппы APOBEC3 и необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, фермент семейства APOBEC, необязательный линкер, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9 и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, необязательный линкер, фермент семейства APOBEC и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, необязательный линкер, фермент семейства APOBEC и необязательную NLS, В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, необязательный линкер и фермент семейства APOBEC и необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, фермент подгруппы APOBEC3, необязательный линкер, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9 и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, необязательный линкер, фермент подгруппы APOBEC3 и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, необязательный линкер, фермент подгруппы APOBEC3 и необязательную NLS, В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, необязательный линкер и фермент подгруппы APOBEC3 и необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца необязательную NLS, фермент подгруппы APOBEC3, необязательный линкер, никазу D16A Nme2Cas9.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS; (ii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023; (iii) линкер, содержащий одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272, (iv) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9 и (v) необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS, (ii) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, (iii) линкер, содержащий одну или боле последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и

211-272, (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023, и (v) необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS, (ii) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, (iii) линкер, содержащий одну или боле последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272, (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023, и (v) необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS, (ii) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, (iii) линкер, содержащий одну или боле последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272, (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023, и (v) необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS, (ii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023; (iii) линкер, содержащий одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272, (iv) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9 и (v) необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS, (ii) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, (iii) линкер, содержащий одну или боле последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272, (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023, и (v) необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS, (ii) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, (iii) линкер, содержащий одну или боле последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272, (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023, и (v) необязательную NLS.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до С-конца (i) необязательную NLS, (ii) никазу D10A SpyCas9 или никазу D16A Nme2Cas9, (iii) линкер, содержащий одну или боле последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272, и (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023, и (v) необязательную NLS.

Композиции, содержащие на дезаминазу APOBEC3A и РНК-направляемую никазу

В некоторых вариантах осуществления предложена мРНК, кодирующая полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит человеческий A3A и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит A3A дикого типа и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит вариант A3A и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу A3A и Cas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу SpyCas9 A3A и D10A. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу A3A человека и никазу D10A SpyCas9. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит вариант A3A и никазу D10A SpyCas9. В некоторых вариантах осуществления в полипептиде отсутствует UGI. В некоторых вариантах осуществления A3A и РНК-направляемая никаза связаны через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид дополнительно содержит один или более дополнительных гетерологичных функциональных доменов. В некоторых вариантах осуществления полипептид дополнительно содержит последовательность ядерной локализации (NLS) (описанную в данном документе) на C-конце полипептида или на N-конце полипептида.

В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу A3A человека и никазу SpyCas9 D10A, причем никаза A3A человека и никаза SpyCas9 D10A слиты через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу A3A человека и никазу SpyCas9 D10A, а также последовательность ядерной локализации (NLS) на C-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу SpyCas9 A3A и D10A человека и NLS на N-конце слитого полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу A3A человека и никазу SpyCas9 D10A человека, причем никаза A3A человека и никаза SpyCas9 D10A слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит никазу A3A человека и никазу SpyCas9 D10A человека, причем никаза A3A человека и никаза SpyCas9 D10A слиты через линкер, а NLS слита с C-концом никазы D10A SpyCas9, необязательно через линкер.

Полипептид может быть организован любым количеством способов для образования одной цепи. NLS может быть N- или C-концевой, или как N-, так и C-концевой, а A3A может быть N- или C-концевой по сравнению с РНК-направляемой никазой. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца A3A, необязательный линкер, РНК-направляемую никазу и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца РНК-направляемую никазу, необязательный линкер, A3A и необязательную NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца необязательную NLS,

РНК-направляемую никазу, необязательный линкер и A3A. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит от N- до C-конца, необязательную NLS, РНК-направляемую никазу, необязательный линкер и A3A, и необязательную NLS.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления полипептид может содержать аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с SEQ ID NO: 3 или 6. В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных уровней идентичности составляет по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать аминокислотную последовательность на по меньшей мере 90% идентичную SEQ ID NO: 3 или 6. В некоторых вариантах осуществления полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать аминокислотную последовательность на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 3 или 6. В некоторых вариантах осуществления полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать аминокислотную последовательность на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO: 3 или 6. В некоторых вариантах осуществления полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать аминокислотную последовательность на по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 3 или 6. В некоторых вариантах осуществления полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или 6.

В любом из предшествующих вариантов осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, содержащая открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, описанный в данном документе, может содержать последовательность нуклеиновой кислоты на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 2 или 5. В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных вариантов уровней идентичности составляют по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления последовательность мРНК, кодирующая полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать последовательность нуклеиновой кислоты на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 1 или 4. В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных уровней идентичности составляет по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления полипептид может содержать аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности SEQ ID NO: 303, 306, 309 или 312. В некоторых вариантах осуществления полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303, 306, 309 или 312. В любом из предшествующих вариантов осуществления последовательность нуклеиновой кислоты,

содержащая открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, описанный в данном документе, может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности SEQ ID NO: SEQ ID NO: 302, 305, 308 или 311. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, содержащая открытую рамку считывания, кодирующую раскрытый в данном документе полипептид, содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: SEQ ID NO: 302, 305, 308 или 311. В любом из предыдущих вариантов осуществления последовательность мРНК, кодирующая полипептид, описанный в данном документе, может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности SEQ ID NO: 301, 304, 307 или 310. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления последовательность мРНК, кодирующая полипептид, раскрытый в данном документе, может содержать последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 301, 304, 307 или 310.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления A3A может содержать аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 85%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления A3A содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления РНК-направляемая никаза может содержать аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичную любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76. В некоторых вариантах осуществления уровень идентичности составляет по меньшей мере 85%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73. В некоторых вариантах осуществления РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76.

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления A3A может содержать аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с SEQ ID NO: 40, а РНК-направляемая никаза может содержать аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95% , 98% или 99% идентичности любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76. В некоторых вариантах реализации A3A содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, а РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

Дополнительные особенности

Оптимизация кодонов

В некоторых вариантах осуществления UGI или полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A) и РНК-направляемую никазу, кодируется открытой рамкой считывания (ORF), содержащей оптимизированную по кодонам последовательность нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления оптимизированная по кодонам последовательность нуклеиновой кислоты содержит минимальное количество адениновых кодонов и/или минимальное количество уридиновых кодонов.

Данная ORF может быть уменьшена по содержанию уридина или по содержанию динуклеотидов уридина, например, путем использования минимальных кодонов уридина в достаточной части ORF. Например, аминокислотная последовательность полипептида, описанного в данном документе, может быть обратно транслирована в последовательность ORF путем преобразования аминокислот в кодоны, где некоторые или все ORF используют типичные минимальные кодоны уридина, показанные ниже. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны, перечисленные в таблице 1.

Таблица 1. Иллюстративные минимальные кодоны уридина

	Аминокислота	Кодон с минимальным содержанием уридина
A	Аланин	GCA, или GCC, или GCG
G	Глицин	GGA, или GGC, или GGG
V	Валин	GUC, или GUA, или GUG
D	Аспарагиновая кислота	GAC
E	Глутаминовая кислота	GAA или GAG
I	Изолейцин	AUC или AUA
T	Треонин	ACA, или ACC, или ACG
N	Аспарагин	AAC
K	Лизин	AAG или AAA
S	Серин	AGC
R	Аргинин	AGA или AGG
L	Лейцин	CUG, или CUA, или CUC
P	Пролин	CCG, или CCA, или CCC
H	Гистидин	CAC
Q	Глутамин	CAG или CAA
F	Фенилаланин	UUC
Y	Тирозин	UAC
C	Цистеин	UGC

W	Триптофан	UGG
M	Метионин	AUG

В некоторых вариантах осуществления ORF может состоять из набора кодонов, из которых по меньшей мере около 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов являются кодонами, перечисленными в таблице 1.

Данная ORF может быть уменьшена по содержанию аденина или по содержанию адениндинуклеотидов, например, путем использования минимальных адениновых кодонов в достаточной части ORF. Например, аминокислотная последовательность полипептида, описанного в данном документе, может быть обратно транслирована в последовательность ORF путем преобразования аминокислот в кодоны, где некоторые или все ORF используют типичные минимальные кодоны аденина, показанные ниже. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны, перечисленные в таблице 2.

Таблица 2. Иллюстративные минимальные кодоны аденина

	Аминокислота	Минимальный кодоны аденина
A	Аланин	GCU, или GCC, или GCG
G	Глицин	GGU, или GGC, или GGG
V	Валин	GUC, или GUU, или GUG
D	Аспарагиновая кислота	GAC или GAU
E	Глутаминовая кислота	GAG
I	Изолейцин	AUC или AUU
T	Треонин	ACU, или ACC, или ACG
N	Аспарагин	AAC или AAU
K	Лизин	AAG
S	Серин	UCU, или UCC, или UCG
R	Аргинин	CGU, или CGC, или CGG
L	Лейцин	CUG, или CUC, или CUU
P	Пролин	CCG, или CCU, или CCC
H	Гистидин	CAC или CAU
Q	Глутамин	CAG
F	Фенилаланин	UUC или UUU
Y	Тирозин	UAC или UAU
C	Цистеин	UGC или UGU
W	Триптофан	UGG
M	Метионин	AUG

В некоторых вариантах осуществления ORF может состоять из набора кодонов, из которых по меньшей мере около 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов являются кодонами, перечисленными в таблице 2.

Насколько это возможно, любой из признаков, описанных выше в отношении низкого содержания аденина, может быть объединен с любым из признаков, описанных выше в отношении низкого содержания уридина. То же самое относится и к уридину и адениндинуклеотидам. Точно так же содержание уридиновых нуклеотидов и адениндинуклеотидов в ORF может быть таким, как указано выше. Точно так же содержание уридиновых динуклеотидов и адениновых нуклеотидов в ORF может быть таким, как указано выше.

Содержание уридиновых и адениновых нуклеотидов и/или динуклеотидов в данной ORF может быть уменьшено, например, путем использования минимального количества кодонов уридина и аденина в достаточной части ORF. Например, аминокислотная последовательность полипептида, описанного в данном документе, может быть обратно транслирована в последовательность ORF путем преобразования аминокислот в кодоны, причем некоторые или все ORF используют типичные минимальные уридиновые и адениновые кодоны, показанные ниже. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны, перечисленные в таблице 3.

Таблица 3. Иллюстративные минимальные кодоны уридина и аденина

	Аминокислота	Минимальный кодон уридина и аденина
A	Аланин	GCC или GCG
G	Глицин	GGC или GGG
V	Валин	GUC или GUG
D	Аспарагиновая кислота	GAC
E	Глутаминовая кислота	GAG
I	Изолейцин	AUC
T	Треонин	ACC или ACG
N	Аспарагин	AAC
K	Лизин	AAG
S	Серин	AGC, или UCC, или UCG
R	Аргинин	CGC или CGG
L	Лейцин	CUG или CUC
P	Пролин	CCG или CCC
H	Гистидин	CAC
Q	Глутамин	CAG

F	Фенилаланин	UUC
Y	Тирозин	UAC
C	Цистеин	UGC
W	Триптофан	UGG
M	Метионин	AUG

В некоторых вариантах осуществления ORF может состоять из набора кодонов, из которых по меньшей мере около 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов являются кодонами, перечисленными в таблице 3, каждый из трех перечисленных кодонов серина содержит либо один A, либо один U. В некоторых вариантах осуществления приоритет отдается минимизации уридина за счет использования кодонов AGC для серина. В некоторых вариантах осуществления приоритет отдается минимизации аденина за счет использования кодонов UCC и/или UCG для серина.

В некоторых вариантах ORF может иметь кодоны, которые усиливают трансляцию у млекопитающего, такого как человек. В дополнительных вариантах осуществления мРНК содержит ORF, имеющую кодоны, которые усиливают трансляцию в органе, таком как печень, млекопитающего, например, человека. В дополнительных вариантах осуществления ORF может иметь кодоны, которые усиливают трансляцию в типе клеток, таком как гепатоцит, млекопитающего, например, человека. Увеличение трансляции у млекопитающего, типа клетки, органа млекопитающего, человека, органа человека и т.д. может быть определено относительно степени трансляции последовательности ORF дикого типа или относительно ORF, имеющей распределение кодонов, совпадающее с распределением кодонов организма, из которого была получена ORF, или организма, который содержит наиболее сходную ORF на уровне аминокислот. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления увеличение трансляции последовательности Cas9 у млекопитающего, типа клетки, органа млекопитающего, человека, органа человека и т. д. определяется относительно трансляции ORF с последовательностью SEQ ID NO: 2 или 5 при прочих равных условиях, включая любые применимые точечные мутации, гетерологичные домены и т.п. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны, соответствующие высокоэкспрессируемым тРНК (например, тРНК с максимальной экспрессией для каждой аминокислоты) у млекопитающего, такого как человек. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны, соответствующие высокоэкспрессируемым тРНК (например, тРНК с максимальной экспрессией для каждой аминокислоты) в органе млекопитающего, таком как человеческий орган.

Альтернативно, в целом можно использовать кодоны, соответствующие высоко экспрессируемым тРНК в организме (например, человеческом).

Любой из вышеупомянутых подходов к выбору кодонов можно комбинировать с

минимальным количеством уридиновых и/или адениновых кодонов, показанных выше, например, начиная с кодонов из таблицы 1, 2 или 3, а затем, если доступно более одного варианта, используя кодон, который соответствует более высоко экспрессируемой тРНК либо в организме (например, в организме человека) в целом, либо в интересующем типе органа или клетки (например, в печени человека или гепатоцитах человека).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны из набора кодонов, показанного на Таблица 4 (например, низкий уровень кодон U 1 (low U 1), низкий уровень A (low A) или низкий набор кодонов A/U (low A/U)). Кодоны в наборах low U 1, low G, low A и low A/U используют кодоны, которые минимизируют указанные нуклеотиды, а также используют кодоны, соответствующие высоко экспрессируемым тРНК, где доступно более одного варианта. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны из набора кодонов low U 1, показанного в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100% кодонов в ORF представляют собой кодоны из набора кодонов low A, показанного в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или100% кодонов в ORF представляют собой кодоны из набора кодонов low A/U, показанного в таблице. 4.

Таблица 4. Иллюстративные наборы кодонов.

Аминокислота	**Low U 1**	**Low U 2**	**Low A**	**Low A/U**
Gly	GGC	GGG	GGC	GGC
Glu	GAG	GAA	GAG	GAG
Asp	GAC	GAC	GAC	GAC
Val	GTG	GTA	GTG	GTG
Ala	GCC	GCG	GCC	GCC
Arg	AGA	CGA	CGG	CGG
Ser	AGC	AGC	TCC	AGC
Lys	AAG	AAA	AAG	AAG
Asn	AAC	AAC	AAC	AAC
Met	ATG	ATG	ATG	ATG
Ile	ATC	ATA	ATC	ATC
Thr	ACC	ACG	ACC	ACC

Trp	TGG	TGG	TGG	TGG
Cys	TGC	TGC	TGC	TGC
Tyr	TAC	TAC	TAC	TAC
Leu	CTG	CTA	CTG	CTG
Phe	TTC	TTC	TTC	TTC
Gln	CAG	CAA	CAG	CAG
His	CAC	CAC	CAC	CAC

Гетерологичные функциональные домены; последовательности ядерной локализации (NLS)

В некоторых вариантах осуществления полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направляемую никазу, дополнительно содержит один или более дополнительных гетерологичных функциональных доменов (например, представляет собой или содержит тройной слитый полипептид или полипептид более высокого порядка).

В некоторых вариантах осуществления гетерологичный функциональный домен может способствовать транспорту полипептида в ядро клетки. Например, гетерологичный функциональный домен может представлять собой сигнал ядерной локализации (NLS). В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит с 1-10 NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит с 1-5 NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит с одной NLS. Когда используется одна NLS, NLS может быть слита на N-конце или C-конце полипептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит на C-конце по с меньшей мере одной NLS. NLS также может быть встроена в полипептидную последовательность. В других вариантах осуществления полипептид может быть слит с более чем одной NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит с 2, 3, 4 или 5 NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит с двумя NLS. В определенных обстоятельствах два NLS могут быть одинаковыми (*например*, два NLS SV40) или разными. В некоторых вариантах осуществления полипептид слит с двумя последовательностями NLS SV40 на C-конце. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит с двумя NLS, одной на N-конце и одной на C-конце. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит с 3 NLS. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть слит без NLS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения NLS может представлять собой моночастичную последовательность, такую как, *например*, SV40 NLS, PKKKRKV (SEQ ID NO: 63) или PKKKRRV (SEQ ID NO: 121). В некоторых вариантах осуществления NLS может представлять собой двухчастичную последовательность,

такую как NLS нуклеоплазмина, KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 122). В конкретном варианте осуществления одиночный NLS PKKKRKV (SEQ ID NO: 63) может быть слит на С-конце полипептида. Один или более линкеров необязательно включаются в сайт слияния (например, между полипептидом и NLS). В некоторых вариантах осуществления одна или более NLS в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления присутствуют в полипептиде в комбинации с одним или более дополнительными гетерологичными функциональными доменами, такими как любой из гетерологичных функциональных доменов, описанных ниже.

В некоторых вариантах осуществления мРНК, раскрытой в данном документе, цитидиндезаминаза (например, A3A) расположена на N-конце по отношению к РНК-направляемой никазе в полипептиде. В некоторых вариантах осуществления мРНК, раскрытой в данном документе, кодируемая РНК-направляемая никаза содержит последовательность ядерной локализации (NLS). В некоторых вариантах осуществления NLS слита с С-концом РНК-направляемой никазы. В некоторых вариантах осуществления NLS слита с С-концом РНК-направляемой никазы через линкер. В некоторых вариантах осуществления NLS слита с N-концом РНК-направляемой никазы. В некоторых вариантах осуществления NLS слита с N-концом РНК-направляемой никазы через линкер (например, SEQ ID NO: 61). В некоторых вариантах осуществления NLS содержит последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичную любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122. В некоторых вариантах осуществления NLS включает последовательность любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122. В некоторых вариантах осуществления NLS кодируется последовательностью на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичной последовательности любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122.

В некоторых вариантах осуществления гетерологичный функциональный домен может модифицировать внутриклеточный период полужизни A3A и/или РНК-направляемой никазы в полипептиде. В некоторых вариантах осуществления время полужизни A3A и/или РНК-направляемой никазы в полипептиде может быть увеличено. В некоторых вариантах осуществления время полужизни A3A и/или РНК-направляемой никазы в полипептиде может быть уменьшено. В некоторых вариантах осуществления гетерологичный функциональный домен может быть способен повышать стабильность A3A и/или РНК-направляемой никазы в полипептиде. В некоторых вариантах осуществления гетерологичный функциональный домен может снижать стабильность A3A и/или РНК-направляемой никазы в полипептиде. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетерологичный функциональный домен может действовать как сигнальный пептид для деградации белка. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения деградация белка может быть опосредована протеолитическими ферментами, такими как, например, протеасомы, лизосомальные протеазы или кальпаин-протеазы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетерологичный функциональный домен может содержать

последовательность PEST. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть модифицирован путем добавления убиквитина или полиубиквитиновой цепи. В некоторых вариантах осуществления убиквитин может представлять собой убиквитин-подобный белок (UBL). Неограничивающие примеры убиквитин-подобных белков включают малый убиквитин-подобный модификатор (SUMO), убиквитиновый перекрестно-реактивный белок (UCRP, также известный как стимулируемый интерфероном ген-15 (ISG15)), связанный с убиквитином модификатор-1 (URM1), белок-8, подавляющий экспрессию набора генов в предшественниках нервных клеток в процессе развития (NEDD8, также называемый Rub1 в S. cerevisiae), белок, ассоциированный с антигеном F лейкоцитов человека (FAT10), белок аутофагии-8 (ATG8) и 12 (ATG12), убиквитин-подобный белок Fau (FUB1), закрепленный на мембране UBL (MUB), убиквитин-свернутый модификатор 1 (UFM1) и убиквитин-подобный белок-5 (UBL5).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетерологичный функциональный домен может представлять собой маркерный домен. Неограничивающие примеры маркерных доменов включают в себя флуоресцентные белки, метки очистки, метки эпитопа и последовательности репортерных генов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения маркерный домен может представлять собой флуоресцентный белок. В качестве маркерного домена можно использовать любые известные флуоресцентные белки, такие как GFP, YFP, EBFP, ECFP, DsRed или любой другой подходящий флуоресцентный белок. В некоторых вариантах осуществления маркерный домен может представлять собой метку для очистки и/или эпитопную метку. Неограничивающие типовые метки включают глутатион-S-трансферазу (GST), хитин-связывающий белок (CBP), мальтозосвязывающий белок (MBP), тиоредоксин (TRX), поли(NANP), метку для тандемной аффинной очистки (TAP), myc, AcV5 , AU1, AU5, E, ECS, E2, FLAG, HA, nus, Softag 1, Softag 3, Strep, SBP, Glu-Glu, HSV, KT3, S, S1, T7, V5, VSV-G, 6xHis, 8xHis, белок носитель биотин карбоксила (BCCP), поли-His и кальмодулин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения маркерный домен может представлять собой репортерный ген. Неограничивающие иллюстративные репортерные гены включают глутатион-S-трансферазу (GST), пероксидазу хрена (HRP), хлорамфеникол-ацетилтрансферазу (CAT), бета-галактозидазу, бета-глюкуронидазу, люциферазу или флуоресцентные белки.

В дополнительных вариантах осуществления гетерологичный функциональный домен может нацеливать полипептид на конкретную органеллу, тип клетки, ткань или орган. В некоторых вариантах осуществления гетерологичный функциональный домен может нацеливать полипептид на митохондрии.

UTR; последовательности Kozak

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (например, мРНК), раскрытая в настоящем документе, содержит 5'-UTR, 3'-UTR или 5'- и 3'-UTR из гидроксистероидной 17-бета-дегидрогеназы 4 (HSD17B4 или HSD) или глобина, такого как альфа-глобин человека (HBA), бета-глобин человека (HBB), бета-глобин Xenopus

laevis (XBG), гормон роста крупного рогатого скота, цитомегаловирус (CMV), Hba-al мыши, белок теплового шока 90 (Hsp90), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH), бета-актин, альфа-тубулин, опухолевый белок (p53) или рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, описанная в данном документе, содержит 5'-UTR из HSD и 3'-UTR из гена альбумина человека. В некоторых вариантах осуществления мРНК, раскрытая в данном документе, содержит 5'-UTR, на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 93, и 3'-UTR на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, раскрытая в данном документе, содержит 5'-UTR на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 91-98. В некоторых вариантах осуществления мРНК, раскрытая в данном документе, содержит 3'-UTR на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 69, 99-106. В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных уровней идентичности составляет по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления мРНК, раскрытая в настоящем документе, содержит 5'-UTR, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 91-98. В некоторых вариантах осуществления мРНК, раскрытая в настоящем документе, содержит 3'-UTR, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 69, 99-106. В некоторых вариантах осуществления мРНК содержит 5'-UTR и 3'-UTR из одного и того же источника.

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, описанная в настоящем документе, не содержит 5'-UTR, например, нет никаких дополнительных нуклеотидов между 5'-кэпом и старт-кодоном. В некоторых вариантах осуществления мРНК содержит последовательность Kozak (описанную ниже) между 5'-кэпом и старт-кодоном, но не имеет никакого дополнительного 5'-UTR. В некоторых вариантах осуществления мРНК не содержит 3'-UTR, например, нет никаких дополнительных нуклеотидов между стоп-кодоном и поли(A)-хвостом.

В некоторых вариантах осуществления, нуклеиновая кислота содержит последовательность Kozak. Последовательность Kozak может влиять на инициацию трансляции и общий выход полипептида, транслированного с мРНК. Последовательность Kozak содержит кодон метионина, который может функционировать в качестве старт-кодона. Минимальная последовательность Kozak представляет собой NNNRUGN, где по меньшей мере одно из следующего является истинным: первый N представляет собой A или G, а второй N представляет собой G. В контексте нуклеотидной последовательности R означает пурин (A или G). В некоторых вариантах осуществления последовательность Kozak представляет собой RNNRUGN, NNNRUGG, RNNRUGG, RNNAUGN, NNNAUGG, RNNAUGG или GCCACCAUG. В некоторых вариантах осуществления последовательность Kozak представляет собой rccRUGg, rccAUGg, gccAccAUG, gccRccAUGG (SEQ ID NO: 107) или gccgccRccAUGG (SEQ ID NO: 108), с нулевым

несоответствием или с одним или двумя несоответствиями положений в нижнем регистре.

Поли-А хвост

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, раскрытая в настоящем документе, дополнительно содержит полиаденилированный (поли-А) хвост. Поли(А)-хвосты могут содержать по меньшей мере 8 последовательных адениновых нуклеотидов, но также могут содержать один или боле неадениновых нуклеотидов. Используемый в данном документе термин «неадениновые нуклеотиды» относится к любым природным или неприродным нуклеотидам, которые не содержат аденин. Гуаниновые, тиминовые и цитозиновые нуклеотиды являются примерами неадениновых нуклеотидов. Таким образом, поли-А-хвосты нуклеиновой кислоты, описанные в настоящем документе, могут содержать последовательные адениновые нуклеотиды, расположенные с 3'-конца к нуклеотидам, кодирующим представляющий интерес полипептид. В некоторых случаях поли-А-хвосты на мРНК содержат непоследовательные адениновые нуклеотиды, расположенные с 3'-конца к нуклеотидам, кодирующим полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, А3А) и РНК-направляемую никазу или интересующую последовательность, где неадениновые нуклеотиды прерывают адениновые нуклеотиды через равные или нерегулярные интервалы.

В некоторых вариантах осуществления поли-А-хвост кодируется в плазмиде, используемой для транскрипции мРНК in vitro, и становится частью транскрипта. Последовательность поли-А, закодированная в плазмиде, т. е. количество последовательных адениновых нуклеотидов в последовательности поли-А, может быть неточным, например, последовательность из 100 поли-А в плазмиде может не давать последовательность с ровной 100 поли-А в транскрибируемой мРНК. В некоторых вариантах осуществления поли-А-хвост не кодируется в плазмиде и добавляется с помощью ПЦР-хвоста или ферментативного хвоста, например, с использованием поли(А)-полимеразы E. coli.

В некоторых вариантах осуществления один или более неадениновых нуклеотидов расположены так, чтобы прерывать последовательные адениновые нуклеотиды, так что поли(А) -связывающий белок может связываться с целым рядом последовательных адениновых нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более неадениновых нуклеотидов находятся после по меньшей мере 8, 9, 10, 11 или 12 последовательных адениновых нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более неадениновых нуклеотидов находятся после 8-50 последовательных адениновых нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более неадениновых нуклеотидов находятся после 8-100 последовательных адениновых нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления поли(А)-хвост имеет или содержит один неадениновый нуклеотид или одну последовательную вставку из 2-10 неадениновых нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления неадениновый нуклеотид представляет

собой гуанин, цитозин или тимин. В некоторых случаях, когда присутствует более одного неаденинового нуклеотида, неадениновый нуклеотид может быть выбран из: a) гуаниновых и тиминовых нуклеотидов; b) гуаниновых и цитозиновых нуклеотидов; c) тиминовых и цитозиновых нуклеотидов; или d) гуаниновых, тиминовых и цитозиновых нуклеотидов. Иллюстративный поли(A)-хвост, содержащий неадениновые нуклеотиды, представлен как SEQ ID NO: 109.

Модифицированные нуклеотиды

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, описанная в настоящем документе, содержит модифицированный уридин в некоторых или всех положениях уридина. В некоторых вариантах осуществления модифицированный уридин представляет собой уридин, модифицированный в положении 5, *например*, галогеном или C1-C3 алкокси. В некоторых вариантах осуществления модифицированный уридин представляет собой псевдоуридин, модифицированный в положении 1, например, C1-C3 алкилом. Модифицированный уридин может представлять собой, например, псевдоуридин, N1-метил-псевдоуридин, 5-метоксиуридин, 5-йодоуридин или их комбинацию.

В некоторых вариантах по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% положений уридина в нуклеиновой кислоте, раскрытой в данном документе, представляют собой модифицированные уридины. В некоторых вариантах осуществления 10%-25%, 15-25%, 25-35%, 35-45%, 45-55%, 55-65%, 65-75%, 75-85%, 85-95%, или 90-100% положений уридина в мРНК раскрытых в данном документе представляют собой модифицированные уридины, например, 5-метоксиуридин, 5-йодоуридин, N1-метилпсевдоуридин, псевдоуридин или их комбинацию.

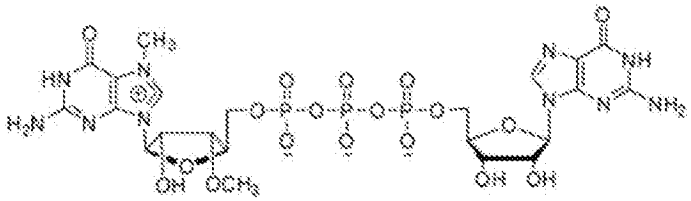
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10% уридина замещено модифицированным уридином. В некоторых вариантах осуществления от 15% до 45% уридина замещено модифицированным уридином. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или 100% уридина заменено модифицированным уридином.

5’-кэп

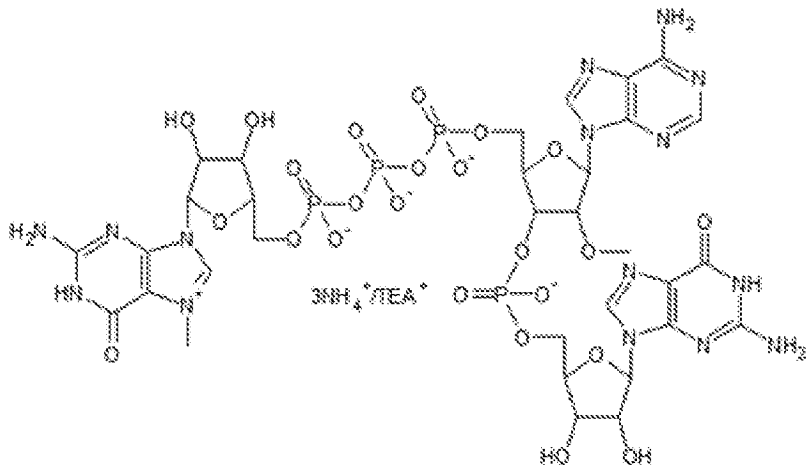
В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, описанная в данном документе, содержит 5’-кэп, такой как Cap0, Cap1 или Cap2. 5'-кэп, как правило, представляет собой 7-метилгуаниновый рибонуклеотид (который может быть дополнительно модифицирован, как обсуждается ниже, *например*, в отношении ARCA), связанный через 5'-трифосфат , с положением 5' первого нуклеотида 5'-3’ цепи нуклеиновой кислоты, т. е. первого кэп-проксимального нуклеотида. В кэпе 0 рибозы первого и второго кэп-проксимальных нуклеотидов мРНК содержат 2'-гидроксил. В кэпе 1 рибозы первого и второго транскрибируемых нуклеотидов мРНК содержат 2'-метокси и 2'-гидроксил, соответственно. В кэпе 2 рибозы первого и второго кэп-проксимальных

нуклеотидов мРНК содержат 2'-метокси. См., например, Katibah et al. (2014) Proc Natl Acad Sci USA 111(33):12025-30; Abbas et al. (2017) Proc Natl Acad Sci USA 114(11):E2106-E2115. Большинство эндогенных нуклеиновых кислот высших эукариот, включая нуклеиновые кислоты млекопитающих, такие как нуклеиновые кислоты человека, содержат Cap1 или Cap2. Кэп 0 и другие кэп-структуры, отличающиеся от кэпа 1 и кэпа 2, могут быть иммуногенными для млекопитающих, таких как люди, из-за распознавания как «чужие» компонентами врожденной иммунной системы, такими как IFIT-1 и IFIT-5, что может привести к повышенным уровням цитокинов, включая интерферон I типа. Компоненты врожденной иммунной системы, такие как IFIT-1 и IFIT-5, также могут конкурировать с eIF4E за связывание нуклеиновых кислот с кэпом, отличным от Cap1 или Cap2, потенциально ингибируя трансляцию нуклеиновой кислоты.

Кэп может быть включен во время транскрипции. Например, ARCA (аналог антиреверсивного колпачка; Thermo Fisher Scientific, кат. № AM8045) представляет собой аналог кэпа, содержащий 7-метилгуанин 3'-метокси-5'-трифосфат, связанный с положением 5’ гуанинового рибонуклеотида, который может быть включен in vitro в транскрипт во время инициации. ARCA приводит к кэп-структуре Cap0 или Cap0-подобной структуре, в которой 2'-положение первого кэп-проксимального нуклеотида представляет собой гидроксил. См., например, Stepinski et al., (2001) “Synthesis and properties of mRNAs containing the novel ‘anti-reverse’ cap analogs 7-methyl(3'-O-methyl)GpppG and 7-methyl(3'deoxy)GpppG,” RNA 7: 1486-1495. Структура ARCA приведена ниже.



CleanCap™ AG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG; TriLink Biotechnologies, кат. № N-7113) или CleanCap™ GG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG; TriLink Biotechnologies кат. № N-7133) могут быть использованы для обеспечения структуры Cap1 ко-транскрипционно. 3'-O-метилированные версии CleanCap™ AG и CleanCap™ GG также доступны от TriLink Biotechnologies как. № N-7413 и N-7433, соответственно. Структура CleanCap™ AG приведена ниже. Структуры CleanCap™ иногда упоминаются в данном документе с использованием последних трех цифр каталожных номеров, перечисленных выше (например, “CleanCap™ 113” для TriLink Biotechnologies кат. № N-7113).



Альтернативно, кэп может быть добавлен к РНК после транскрипции. Например, коммерчески доступен кэпирующий фермент вируса осповакцины (New England Biolabs кат. № M2080S) и имеет активности РНК-трифосфатазы и гуанилилтрансферазы, обеспечиваемые его субъединицей D1, и гуанинметилтрансферазы, обеспечиваемой его субъединицей D12. Поэтому он может добавлять 7-метилгуанин к РНК, так что образуется кэп 0, в присутствии S-аденозилметионина и GTP. См, например, Guo, P. and Moss, B. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 4023-4027; Mao, X. и Shuman, S. (1994) J. Biol. Chem. 269, 24472-24479. Для дополнительного обсуждения ограничений и подходов к ограничениям см., например, WO 2017/053297 и Ishikawa et al., Nucl. Acids. Symp. Ser. (2009) No. 53, 129-130.

Направляющая РНК (нРНК)

В некоторых вариантах осуществления композиции содержат по меньшей мере одну направляющую РНК (нРНК), а способы включают доставку по меньшей мере одной нРНК, где нРНК направляет редактор в желаемое место в геноме. В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая мРНК, описанную в данном документе, и по меньшей мере одну нРНК. В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая полипептид, описанный в данном документе, и по меньшей мере одну нРНК. В некоторых вариантах осуществления нРНК представляет собой одиночную направляющую РНК (онРНК). В некоторых вариантах осуществления нРНК представляет собой РНК с двойной направляющей (днРНК).

Описанная в данном документе нРНК может содержать направляющую последовательность, которая направляет полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A) и РНК-направляемую никазу, к цитозину (C), расположенному в любой области гена (например, в пределах кодирующей области гена) для преобразования цитозина (C) в тимин (T) («преобразование C-в-T»).

В некоторых вариантах осуществления преобразование C-в-T изменяет последовательность ДНК, такую как генетическая последовательность человека. В некоторых вариантах осуществления преобразование C-в-T изменяет кодирующую последовательность гена. В некоторых вариантах осуществления преобразование C-в-T создает стоп-кодон, например, преждевременный стоп-кодон в кодирующей области гена.

В некоторых вариантах осуществления преобразование С-в-Т устраняет стоп-кодон. В некоторых вариантах осуществления преобразование С-в-Т изменяет регуляторную последовательность гена (например, промотора гена или репрессора гена). В некоторых вариантах осуществления преобразование С-в-Т изменяет сплайсинг гена. В некоторых вариантах осуществления преобразование С-в-Т корректирует генетический дефект, связанный с заболеванием или расстройством.

В некоторых вариантах осуществления направляющая РНК (нРНК) содержит направляющую последовательность, которая направляет полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A) и РНК-направляемую никазу, к донорному или акцепторному сайту сплайсинга в гене. В некоторых вариантах осуществления донор или акцептор сплайсинга представляет собой донорный сайт сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления донорный или акцепторный сайт сплайсинга представляет собой акцепторный сайт сплайсинга.

В некоторых вариантах осуществления направляющая РНК (нРНК) содержит направляющую последовательность, которая направляет полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A) и РНК-направляемую никазу, к границе акцепторного сайта сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления направляющая РНК (нРНК) содержит направляющую последовательность, которая направляет полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направляемую никазу, к границе донорского сайта сплайсинга.

В некоторых вариантах осуществления направляющая РНК (нРНК) содержит направляющую последовательность, которая направляет полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A) и РНК-направляемую никазу, для осуществления одноцепочечного разреза в гене в участке разреза 3' границы акцепторного участка сплайсинга или 5' границы акцепторного участка сплайсинга. В этом и последующем обсуждении 3’ и 5’ указывают направления в смысле разрезаемой нити.

В некоторых вариантах осуществления направляющая РНК (нРНК), раскрытая в настоящем документе, содержит направляющую последовательность, которая направляет полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A) и РНК-направляемую никазу для выполнения одноцепочечного разреза в гене в сайте разреза, который находится на 3’ от границы донорного сайта сплайсинга или на 5’ от границы донорного сайта сплайсинга.

[0001] «Сайт сплайсинга», используемый в данном документе, относится к трем нуклеотидам, которые составляют акцепторный сайт сплайсинга или донорный сайт сплайсинга (определенные ниже), или к любым другим нуклеотидам, известным в данной области техники, которые являются частью сайта сплайсинга. *См. например*, Burset et al., Nucleic Acids Research 28(21):4364-4375 (2000) (описания канонических и неканонических сайтов сплайсинга в геномах млекопитающих). Три нуклеотида, составляющие «акцепторный сайт сплайсинга», представляют собой два консервативных остатка (*например*, AG у человека) на 3’-конце интрона и граничащий нуклеотид (*т. е.* первый

нуклеотид на 3’-конце экзона AG). Три нуклеотида, составляющие «донорный сайт сплайсинга», представляют собой два консервативных остатка (*например*, GT (ген) или GU (в РНК, такой как пре-мРНК) у человека) на 5'-конце интрона и граничащий нуклеотид (*т. е.* первый нуклеотид 5'-конце экзона GT).

В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая по меньшей мере одну нРНК в сочетании с нуклеиновой кислотой (например, мРНК), раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления одна или более нРНК представлены в виде отдельной молекулы от нуклеиновой кислоты (например, мРНК), раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нРНК представлена как часть, такая как часть UTR, нуклеиновой кислоты, раскрытой в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и нРНК. В некоторых вариантах осуществления предложен рибонуклеопротеиновый комплекс (RNP), содержащий полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и нРНК. В некоторых вариантах осуществления полипептид не содержит UGI.

нРНК содержит направляющую последовательность, нацеленную на конкретный ген или генетическую последовательность. В некоторых вариантах осуществления нРНК представляет собой направляющую Cas никазу. В некоторых вариантах осуществления нРНК представляет собой направляющую Cas никазу класса 2. В дополнительных вариантах осуществления нРНК представляет собой направляющую Cpf1 или Cas9. В некоторых вариантах осуществления нРНК представляет собой направляющую Nme никазу. В некоторых вариантах осуществления никаза Nme представляет собой никазу Nme1, Nme2 или Nme3. В некоторых вариантах осуществления нРНК содержит направляющую последовательность 5’ РНК, которая образует две или более структур шпильки или «стебель-петля». Структуры нРНК CRISPR/Cas известны в данной области и варьируются в зависимости от родственной им нуклеазы Cas. В общем, нРНК, используемая вместе с любой конкретной никазой Cas9 или никазой Nme, описанной в данном документе, должна функционировать с этой никазой. Например, когда раскрытый в настоящем документе полипептид содержит никазу SpyCas9, предложенная нРНК представляет собой направляющую РНК SpyCas9 (как описано в настоящем документе). Когда раскрытый в настоящем документе полипептид содержит никазу NmeCas9, предложенная направляющая РНК представляет собой направляющую РНК NmeCas9 (как описано в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления нРНК содержит направляющую последовательность, которая направляет РНК-направляемую никазу (например, никазу Cas9) к целевой последовательности ДНК в целевом локусе, таком как целевой ген. Мишени и иллюстративные целевые последовательности, нацеленные на каждый ген, приведены в настоящем документе в качестве примеров и включают, но не ограничиваются ими, мишени и направляющие последовательности, раскрытые,

например, в WO2017185054 (для тринуклеотидных повторов в факторе транскрипции четыре (TCF4)); WO 2018119182 A1 (нацеленная на SERPINA1); WO 2019/067872 (нацеленная на транстиретин (TTR); WO 2020/028327 A1 (нацеленная на гидроксикислотную оксидазу 1 (HAO1), содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте. Специалист в данной области должен быть знаком с подходящими направляющими последовательностями для нацеливания на другие представляющие интерес гены или локусы.

нРНК может содержать crРНК, содержащую 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 смежных нуклеотидов направляющей последовательности. нРНК может дополнительно содержать trРНК. В каждом воплощении композиции и способа, описанных в настоящем документе, crРНК и trРНК могут быть связаны как одиночная РНК (онРНК) , или могут находиться на отдельных РНК (днРНК). В контексте онРНК компоненты crРНК и trРНК могут быть ковалентно связаны, например, посредством фосфодиэфирной связи или другой ковалентной связи.

В каждом из вариантов осуществления настоящего изобретения композиции, применения и способа, описанных в настоящем документе, нРНК может содержать две молекулы РНК в качестве «двойной направляющей РНК» или «днРНК». днРНК содержит первую молекулу РНК, содержащую crРНК, содержащую направляющую последовательность, и вторую молекулу РНК, содержащую trРНК. Молекулы первой и второй РНК могут не быть ковалентно связаны, но могут образовывать дуплекс РНК за счет спаривания оснований между частями crРНК и trРНК.

В каждом из вариантов композиции, применений и способа, описанных в настоящем документе, нРНК может содержать одну молекулу РНК в качестве «одиночной направляющей РНК» или «онРНК». онРНК может содержать crРНК (или ее часть), содержащую направляющую последовательность, ковалентно связанную, например, с trРНК. онРНК может содержать 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 смежных нуклеотидов направляющей последовательности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения crРНК и trРНК ковалентно связаны через линкер. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения онРНК образует стержне-петлевую структуру за счет спаривания оснований между частями crРНК и trРНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения crРНК и trРНК ковалентно связаны посредством одной или большего количества связей, которые не являются фосфодиэфирной связью.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения trРНК может содержать всю или часть последовательности trРНК, полученной из природной системы CRISPR/Cas. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения trРНК содержит укороченную или модифицированную trРНК дикого типа. Длина trРНК зависит от применяемой системы CRISPR/Cas. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения trРНК содержит или состоит из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или более 100 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения trРНК может содержать определенные вторичные

структуры, такие как, например, одну или большее количество структур шпильки или стержне-петлевой, или одну или большее количество структур выпуклости.

Представленные в настоящем документе нРНК могут быть полезны для распознавания (например, гибридизации) последовательности-мишени в гене. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения выбор одной или более нРНК определяется на основе целевых последовательностей в гене. В некоторых вариантах осуществления нРНК, комплементарная или имеющая комплементарность целевой последовательности в целевом локусе, используется для направления полипептида, содержащего цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направляемую никазу, в конкретное место в локусе. Целевой локус может быть распознан и разрезан никазой Cas, содержащей нРНК.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения направляющая последовательность на по меньшей мере 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90% идентична целевой последовательности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения целевая последовательность может быть комплементарной направляющей последовательности нРНК. В некоторых вариантах степень комплементарности или идентичности между направляющей последовательностью нРНК и соответствующей ей целевой последовательностью может составлять около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения целевая последовательность и направляющая последовательность нРНК могут быть на 100% комплементарными или идентичными. В других вариантах осуществления настоящего изобретения целевая последовательность и направляющая последовательность нРНК могут содержать по меньшей мере одно несовпадение. Например, последовательность-мишень и направляющая последовательность нРНК могут содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 несовпадений, где общая длина последовательности-мишени составляет по меньшей мере около 17, 18, 19, 20 или более пар оснований. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения целевая последовательность и направляющая последовательность нРНК могут содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 несовпадений, где направляющая последовательность составляет 20 нуклеотидов.

[0002] нРНК может содержать направляющую последовательность, связанную с дополнительными нуклеотидами для образования crРНК, например, со следующей типовой последовательностью нуклеотидов, следующей за направляющей последовательностью на ее 3'-конце: GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (SEQ ID NO: 139).

В случае онРНК направляющая последовательность может быть связана с дополнительными нуклеотидами для образования онРНК, например, со следующей иллюстративной последовательностью нуклеотидов, следующей за 3'-концом направляющей последовательности: GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGA

AAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 140) в ориентации от 5’ до 3’.

В некоторых вариантах осуществления онРНК содержит паттерн модификации, показанный ниже в SEQ ID NO: 141, где N представляет собой любой природный или неприродный нуклеотид, и где совокупность N включает направляющую последовательность, как описано в настоящем документе, а модифицированная онРНК содержит следующая последовательность: mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 141), где «N» может быть любым природным или неприродным нуклеотидом.Например, в данном документе охвачена SEQ ID NO: 141, где N заменены любой из описанных в настоящем документе направляющих последовательностей. Модификации остаются такими, как показано в SEQ ID NO: 141, несмотря на замену N на нуклеотиды направляющей. То есть, хотя нуклеотиды направляющей заменяют буквы «N», первые три нуклеотида модифицированы 2’OMe, и между первым и вторым нуклеотидами, вторым и третьим нуклеотидами и третьим и четвертым нуклеотидами имеются фосфоротиоатные связи.

На Фиг. 23A показана типичная онРНК (SEQ ID NO: 141, метилирование не показано) в возможной вторичной структуре с метками, обозначающими отдельные нуклеотиды консервативной области онРНК, включая нижний стержень, выпуклость, верхний стержень, нексус (нуклеотиды из которых можно обозначить как N1-N18, соответственно, в направлении от 5' к 3'), и область шпильки, которая включает области шпильки 1 и шпильки 2. Нуклеотид между шпилькой 1 и шпилькой 2 помечен n. Направляющая область может присутствовать на онРНК и обозначена на этой фигуре как «(N)x», предшествующая консервативной области онРНК. В некоторых вариантах осуществления онРНК может дополнительно содержать один или более нуклеотидов между нижним стеблем и утолщением, между утолщением и верхним стеблем, между верхним стеблем и нексусом, или между нексусом и участком шпильки 1, или между участком 1 и 2 шпильки.

В некоторых вариантах осуществления консервативная часть онРНК представляет собой консервативную область spyCas9 или эквивалент spyCas9. В некоторых вариантах осуществления консервативная часть онРНК происходит не от Cas9 S. pyogenes, например, Cas9 Staphylococcus aureus («saCas9»). Дальнейшее описание областей иллюстративных онРНК представлено в WO 2019/237069, опубликованной 12 декабря 2019 г., полное содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.

нРНК SpyCas9 может содержать внутренние линкеры. В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер может иметь длину мостика около 3-30, необязательно 12-21 атомов, и линкер заменяет по меньшей мере 2 нуклеотида нРНК. В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер имеет длину мостика около 6-18 атомов, необязательно около 6-12 атомов, и линкер заменяет по меньшей мере 2 нуклеотида

нРНК.

В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер содержит по меньшей мере две субъединицы этиленгликоля, ковалентно связанные друг с другом. В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер включает PEG-линкер.

[0003] В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер включает PEG-линкер, имеющий от 1 до 10 звеньев этиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер включает PEG-линкер, имеющий от 3 до 6 звеньев этиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер включает PEG-линкер, имеющий 3 звена этиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер включает PEG-линкер, имеющий 6 звеньев этиленгликоля.

[0004] В некоторых вариантах осуществления консервативная часть направляющей РНК spyCas9 содержит повтор-анти-повтор область, область шпильки 1 и область шпильки 2, а также содержит по меньшей мере одно из:

1) первый внутренний линкер, замещающий по меньшей мере 2 нуклеотида верхней области стержня области повтора-анти-повтора онРНК;

2) второй внутренний линкер, замещающий 1 или 2 нуклеотида шпильки 1 онРНК; или

3) третий внутренний линкер, замещающий по меньшей мере 2 нуклеотида шпильки 2 онРНК.

[0005]

Иллюстративные расположения линкеров в направляющей РНК spyCas9 показаны следующим:

NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUA(**L1**)UAGCAAGUUAAAAUAAGGC**UA**GUCCGUUAUCAACUU(**L1**)AAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUU (SEQ ID NO: 524) где N представляют собой нуклеотиды, кодирующие направляющую последовательность.

[0006] Используемый в данном документе термин «линкер 1» или «L1» относится к внутреннему линкеру, имеющему мостиковую длину около 15-21 атомов. Используемый в данном документе термин «линкер 2» или «L2» относится к внутреннему линкеру, имеющему мостиковую длину около 6-12 атомов.

[0007] В некоторых вариантах осуществления направляющая РНК spyCas9, содержащая внутренние линкеры, может быть химически модифицирована. Иллюстративные модификаций включают паттерн модификации следующей последовательности:

mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmA(L1)mUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGC(L2)GUCCGUUAUCAC(L1)GGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 523).

[0008] В некоторых вариантах осуществления нРНК содержит 3’-хвост. В некоторых вариантах осуществления 3'-хвост состоит из нуклеотида, содержащего урацил или модифицированный урацил. В некоторых вариантах осуществления 3’-концевой

нуклеотид представляет собой модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления 3'-хвост содержит модификацию любого одного или более нуклеотидов, присутствующих в 3'-хвосте. В дополнительных вариантах осуществления модификация 3'-хвоста представляет собой один или более из 2'-О-метил (2'-OMe) модифицированных нуклеотидов и фосфоротиоатных (PS) связей между нуклеотидами, предпоследний нуклеотид.

Короткая одиночная направляющая РНК (короткая онРНК)

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения онРНК, предложенная в настоящем документе, представляет собой короткую одиночную РНК-направляемую (короткие онРНК), *например*, содержащую консервативную часть онРНК, содержащую область шпильки, при этом в области шпильки отсутствует по меньшей мере 5-10 нуклеотидов или 6-10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 5-10 нуклеотидов или 6-10 нуклеотидов являются смежными.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в короткой онРНК отсутствуют по меньшей мере нуклеотиды 54-58 (AAAAA) консервативной части онРНК spyCas9. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения короткая онРНК представляет собой онРНК, не относящуюся к spyCas9, в которой отсутствуют нуклеотиды, соответствующие нуклеотидам 54-58 (AAAAA) консервативной части spyCas9, как определено, например, путем парного или структурного выравнивания.

[0009] Структурное выравнивание полезно, когда молекулы имеют сходную структуру, несмотря на значительные различия в последовательности. Структурное выравнивание включает идентификацию соответствующих остатков в двух (или более) последовательностях путем (i) моделирования структуры первой последовательности с использованием известной структуры второй последовательности или (ii) сравнения структур первой и второй последовательностей, если обе они известны, и идентификацию остатка в первой последовательности, наиболее близко расположенного к представляющему интерес остатку во второй последовательности. Соответствующие остатки идентифицируются в некоторых алгоритмах на основе минимизации расстояния в заданном положении (например, положение 1 азотистого основания или 1'-углерод пентозного кольца для полинуклеотидов или альфа-углерод для полипептидов) в наложенных структурах (например, какой набор парных положений обеспечивает минимальное среднеквадратичное отклонение для выравнивания). При идентификации положений в не-spyCas9 нРНК, соответствующих положениям, описанным в отношении spyCas9 нРНК, spyCas9 нРНК может быть «второй» последовательностью. Если интересующая нРНК, отличная от не-spyCas9, не имеет доступной известной структуры, но более тесно связана с другой нРНК, отличной от не-spyCas9, которая имеет известную структуру, наиболее эффективным может быть моделирование интересующей нРНК, отличной от не-spyCas9, с использованием известную структуру близкородственной не-spyCas9 нРНК, а затем сравнить эту модель со структурой spyCas9 нРНК, чтобы идентифицировать желаемый соответствующий остаток в интересующей не-spyCas9

нРНК. Существует обширная литература по структурному моделированию и выравниванию белков; репрезентативные раскрытия включают США 6859736; США 8738343 и процитированные в Aslam et al., Electronic Journal of Biotechnology 20 (2016) 9-13. Для обсуждения моделирования структуры на основе известной родственной структуры или структур см., например,., Bordoli et al., Nature Protocols 4 (2009) 1-13, и цитируемые в нем ссылки. *См также* Фиг. 2(F) из Nishimasu et al., Cell 162(5): 1113-1126 (2015) относительно выравнивания нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения короткая онРНК, описанная в настоящем документе, содержит консервативную часть, содержащую область шпильки, где в области шпильки отсутствуют 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения недостающие нуклеотиды составляют 5-10 недостающих нуклеотидов или 6-10 недостающих нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения недостающие нуклеотиды расположены последовательно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения недостающие нуклеотиды охватывают по меньшей мере часть шпильки 1 и часть шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения недостающие 5-10 нуклеотидов включают или состоят из нуклеотидов 54-58, 54-61 или 53-60 SEQ ID NO: 140.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения короткая онРНК, описанная в настоящем документе, дополнительно содержит нексусную область, при этом в нексусной области отсутствует по меньшей мере один нуклеотид (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов в нексусная область). В некоторых вариантах осуществления у короткой онРНК отсутствует каждый нуклеотид в нексусной области.

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанная в настоящем документе короткая онРНК SpyCas9 содержит последовательность NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU (SEQ ID NO: 521). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения короткая онРНК, описанная в настоящем документе, содержит паттерн модификации, показанный в SEQ ID NO: 520: mN*mN*mN*GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU (SEQ ID NO: 520), где A, C, G, U и N представляет собой аденин, цитозин, гуанин, урацил и любой рибонуклеотид соответственно, если в контексте не указано иное. Символ m указывает на модификацию 2'O-метила, а * указывает на фосфоротиоатную связь между нуклеотидами.

[0011] В некоторых вариантах осуществления нРНК, описанная в настоящем документе, представляет собой нРНК N. meningitidis Cas9 (NmeCas9), содержащую консервативную часть, включающую повторяющийся/антиповторяющийся участок, участок шпильки 1 и участок шпильки 2, где один или более участков повтора/антиповтора, участка шпильки 1 и участка шпильки 2 укорочены. Иллюстративная направляющая РНК NmeCas9 дикого типа содержит последовательность

$(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGAGAACCGUUGCUACAAUAA
GGCCGUCUGAAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAGCUUCUGCUUUAAG
GGGCAUCGUUUA (SEQ ID NO: 512). $(N)_{20-25}$ используемые в настоящем документе, представляют собой 20-25, т.е. 20, 21, 22, 23, 24 или 25 последовательных N. A, C, G и U представляют собой нуклеотиды, содержащие адениновые, цитозиновые, гуаниновые и урациловые основания соответственно. В некоторых вариантах осуществления $(N)_{20-25}$ имеет длину 24 нуклеотида. N представляет собой любой природный или неприродный нуклеотид, где совокупность N составляет направляющую последовательность.

[0012] В некоторых вариантах осуществления консервативная часть короткой нРНК NmeCas9 содержит:

(a) укороченный повторяющийся/антиповторяющийся участок, при этом укороченный повторяющийся/антиповторяющийся участок не содержит 2-24 нуклеотидов, при этом

(i) один или более нуклеотидов 37-48 и 53-64 удалены и необязательно один или более нуклеотидов 37-64 заменены относительно SEQ ID NO: 512; и

(ii) нуклеотид 36 связан с нуклеотидом 65 по меньшей мере 2 нуклеотидами; или

b) область укороченной шпильки 1, при этом в укороченной шпильке 1 отсутствуют 2-10, необязательно 2-8 нуклеотидов, при этом

(i) один или более нуклеотидов 82-86 и 91-95 удалены и необязательно одно или более положений 82-96 заменены относительно SEQ ID NO: 512 и

(ii) нуклеотид 81 связан с нуклеотидом 96 по меньшей мере 4 нуклеотидами; или

(c) область укороченной шпильки 2, при этом в укороченной шпильке 2 отсутствуют 2-18, необязательно 2-16 нуклеотидов, при этом

(i) один или более нуклеотидов 113-121 и 126-134 удалены и необязательно один или более нуклеотидов 113-134 заменены относительно SEQ ID NO: 512; и

(ii) нуклеотид 112 связан с нуклеотидом 135 по меньшей мере 4 нуклеотидами;

где один или оба нуклеотида 144-145 необязательно удалены относительно SEQ ID NO: 512; и где по меньшей мере 10 нуклеотидов являются модифицированными нуклеотидами.

В некоторых вариантах осуществления короткая нРНК NmeCas9 содержит одну из следующих последовательностей в ориентации от 5’ к 3’: $(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU
GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 513);

$(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU
GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 514);

$(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGA
UGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 515).

[0013] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10 нуклеотидов консервативной части короткой онРНК NmeCas9 представляют собой модифицированные нуклеотиды.

[0014] В некоторых вариантах осуществления короткая онРНК NmeCas9 содержит консервативную область, содержащую одну из следующих последовательностей в ориентации 5'-3':

GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmU mCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU (SEQ ID NO: 516); или

GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmC mUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 517).

Укороченная нРНК NmeCas9 может содержать раскрытые в настоящем документе внутренние линкеры.

« Внутренний линкер» используемый в настоящем документе описывает ненуклеотидный сегмент, соединяющий два нуклеотида в направляющей РНК. Если нРНК содержит спейсерную область, внутренний линкер располагается за пределами спейсерной области (например, в каркасе или консервативной области нРНК). Для направляющих типа V подразумевается, что последняя шпилька является единственной шпилькой в структуре, т. е. областью повтор-анти-повтор. В некоторых вариантах осуществления внутренний линкер содержит описанный в данном документе PEG-линкер.

[0015] Иллюстративные расположения линкеров показаны ниже:

$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUUC(**L1**)GACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUC(**L1**)GAUGU GCCGCAACGCUCUGCC(**L1**)GGCAUCGUU (SEQ ID NO: 518). Используемый в данном документе термин (L1) относится к внутреннему линкеру, имеющему мостиковую длину около 15-21 атомов.

[0016] В некоторых вариантах осуществления укороченная направляющая РНК NmeCas9, содержащая внутренние линкеры, может быть химически модифицирована. Примеры модификаций включают схему модификации следующей последовательности: mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUC CCmUmUmC(L1)mGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGm AmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 519).

Модификации

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК (*например*, онРНК, короткая онРНК, днРНК или crРНК) модифицирована. Термин «модифицированный» или «модификация» в контексте нРНК, описанной в настоящем документе, включает модификации, описанные выше, в том числе, например, (a) концевые модификации, например, 5'-концевые модификации или 3'-концевые модификации, включая 5'-концевые модификации. или модификации 3'-защитного конца, (b)

модификации нуклеиновых оснований (или «оснований»), включая замену или удаление оснований, (c) модификации сахаров, включая модификации в положениях 2', 3' и/или 4', (d) модификации межнуклеозидных связей и (e) модификации основной цепи, которые могут включать модификацию или замену фосфодиэфирных связей и/или сахара рибозы. Модификация нуклеотида в данном положении включает модификацию или замену фосфодиэфирной связи непосредственно у 3'-конца сахара нуклеотида. Так, например, считается, что нуклеиновая кислота, содержащая фосфоротиоат между первым и вторым сахарами с 5'-конца, содержит модификацию в положении 1. Термин «модифицированная нРНК» обычно относится к нРНК, имеющей модификацию химической структуры одного или большего количества из следующих элементов: основание, сахар и фосфодиэфирная связь или часть остова, включая нуклеотидфосфаты, как подробно описано и проиллюстрировано в настоящем документе (см. схемы модификации, показанные, например, в SEQ ID NO: 142-145, 181-185 и 191-203).

[0017] Дальнейшее описание и примеры модификаций предложены в Таблице 1 документа WO 2019/237069, опубликованного 12 декабря 2019 г., полное содержание которого включено в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК содержит модификации в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или большего количества YA-сайтов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиримидин YA-сайта содержит модификацию (которая включает модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь непосредственно с 3’-конца сахара пиримидина). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аденин YA-сайта содержит модификацию (которая включает модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь непосредственно с 3’-конца сахара аденина). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиримидин и аденин YA-сайта содержат модификации, такие как модификации сахара, основания или межнуклеозидной связи. YA-модификации могут представлять собой модификации любого из типов, приведенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-модификации содержат один или большее количество из фосфоротиоата, 2’-OMe или 2’-фтор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-модификации включают модификации пиримидина, включающие один или большее количество из фосфоротиоата, 2’-OMe, 2’-H, инозина или 2’-фтора. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-модификация содержит бициклический аналог рибозы (например, LNA, BNA или ENA) в области дуплекса РНК, которая содержит один или большее количество YA-сайтов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-модификация содержит аналог бициклической рибозы (например, LNA, BNA или ENA) в области дуплекса РНК, которая содержит YA-сайт, где YA-модификация расположена дистальнее YA-сайта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения направляющая последовательность (или направляющая область) нРНК содержит 1, 2, 3, 4, 5 или большее

количество YA-сайтов («YA-сайты направляющей области»), которые могут содержать YA-модификации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество YA-сайтов, расположенных на 5-конце, 6-конце, 7-конце, 8-конце, 9-конце или 10-конце от 5'-конца 5'-конца (где «5-конец» и т. д., относится к положению 5 к 3'-концу направляющей области, т. е. самому 3'-нуклеотиду в направляющей области) содержат YA-модификации. Модифицированный YA-сайт направляющей области содержит YA-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-сайт модифицированной направляющей области находится в пределах 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 нуклеотидов от 3'-концевого нуклеотида направляющей области. Например, если YA-сайт модифицированной направляющей области находится в пределах 10 нуклеотидов от 3'-концевого нуклеотида направляющей области, а длина направляющей области составляет 20 нуклеотидов, то модифицированный нуклеотид YA-сайта модифицированной направляющей области расположен в любом из положений 11-20. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-сайт модифицированной направляющей области находится на нуклеотиде 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 от 5'-конца 5'-конца или после него.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-сайт модифицированной направляющей области отличается от модификации 5'-конца. Например, онРНК может содержать модификацию 5'-конца, как описано в настоящем документе, и дополнительно содержать YA-сайт модифицированной направляющей области. Альтернативно, онРНК может содержать немодифицированный 5'-конец и YA-сайт модифицированной направляющей области. Альтернативно, короткая онРНК может содержать модифицированный 5'-конец и немодифицированный YA-сайт модифицированной направляющей области.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-сайт модифицированной направляющей области содержит модификацию, которую не содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный на 5'-конце YA-сайта направляющей области. Например, если нуклеотиды 1-3 содержат фосфоротиоаты, нуклеотид 4 содержит только модификацию 2'-OMe, а нуклеотид 5 представляет собой пиримидин YA-сайта и содержит фосфоротиоат, то YA-сайт модифицированной направляющей области содержит модификацию (фосфотиоат) что по меньшей мере один нуклеотид, расположенный на 5'-конце YA-сайта направляющей области (нуклеотид 4), не содержит. В другом примере, если нуклеотиды 1-3 содержат фосфоротиоаты, а нуклеотид 4 представляет собой пиримидин YA-сайта и содержит 2'-OMe, то YA-сайт модифицированной направляющей области содержит модификацию (2'-OMe), в которой по меньшей мере один нуклеотид, расположенный 5' от YA-сайта направляющей области (любой из нуклеотидов 1-3), не содержит. Это условие также всегда выполняется, если немодифицированный нуклеотид расположен на 5'-конце YA-сайта модифицированной направляющей области.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения YA-сайт модифицированной направляющей области содержат модификации, как описано выше для YA-сайтов. Направляющая область нРНК может быть модифицирована в соответствии с любым вариантом осуществления настоящего изобретения, содержащим модифицированную направляющую область, приведенную в настоящем документе.

YA-сайт консервативной области 1-10 проиллюстрированы на Фиг. 23B. В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 YA-сайтов консервативной области содержат модификации. В некоторых вариантах осуществления YA-сайты 1, 8 или 1 и 8 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления YA-сайты 1, 2, 3, 4, и 10 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления YA-сайты 2, 3, 4, 8 и 10 содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления YA-сайты 1, 2, 3 и 10 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления YA-сайты 2, 3, 8 и 10 содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления YA-сайты 1, 2, 3, 4, 8 и 10 содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 дополнительных YA-сайтов консервативной области содержат модификации YA.

В некоторых вариантах осуществления YA-сайт модифицированной консервативный области содержат модификации, как описано выше для YA-сайтов. Любые варианты осуществления настоящего изобретения, приведенные в другом месте в этом описании, могут быть объединены, насколько это возможно, с любым из предыдущих вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированы 5’- и/или 3’-концевые области нРНК.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированы концевые (т.е. последние) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 3'-концевой области. В дальнейшем эта модификация может называться «модификацией 3’-конца». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированы концевые (т.е. последние) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 3'-концевой области содержат более одной модификации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 3'-конца содержит или дополнительно содержит любое одно или большее количество следующего: модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-O-метил (2'-O-Me) модифицированного нуклеотида, 2'-O-(2 -метоксиэтил) (2'-O-moe) модифицированный нуклеотид, 2'-фтор (2'-F) модифицированный нуклеотид, фосфоротиоатная (PS) связь между нуклеотидами, инвертированный базовый модифицированный нуклеотид или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 3’-конца включает или дополнительно включает модификации 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов на 3’-конце нРНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 3’-конца содержит или дополнительно содержит одну связь PS, при этом связь находится

между последним и предпоследним нуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 3’-конца содержит или дополнительно содержит две связи PS между последними тремя нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 3’-конца содержит или дополнительно содержит четыре связи PS между последними четырьмя нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 3’-конца содержит или дополнительно содержит связи PS между любым одним или большим количеством из последних 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК, содержащая модификацию 3'-конца, содержит или дополнительно содержит 3'-хвост, при этом 3'-хвост содержит модификацию любого одного или большего количества нуклеотидов, присутствующих в 3'-хвосте. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 3’-хвост полностью модифицирован. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 3'-хвост содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1 -7, 1-8, 1-9 или 1-10 нуклеотидов, необязательно, где любой один или большее количество из этих нуклеотидов модифицированы. В некоторых вариантах осуществления предложена нРНК, содержащая модификацию 3’-конца, при этом модификация 3’-конца содержит модификацию 3’-конца, как показано в любой из SEQ ID NO: 141-145. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается нРНК, содержащая модификацию 3’-защитного конца. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 3'-хвост содержит от 1 до около 20 нуклеотидов, от 1 до около 15 нуклеотидов, от 1 до около 10 нуклеотидов, от 1 до около 5 нуклеотидов, от 1 до около 4 нуклеотидов, от 1 до около 3 нуклеотидов и от 1 до около 2 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления нРНК не содержит 3’-хвост.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицирована 5'-концевая область, например, модифицированы первые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов нРНК. В дальнейшем эта модификация может называться «модификацией 5’-конца». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов 5'-концевой области содержат более одной модификации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицирован по меньшей мере один из концевых (т. е. первых) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов на 5’-конце. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированы как 5’-, так и 3’-концевые области (например, концы) нРНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицирована только 5'-концевая область нРНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицирована только 3'-концевая область (плюс или минус 3'-хвост) консервативной части нРНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК содержит модификации в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из первых 7 нуклеотидов в 5'-концевой области нРНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК содержит модификации 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из 7 концевых нуклеотидов в 3'-концевой области. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения модифицированы 2, 3 или 4 из первых 4 нуклеотидов в 5'-концевой области и/или 2, 3 или 4 из 4 концевых нуклеотидов в 3'-концевой области. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 2, 3 или 4 из первых 4 нуклеотидов в 5'-концевой области связаны фосфоротиоатными (PS) связями. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 5'-конца и/или 3'-конца включает 2'-O-метил (2'-O-Me) или 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-O-moe) модификация. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация включает 2'-фтор (2'-F) модификацию нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация включает фосфоротиоатную (PS) связь между нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация включает инвертированный нуклеотид нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация включает модификацию защитного конца. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация включает более одной модификации, выбранной из модификации защитного конца, 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-фтор (2'-F), тиофосфатной (PS) связи между нуклеотидов и инвертированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охватывается эквивалентная модификация. В некоторых вариантах осуществления предложена нРНК, содержащая модификацию 5'-конца, при этом модификация 5'-конца содержит модификацию 5'-конца, как показано в любой из SEQ ID NO: 141-145.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается нРНК, содержащая модификацию 5'-конца и модификацию 3'-конца. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК содержит модифицированные нуклеотиды, которые не находятся на 5'- или 3'-концах.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается онРНК, содержащая модификацию верхнего стержня, где модификация верхнего стержня включает модификацию любого одного или большего количества из US1-US12 в области верхнего стержня. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается онРНК, содержащая модификацию верхнего стержня, где модификация верхнего стержня включает модификацию по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всех 12 нуклеотидов в верхней части стебля. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается онРНК, содержащая модификацию верхнего стержня, где модификация верхнего стержня включает 1, 2, 3, 4 или 5 YA-модификаций в YA-сайте. В некоторых вариантах осуществления модификация верхнего стержня содержит модифицированный нуклеотид 2'-OMe, модифицированный нуклеотид 2'-O-moe, модифицированный нуклеотид 2'-F и/или их комбинации. Другие модификации, описанные в настоящем документе, такие как модификация 5'-конца и/или модификация 3'-конца, могут быть объединены с модификацией верхнего стержня.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения онРНК содержит модификацию в области шпильки. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения модификация шпилечного участка включает по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-О-метил (2'-OMe) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор (2'-F) модифицированного нуклеотида и/или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация области шпильки находится в области шпильки 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация области шпильки находится в области шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация шпильки содержит 1, 2 или 3 YA-модификации в YA-сайте. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация шпильки включает по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 YA-модификаций. Другие модификации, описанные в настоящем документе, такие как модификация верхней части стержня, модификация 5'-конца и/или модификация 3'-конца, могут быть объединены с модификацией в области шпильки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК содержит замещенную и необязательно укороченную область шпильки 1, где по меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов заменена в замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 нуклеотидами спаривания Уотсона-Крика: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и/или H1-4 и H1-9. «Парные нуклеотиды Уотсона-Крика» включают любую пару, способную образовывать пару оснований Уотсона-Крика, включая пары A-T, A-U, T-A, U-A, C-G и G-C, а также пары, включающие модифицированные версии любого из вышеуказанных нуклеотидов, которые имеют одинаковые предпочтения в паре оснований. В некоторых вариантах осуществления в области шпильки 1 отсутствуют какие-либо один или два из H1-5-H1-8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в области шпильки 1 отсутствуют одна, две или три из следующих пар нуклеотидов: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и/или H1- 4 и H1-9. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в области шпильки 1 отсутствуют 1-8 нуклеотидов области шпильки 1. В любом из приведенных выше вариантов осуществления настоящего изобретения отсутствующие нуклеотиды могут быть такими, что одна или большее количество пар нуклеотидов заменены парами нуклеотидов Уотсона-Крика (H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1- 10, и/или H1-4 и H1-9) образуют пару оснований в нРНК.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК дополнительно содержит участок верхнего стержня, в котором отсутствует по меньшей мере 1 нуклеотид, например, любой из укороченных участков верхнего стержня, указанных в Таблице 7 заявки США № 62/946905, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки целиком или описанные в другом месте в данном документе, которые могут быть объединены с любой из укороченных или замещенных областей шпильки 1, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК, описанная в настоящем документе, дополнительно содержит нексусную область, при этом в нексусной области отсутствует по меньшей мере один нуклеотид.

Химические модификации нРНК

В некоторых вариантах осуществления нРНК является химически модифицированной. нРНК, содержащая один или большее количество модифицированных нуклеозидов или нуклеотидов, называется «модифицированной» нРНК или «химически модифицированной» нРНК для описания присутствия одного или большего количества неприродных и/или природных компонентов или конфигураций, которые применяются вместо или в дополнение к каноническим остаткам A, G, C и U. Модифицированные нуклеозиды и нуклеотиды могут включать один или большее количество из: (i) изменение, *например*, замена одного или обоих не связывающих фосфатных атомов кислородов и/или одного или большего количества связывающих фосфатных атомов кислородов в фосфодиэфирной связи основной цепи (типовая модификация основной цепи); (ii) изменение, *например*, замена компонента рибозного сахара, *например*, 2'-гидроксила на рибозном сахаре (типовая модификация сахара); (iii) полная замена фосфатного фрагмента «дефосфо» линкерами (типовая модификация основной цепи); (iv) модификация или замена природного нуклеинового основания, в том числе неканоническим нуклеиновым основанием (типовая модификация основания); (v) замена или модификация рибозофосфатного остова (типовая модификация основной цепи); (vi) модификация 3'-конца или 5'-конца олигонуклеотида, *например*, удаление, модификация или замена концевой фосфатной группы или конъюгация фрагмента, крышки или линкера (такие модификации 3'- или 5'-крышки могут включать в себя модификацию сахара и/или основной цепи); и (vii) модификация или замена сахара (иллюстративная модификация сахара).

Химические модификации, такие как перечисленные выше, могут быть объединены для получения модифицированных нРНК, содержащих нуклеозиды и нуклеотиды (все вместе именуемые «остатки»), которые могут иметь две, три, четыре или более модификаций. Например, модифицированный остаток может иметь модифицированный сахар и модифицированное азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждое основание нРНК модифицировано, *например*, все основания имеют модифицированную фосфатную группу, такую как фосфоротиоатная группа. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения все или по существу все фосфатные группы молекулы нРНК заменены фосфоротиоатными группами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированные нРНК содержат по меньшей мере один модифицированный остаток на 5'-конце РНК или вблизи него. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модифицированные нРНК содержат по меньшей мере один модифицированный остаток на 3'-конце РНК или вблизи него.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК содержит один, два, три или большее количество модифицированных остатков. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%,

по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% , по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100%) положений в модифицированной нРНК представляют собой модифицированные нуклеозиды или нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления каркасной модификации, фосфатная группа модифицированного остатка может быть модифицирована путем замены одного или большего количества атомов кислорода другим заместителем. Кроме того, модифицированный остаток, *например*, модифицированный остаток, присутствующий в модифицированной нуклеиновой кислоте, может включать полную замену немодифицированной фосфатной группы модифицированной фосфатной группой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация основной фосфатной цепи может включать изменения, которые приводят или к незаряженному линкеру, или к заряженному линкеру с несимметричным распределением заряда.

Примеры модифицированных фосфатных групп включают фосфоротиоат, фосфороселенаты, боранофосфаты, сложные фосфатные эфиры борана, гидрофосфонаты, фосфороамидаты, алкильные или арильные фосфонаты и сложные фосфотриэфиры.

Также могут быть сконструированы каркасы, которые могут имитировать нуклеиновые кислоты, в которых фосфатный линкер и рибозный сахар заменены устойчивыми к нуклеазе нуклеозидами или заменителями нуклеотидов. Такие модификации могут включать модификации остова и сахара. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения азотистые основания могут быть связаны суррогатным остовом. Примеры могут включать, без ограничения, заменители нуклеозидов морфолино, циклобутил, пирролидин и пептидную нуклеиновую кислоту (PNA).

Модифицированные нуклеозиды и модифицированные нуклеотиды могут включать одну или большее количества модификаций сахарной группы, *т.е.* модификацию сахаров. Например, 2'-гидроксильная группа (OH) может быть модифицирована, *т.е.* заменены рядом различных «окси» или «дезокси» заместителей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификации 2'-гидроксильной группы могут повышать стабильность нуклеиновой кислоты, поскольку гидроксил больше не может депротонироваться с образованием 2'-алкоксид-иона. Примеры модификаций 2'-гидроксильной группы могут включать алкокси или арилокси (OR, при этом «R» может быть, *например*, алкилом, циклоалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или сахаром); полиэтиленгликоли (PEG), $O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$, при этом R может быть, *например*, H или необязательно замещенным алкилом, а n может быть целым числом от 0 до 20. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 2'-гидроксильной группы может представлять собой 2'-O-Me. В некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 2'-гидроксильной группы может представлять собой модификацию 2'-фтора, которая заменяет 2'-гидроксильную группу фторидом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 2'-гидроксильной группы может включать «закрытые» нуклеиновые кислоты (LNA), в которых 2'-гидроксил может быть соединен, *например*, с помощью C_{1-6} алкиленового или C_{1-6} гетероалкиленового мостика с 4'-углеродным мостиком того же рибозного сахара, при этом типичные мостики могут включать метиленовые, пропиленовые, эфирные или аминные мостики. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 2'-гидроксильной группы может включать «незаблокированные» нуклеиновые кислоты (UNA), в которых в кольце рибозы отсутствует связь C2'-C3'. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения модификация 2'-гидроксильной группы может включать метоксиэтильную группу (MOE), ($OCH_2CH_2OCH_3$, *например*, производное PEG).

Модификации "дезокси" 2' могут включать водород (*т.е.* дезоксирибозные сахара, *например*, в выступающих частях частично дсРНК); галоген (*например*, бром, хлор, фтор или йод); амино (при этом амино может представлять собой, *например*, NH_2; алкиламино, диалкиламино, гетероциклил, ариламино, диариламино, гетероариламино, дигетероариламино или аминокислоту); $NH(CH_2CH_2NH)_nCH2CH_2$-амино (при этом амино может быть, *например*, таким, как описано в настоящем документе), -NHC(O)R (при этом R может быть, *например*, алкилом, циклоалкилом, арилом, аралкилом, гетероарилом или сахаром), циано; меркапто; алкилтиоалкил; тиоалкокси; и алкил, циклоалкил, арил, алкенил и алкинил, которые могут быть необязательно замещены, *например*, амино, как описано в настоящем документе.

Модификация сахара может включать сахарную группу, которая также может содержать один или большего количества атомов углерода, обладающих стереохимической конфигурацией, противоположной конфигурации соответствующего углерода в рибозе. Таким образом, модифицированная нуклеиновая кислота может включать нуклеотиды, содержащие, *например*, арабинозу в качестве сахара. Модифицированные нуклеиновые кислоты могут также включать низкоосновные сахара. Эти низкоосновные сахара также могут быть дополнительно модифицированы по одному или большим количеством составляющим атомам сахара. Модифицированные нуклеиновые кислоты могут также включать один или большее количество сахаров в L форме, *например* L нуклеозиды.

Описанные в настоящем документе модифицированные нуклеозиды и модифицированные нуклеотиды, которые могут быть включены в модифицированную нуклеиновую кислоту, могут включать модифицированное основание, также называемое нуклеооснованием. Примеры азотистых оснований включают, но не ограничиваются ими, аденин (A), гуанин (G), цитозин (C) и урацил (U). Эти азотистые основания могут быть модифицированы или полностью заменены для получения модифицированных остатков, которые могут быть включены в модифицированные нуклеиновые кислоты.

Нуклеотидное основание нуклеотида может быть независимо выбрано из пурина, пиримидина, аналога пурина или аналога пиримидина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения азотистое основание может включать, например, встречающиеся в природе и синтетические производные основания.

В вариантах осуществления настоящего изобретения, применяющих двойную РНК-направляемую, каждая из crРНК и tracr РНК может содержать модификации. Такие модификации могут быть на одном или обоих концах crРНК и/или tracr РНК. В вариантах осуществления настоящего изобретения, содержащих онРНК, один или большее количество остатков на одном или обоих концах онРНК могут быть химически модифицированы, или вся онРНК может быть химически модифицирована. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают модификацию 5'-конца. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают модификацию 3'-конца. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество или все нуклеотиды в выступающем одноцепочечном выступе молекулы нРНК представляют собой дезоксинуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нРНК, описанные в настоящем документе, содержат один из паттернов модификации, описанных в WO2018/107028 A1, опубликованной 14 июня 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Термины «mA», «mC», «mU» или «mG» могут применятся для обозначения нуклеотида, модифицированного 2'-O-Me. Термины «fA», «fC», «fU» или «fG» могут применятся для обозначения нуклеотида, который был заменен на 2'-F. Знак «*» может применятся для обозначения PS модификации. Термины A*, C*, U* или G* могут применятся для обозначения нуклеотида, который связан со следующим (например, 3') нуклеотидом PS связью. Термины «mA*», «mC*», «mU*» или «mG*» могут применятся для обозначения нуклеотида, который был заменен на 2'-O-Me и который связан со следующим (например, 3') нуклеотид со PS связью.

Липиды; составы; доставка

В настоящем документе раскрыты различные варианты осуществления с использованием сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, содержащих нуклеиновые кислоты или композиции, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит нуклеиновую кислоту (например, мРНК), содержащую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую нуклеиновую кислоту, содержащую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, A3A) и РНК-направляемую никазу, и вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую UGI.

Используемый в данном документе термин «сборная композиция липид-

нуклеиновая кислота» относится к композициям для доставки на основе липидов, включая липидные наночастицы (LNP) и липоплексы. LNP относится к липидным наночастицам <100 нМ. LNP образуются путем точного смешивания липидного компонента (например, в этаноле) с водным компонентом нуклеиновой кислоты, и LNP имеют одинаковый размер. Липоплексы представляют собой частицы, образованные путем объемного смешивания компонентов липидов и нуклеиновых кислот, и имеют размер от около 100 нм до 1 микрона. В некоторых вариантах осуществления комплексы липид-нуклеиновая кислота представляет собой LNP. Используемый в настоящем документе термин «комплекс липид-нуклеиновая кислота» включает множество (т.е. более одной) липидных молекул, физически связанных друг с другом межмолекулярными силами. Комплекс липид-нуклеиновая кислота может содержать биодоступный липид, имеющий значение pKa <7,5 или <7. Комплекс липид-нуклеиновая кислота образуется путем смешивания водного раствора, содержащего нуклеиновые кислоты, с липидным раствором на основе органического растворителя, например, 100% этанолом. Подходящие растворы или растворители включают или могут содержать: воду, PBS, Трис-буфер, NaCl, цитратный буфер, этанол, хлороформ, диэтиловый эфир, циклогексан, тетрагидрофуран, метанол, изопропанол. Фармацевтически приемлемый буфер может необязательно содержаться в фармацевтическом составе, содержащем комплексы липид-нуклеиновые кислоты, например, для терапии ex vivo. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит РНК, такую как мРНК или нРНК. В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит мРНК, кодирующую РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, такой как Cas9.

В данном контексте липидная наночастица (LNP) относится к частице, которая содержит множество (т.е. более одной) липидных молекул, физически связанных друг с другом межмолекулярными силами. LNP могут представлять собой, например, микросферы (включая однослойные и многослойные везикулы, например «липосомы» - липидные бислои с ламеллярной фазой, которые в некоторых вариантах осуществления являются по существу сферическими - и в более конкретных вариантах осуществления могут содержать водное ядро, например содержащее значительную часть молекул РНК), дисперсную фазу в эмульсии, мицеллы или дисперсную фазу в суспензии. Эмульсии, мицеллы и суспензии могут быть подходящими композициями для локальной и/или местной доставки. См. также, например, WO2017173054A1, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Любая LNP, которая, как известно специалистам в данной области, способен доставлять нуклеотиды субъектам, может быть использован с направляющими РНК и нуклеиновой кислотой, кодирующей РНК-направляемую никазу, и нуклеиновой кислотой, кодирующей цитидиндезаминазу, описанную в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления водный раствор содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, содержащий A3A и РНК-направляемую никазу. Фармацевтический состав, содержащий сборную композицию липид-нуклеиновая

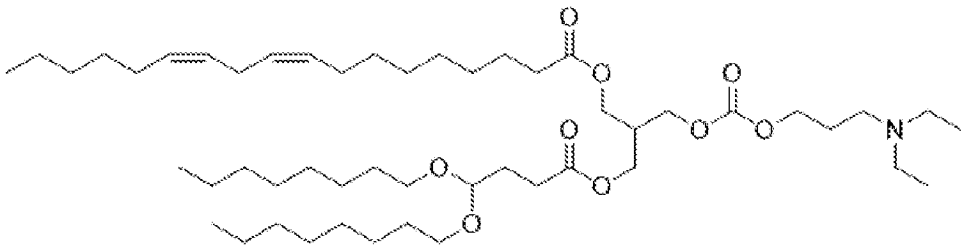
кислота, может необязательно содержать фармацевтически приемлемый буфер.

В некоторых вариантах осуществления сборные композиции липид-нуклеиновая кислот содержат «аминолипид» (иногда в настоящем документе или в другом месте описываемый как «ионизируемый липид» или «биоразлагаемый липид») вместе с необязательным «вспомогательным липидом», «нейтральным липидом» и липидом-невидимкой, таким как липид PEG. В некоторых вариантах осуществления аминолипиды или ионизируемые липиды являются катионными в зависимости от pH.

Аминолипиды

В некоторых вариантах осуществления сборные композиции липид-нуклеиновая кислота содержат «аминолипид», который представляет собой, например, ионизируемый липид, такой как липид A или его эквиваленты, включая ацеталевые аналоги липида A.

В некоторых вариантах осуществления аминолипид представляет собой Липид A, который представляет собой (9Z, 12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил) пропилооктадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил (9Z, 12Z)-октадека-9,12-диеноат. Липид A может быть изображен как:



Липид A может быть синтезирован в соответствии с WO2015/095340 (например, с. 84-86). В некоторых вариантах осуществления аминолипид представляет собой эквивалент Липида A.

В некоторых вариантах осуществления аминолипид представляет собой аналог Липида A. В некоторых вариантах осуществления аналог Липида A представляет собой ацеталевый аналог Липида A. В конкретных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота, ацеталевый аналог представляет собой C4-C12 ацеталевый аналог. В некоторых вариантах осуществления ацеталевый аналог представляет собой C5-C12 ацеталевый аналог. В дополнительных вариантах осуществления ацеталевый аналог представляет собой C5-C10 ацеталевый аналог. В других вариантах осуществления ацеталевый аналог выбирают из C4, C5, C6, C7, C9, C10, C11 и C12 ацеталевого аналога.

Аминолипиды и другие «биоразлагаемые липиды», подходящие для использования в описанных в данном документе комплексах липид-нуклеиновая кислота, являются биоразлагаемыми in vivo или ex vivo. Аминолипиды обладают низкой токсичностью (например, переносятся на животных моделях без побочных эффектов в количествах, превышающих или равных 10 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления составные композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащие аминолипид, включают те, в

которых по меньшей мере 75% аминолипида выводится из плазмы или сконструированной клетки в течение 8, 10, 12, 24 или 48 часов, или 3, 4, 5, 6, 7 или 10 дней. В некоторых вариантах осуществления составные композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащие аминолипид, включают комплексы, в которых по меньшей мере 50% нуклеиновой кислоты, например, мРНК или нРНК, выводится из плазмы в течение 8, 10, 12, 24 или 48 часов или 3 часов, или 4, 5, 6, 7 или 10 дней. В некоторых вариантах осуществления сборные композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащие аминолипид, включают те, в которых по меньшей мере 50% сборной композиции липид-нуклеиновая кислота выводится из плазмы в течение 8, 10, 12, 24 или 48 часов, или 3, 4, 5, 6, 7 или 10 дней, например, путем измерения липида (например, аминолипида), нуклеиновой кислоты, например, РНК/мРНК или другого компонента. В некоторых вариантах осуществления измеряют инкапсулированный в липид по сравнению со свободным компонентом липида, РНК или нуклеиновой кислоты сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Биоразлагаемые липиды включают, например, биоразлагаемые липиды WO/2020/219876, WO/2020/118041, WO/2020/072605, WO/2019/067992, WO/2017/173054, WO2015/095340 и WO2014/136086, и LNP включают описанные в данном документе композиции LNP, липиды и композиции которых включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Клиренс липидов можно измерить в соответствии с описанием в литературе. *См.* Maier, M.A., et al. Biodegradable Lipids Enabling Rapidly Eliminated Lipid Nanoparticles for Systemic Delivery of RNAi Therapeutics. Mol. Ther. 2013, 21(8), 1570-78 ("Maier"). Например, в публикации Maier, системы LNP-миРНК, содержащие нацеливающуюся на люциферазы миРНК, вводили шести-восьминедельным самцам мышей линии C57Bl/6 в дозировке 0,3 мг/кг посредством внутривенной болюсной инъекции в боковую хвостовую вену. Образцы крови, печени и селезенки отбирали через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96 и 168 часов после введения дозы. Перед отбором тканей мышей перфузировали физиологическим раствором и образцы крови обрабатывали для получения плазмы. Все образцы обрабатывали и анализировали посредством ЖХ-МС. Кроме того, Майер описывает процедуру оценки токсичности после введения составов LNP-киРНК. Например, киРНК, нацеленную на люциферазу, вводили в дозах 0, 1, 3, 5 и 10 мг/кг (5 животных на группу) путем однократного внутривенного болюсного введения в объеме дозы 5 мл/кг самцам крыс линии Спрег-Доули. Через 24 часа около 1 мл крови получали из яремной вены животных, находящихся в сознании, и выделяли сыворотку крови. Через 72 часа после введения дозы всех животных умерщвляли для проведения аутопсии. Были проведены оценки клинических проявлений, массы тела, химического состава сыворотки, массы органов и гистопатологии. Хотя Майер описывает способы оценки составов киРНК-LNP, эти способы могут применяться для оценки клиренса, фармакокинетики и токсичности введения композиций сборные композиции липид-нуклеиновая кислота согласно данному изобретению.

Для доставки LNP нуклеиновых кислот подходят ионизируемые и биодоступные липиды, известные в данной области техники. Липиды могут быть ионизируемыми в зависимости от pH среды, в которой они находятся. Например, в слегка кислой среде липид, такой как аминолипид, может быть протонирован и, таким образом, нести положительный заряд. И наоборот, в слабощелочной среде, такой как, например, кровь с pH приблизительно 7,35, липид, такой как аминолипид, может не протонироваться и, таким образом, не нести заряда.

Способность липидов нести заряд связана с их внутренней pKa. В некоторых вариантах осуществления каждый из аминолипидов по настоящему изобретению независимо может иметь pKa в диапазоне от около 5,1 до около 7,4. В некоторых вариантах осуществления каждый из биодоступных липидов по настоящему изобретению может независимо иметь pKa в диапазоне от около 5,1 до около 7,4, например, от около 5,5 до около 6,6, от около 5,6 до около 6,4, от около 5,8 до около 6,2 или от около 5,8 до около 6,5. Например, аминолипиды согласно данному изобретению могут, каждый независимо, иметь pKa в диапазоне от около 5,8 до около 6,5. Липиды с pKa в диапазоне от около 5,1 до около 7,4 эффективны для доставки груза in vivo, например, в печень. Кроме того, было обнаружено, что липиды с pKa в диапазоне от около 5,3 до около 6,4 эффективны для доставки in vivo, например в опухоли. См., например, WO2014/136086.

Дополнительные липиды

«Нейтральные липиды», подходящие для применения в липидной сборной композиции по настоящему изобретению, включают, например, ряд нейтральных, незаряженных или цвиттерионных липидов. Примеры нейтральных фосфолипидов, пригодных для применении в данном описании, включают, но не ограничиваются ими, 5-гептадецилбензол-1,3-диол (резорцин), дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), дистеароилфосфатидилхолин (ДСФХ), фосфохолин (ДОФХ), димиристоилфосфатидилхолин (ДМФХ), фосфатидилхолин (ПЛФХ), 1,2-дистеароил-Sn-глицеро-3-фосфохолин (ДАФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ), яичный фосфатидилхолин (яФЭ), дилаурилоилфосфатидилхолин (ДЛФХ), димиристоилфосфатидилхолин (ДМФХ), 1-миристоил-2-пальмитоилфосфатидилхолин (МПФХ), 1-пальмитоил-2-миристоилфосфатидилхолин (ПМФХ), 1-пальмитоил-2-стеароилфосфатидилхолин (ПСФХ), 1,2-диарахидоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДБФХ) 1-стеароил-2-пальмитоил фосфатидилхолин (СПФХ), 1,2-диэйкозеноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин (ДЭФХ), пальмитоилолеоил фосфатидилхолин (ПОФХ), лизофосфатидилхолин, диолеоил фосфатидилэтаноламин (ДОФЭ), дилинолеоилфосфатидилхолин дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), димиристоил фосфатидилэтаноламин (ДМФЭ), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (ДПФЭ), пальмитоилолеилфосфатидилэтаноламин (ПОФЭ), лизофосфатидилэтаноламин и их комбинации. В одном варианте осуществления нейтральный фосфолипид может быть выбран из группы, состоящей из дистеароилфосфатидилхолина (ДСФХ) и димиристоилфосфатидилэтаноламина (ДМФЭ). В другом варианте осуществления

нейтральный фосфолипид может представлять собой дистеароилфосфатидилхолин (ДСФХ).

«Хелперные липиды» включают стероиды, стерины и алкилрезорцины. Хелперные липиды, подходящие для применения в настоящем раскрытии, включают без ограничения холестерин, 5-гептадецилрезорцин и гемисукцинат холестерина. В одном варианте осуществления вспомогательный липид может представлять собой холестерин. В одном варианте осуществления вспомогательный липид может представлять собой гемисукцинат холестерина.

«Липиды-невидимки» представляют собой липиды, которые изменяют продолжительность времени, в течение которого наночастицы могут существовать in vivo (например, в крови). Липиды-невидимки могут облегчать процесс составления, например, посредством снижения агрегации частиц и управления размером частиц. Используемые в настоящем документе липиды-невидимки могут модулировать фармакокинетические свойства комплекса липид-нуклеиновая кислота или способствовать стабильности наночастиц ex vivo. Липиды-невидимки, подходящие для использования в сборной композиции липид-нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, липиды-невидимки, имеющие гидрофильную головную группу, связанную с липидным фрагментом. Липиды-невидимки, подходящие для использования в сборной композиций липид-нуклеиновая кислота по настоящему изобретению, и информацию о биохимии таких липидов можно найти в Romberg et al., Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 1, 2008, pg. 55-71 и Hoekstra et al., Biochimica et Biophysica Acta 1660 (2004) 41-52. Дополнительные подходящие PEG-липиды описаны, например, в WO 2006/007712.

В одном варианте осуществления гидрофильная головная группа липида-невидимки содержит полимерную группу, выбранную из полимеров на основе PEG. Липиды-невидимки могут содержать липидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления липид-невидимка представляет собой PEG-липид.

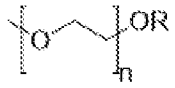
В одном варианте осуществления липид-невидимка содержит полимерную группу, выбранную из полимеров на основе PEG (иногда называемого (полиэтиленоксидом)), поли(оксазолина), поли(винилового спирта), поли(глицерина), поли(N-винилпирролидона), полиаминокислот и поли[N-(2-гидроксипропил)метакриламида].

В одном варианте осуществления PEG-липид содержит полимерный фрагмент на основе PEG (иногда называемый (полиэтиленоксидом)).

PEG-липид дополнительно содержит липидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления липидный фрагмент может быть получен из диацилглицерина или диацилглюкамида, включая такие, которые содержат группу диалкилглицерина или диалкилглюкамида с длиной алкильной цепи, независимо содержащей от около C4 до около C40 насыщенных или ненасыщенных атомов углерода, причем цепь может содержать одну или более функциональных групп, таких как, например, амид или сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления длина алкильной цепи составляет

около C10-C20. Группа диалкилглицерина или диалкилглюкамида может дополнительно содержать одну или более замещенных алкильных групп. Длины цепей могут быть симметричными или асимметричными.

Если не указано иное, термин «PEG», используемый в данном документе, означает любой полиэтиленгликоль или другой полиалкиленэфирный полимер. В одном варианте осуществления PEG представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный полимер этиленгликоля или этиленоксида. В одном варианте осуществления PEG является незамещенным. В одном варианте осуществления PEG замещен, например, одной или более алкильными, алкокси, ацильными, гидроксильными или арильными группами. В одном варианте осуществления этот термин включает сополимеры PEG, такие как PEG-полиуретан или PEG-полипропилен (см., например, J. Milton Harris, Poly(ethylene glycol) chemistry: biotechnical and biomedical applications (1992)); в другом варианте осуществления термин не включает сополимеры PEG. В одном варианте осуществления PEG имеет молекулярную массу от около 130 до около 50000, в подварианте осуществления от около 150 до около 30000, в подварианте осуществления около 150 до около 20000, в подварианте осуществления от около 150 до около 15000, в подварианте осуществления от около 150 до около 10000, в подварианте осуществления от около 150 до около 6000, в подварианте осуществления от около 150 до около 5000, в подварианте осуществления от около 150 до около 4000 в подварианте осуществления от около 150 до около 3000, в подварианте осуществления от около 300 до около 3000, в подварианте осуществления от около 1000 до около 3000 и в подварианте осуществления от около 1500 до около 2500.

В некоторых вариантах осуществления PEG (например, конъюгированный с липидным фрагментом или липидом, таким как липид-невидимка), представляет собой «PEG-2K», также называемый «PEG 2000», который имеет среднюю молекулярную массу около 2000 дальтон. PEG-2K представлен в данном документе формулой (I), где n равен 45, что означает, что среднечисловая степень полимеризации составляет около 45 субъединиц  (I). Тем не менее, можно применять другие варианты осуществления PEG, известные в данной области, включая, *например*, такие, в которых среднечисловая степень полимеризации включает около 23 субъединиц (n=23) и/или 68 субъединиц (n=68). В некоторых вариантах осуществления n может варьироваться от около 30 до около 60. В некоторых вариантах осуществления n может варьироваться от около 35 до около 55. В некоторых вариантах осуществления n может варьироваться от около 40 до около 50. В некоторых вариантах осуществления n может варьироваться от около 42 до около 48. В некоторых вариантах осуществления n может составлять 45. В некоторых вариантах осуществления R может быть выбран из H, замещенного алкила и незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления R может представлять

собой незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления R может представлять собой метил.

В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, PEG-липид может быть выбран из PEG-дилауроилглицерина, PEG-димиристоилглицерина (PEG-DMG) (кат. № GM-020 от NOF, Токио, Япония), PEG-дипальмитоилглицерина, PEG-дистеароилглицерина (PEG-DSPE) (кат. № DSPE-020CN, NOF, Токио, Япония), PEG-дилаурилгликамида, PEG-димиристилгликамида, PEG-дипальмитоилгликамида, и PEG-дистеароилглюкамида, PEG-холестерина (1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамидо-3', 6'-диоксаоктанил] карбамоил-[омега] метил-поли(этиленгликоль), PEG-DMB (3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполи(этиленгликолевый) эфир), 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000] (PEG2k-DMG) (кат. № 880150P от Avanti Polar Lipids, Алебастр, Алабама, США), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси (полиэтиленгликоль)-2000] (PEG2k-DSPE) (кат. № 880120C от Avanti Polar Lipids, Алабастер, Алабама, США), 1,2-дистеароил-sn-глицерин, метоксиполиэтиленгликоль (PEG2k-DSG; GS-020, NOF Токио, Япония), поли(этиленгликоль)-2000-диметакрилат (PEG2k-DMA) и 1,2-дистеарилоксипропил-3-амин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000] (PEG2k-DSA). В одном варианте осуществления PEG-липид может представлять собой PEG2k-DMG. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид может представлять собой PEG2k-DSG. В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG-липид может представлять собой PEG2k-DSPE. В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG-липид может представлять собой PEG2k-DMA. В одном варианте осуществления PEG-липид может представлять собой PEG2k-C-DMA. В одном варианте осуществления PEG-липид может представлять собой соединение S027, описанное в WO2016/010840 (параграфы с [00240] по [00244]). В одном варианте осуществления настоящего изобретения PEG-липид может представлять собой PEG2k-DSA. В одном варианте осуществления PEG-липид может представлять собой PEG2k-C11. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид может представлять собой PEG2k-C14. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид может представлять собой PEG2k-C16. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид может представлять собой PEG2k-C18.

Составы

Комплекс липид-нуклеиновая кислота может содержать (i) биоразлагаемый липид, (ii) необязательный нейтральный липид, (iii) вспомогательный липид и (iv) липид-невидимку, такой как PEG-липид. Комплекс липид-нуклеиновая кислота может содержать биоразлагаемый липид и один или более нейтральных липидов, вспомогательных липидов и липидов-невидимок, таких как PEG-липиды.

Комплекс липид-нуклеиновая кислота может содержать (i) аминолипид для инкапсуляции и выхода из эндосомы, (ii) нейтральный липид для стабилизации, (iii) вспомогательный липид, также для стабилизации, и (iv) липид-невидимку, такой как PEG-липид. Комплекс липид-нуклеиновая кислота может содержать аминолипид и один или

более нейтральных липидов, вспомогательных липидов, также для стабилизации, и липидов-невидимок, таких как PEG-липиды.

мРНК, необходимые для достижения описанных в данном документе функциональных эффектов, могут быть доставлены в клетку в составе одной или более сборных композиций липид-нуклеиновая кислота. Например, для доставки можно составить одну сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую мРНК, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, APOBEC3A-дезаминазу (A3A)) и РНК-направляемую никазу, и дополнительные мРНК, кодирующие, например, один или более UGI и одну или более нРНК. Альтернативно, мРНК, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу, мРНК, кодирующую один или более UGI, и мРНК, кодирующую одну или более нРНК, можно составить в виде отдельных сборных композиций липид-нуклеиновая кислота. Таким образом, одна или более сборных композиций липид-нуклеиновая кислота могут быть доставлены в клетку in vitro или in vivo.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ модификации гена-мишени в клетке, включающий доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий:

(a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу;

(b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и

(c) одну или более направляющих РНК.

В некоторых вариантах осуществления части (a) и (b) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления части (a) и (b) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления части (a) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления части (a) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления части (b) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления части (a) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, а часть (b) находятся в отдельной сборной композиции липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления части (a), (b) и (c) каждая находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления части (a), (b) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более направляющих РНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает доставку одной или более направляющих РНК в одной или более сборных композициях липид-нуклеиновая кислота, которые являются отдельными от сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, содержащих A3A и UGI.

В некоторых вариантах осуществления в клетку доставляют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сборных композиций липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит липидные наночастицы (LNP). В некоторых вариантах осуществления все сборные композиции липид-нуклеиновая кислота содержат LNP. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота представляет собой композицию липоплекса.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота, например, композиция LNP, содержит мРНК, которая кодирует полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота, например, композиция LNP, содержит мРНК, которая кодирует полипептид, содержащий APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу и нРНК.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую мРНК, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит вторую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую нРНК.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую композицию, содержащую мРНК, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; и одну или более вторых мРНК, кодирующих ингибитор урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит одну или более нРНК.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит вторую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую нРНК. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую и вторую сборные композиции липид-нуклеиновая кислота, причем первая композиция содержит полипептид, кодирующий мРНК, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; а вторая композиция содержит одну или более мРНК, кодирующих ингибитор урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления первая сборная композиция липид-нуклеиновая кислота или вторая сборная композиция

липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит одну или более нРНК. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит третью сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую одну или более нРНК.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую мРНК, содержащую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу и вторую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую одну или более направляющих РНК (нРНК).

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую композицию, содержащую первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; и вторую мРНК, содержащую одну или более вторых открытых рамок считывания, кодирующих ингибитор урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит одну или более нРНК. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит вторую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую одну или более нРНК.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую и вторую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, причем первая композиция содержит первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; вторая композиция содержит вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления первая сборная композиция липид-нуклеиновая кислота или вторая сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит нРНК. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит третью сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую нРНК.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую композицию, содержащую первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; и вторую композицию, содержащую ингибитор урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления первая сборная композиция липид-нуклеиновая кислота или вторая сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит нРНК. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-

нуклеиновая кислота дополнительно содержит третью сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую нРНК.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит первую и вторую сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, причем первая композиция содержит полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; вторая композиция содержит вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI). В некоторых вариантах осуществления первая сборная композиция липид-нуклеиновая кислота или вторая сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит нРНК. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота дополнительно содержит третью сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, содержащую нРНК.

В определенных вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать мРНК, необязательно нРНК, аминолипид, хелперный липид, нейтральный липид и липид-невидимку. В некоторых сборных композициях липид-нуклеиновая кислота вспомогательным липидом является холестерин. В других сборных композициях липид-нуклеиновая кислота нейтральным липидом является DSPC. В дополнительных вариантах осуществления липидом-невидимкой является PEG2k-DMG или PEG2k-C11. В определенных вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит липид A или эквивалент липида A; вспомогательный липид; нейтральный липид; липид-невидимку. В определенных композициях аминолипид представляет собой липид A. В определенных композициях аминолипид представляет собой липид A или его ацетальный аналог; вспомогательный липид представляет собой холестерин; нейтральный липид представляет собой DSPC; а липид-невидимка представляет собой PEG2k-DMG.

Варианты осуществления данного изобретения также обеспечивают сборные композиции липид-нуклеиновая кислота, описанные в соответствии с молярным соотношением между положительно заряженными аминогруппами аминолипида (N) и отрицательно заряженными фосфатными группами (P) нуклеиновой кислоты, которая должна быть инкапсулирована. Это может быть математически представлено уравнением N/P. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать липидный компонент, который содержит аминолипид, вспомогательный липид, нейтральный липид и PEG-липид; и компонент в виде нуклеиновой кислоты, где отношение N/P составляет от около 3 до 10. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать липидный компонент, который содержит аминолипид, вспомогательный липид и PEG-липид; и компонент в виде нуклеиновой кислоты, где отношение N/P составляет от около 3 до 10. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать липидный компонент, который содержит

аминолипид, вспомогательный липид, нейтральный липид и вспомогательный липид; и РНК-компонент, где отношение N/P составляет от около 3 до 10. В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать липидный компонент, который содержит аминолипид, вспомогательный липид, и PEG-липид; и РНК-компонент, таким как мРНК или нРНК, где отношение N/P составляет от около 3 до 10. В одном варианте осуществления соотношение N/P может составлять от около 5 до 7. В одном варианте осуществления соотношение N/P может составлять от около 3 до 7. В одном варианте осуществления соотношение N/P может составлять от около 4,5 до 8. В одном варианте осуществления соотношение N/P может составлять около 6. В одном варианте осуществления соотношение N/P может составлять 6 ± 1. В одном варианте осуществления соотношение N/P может составлять 6 ± 0,5. В некоторых вариантах осуществления соотношение N/P будет составлять ±30%, ±25%, ±20%, ±15%, ±10%, ±5% или ±2,5% от целевого соотношения N/P. В определенных вариантах осуществления вариабельность между партиями LNP будет составлять менее 15%, менее 10% или менее 5%.

В некоторых вариантах осуществления сборные композиции липид-нуклеиновая кислот получают путем смешивания водного раствора РНК с раствором липида на основе органического растворителя, например, 100% этанола. Подходящие растворы или растворители включают или могут содержать: воду, PBS, Трис-буфер, NaCl, цитратный буфер, этанол, хлороформ, диэтиловый эфир, циклогексан, тетрагидрофуран, метанол, изопропанол. Можно использовать фармацевтически приемлемый буфер, например, для введения in vivo сборных композиций липид-нуклеиновая кислота. В определенных вариантах осуществления буфер используется для поддержания pH композиции, содержащей сборные композиции липид-нуклеиновая кислота на уровне pH 6,5 или выше. В определенных вариантах осуществления буфер используется для поддержания pH композиции, содержащей LNP, на уровне pH 7,0 или выше. В определенных вариантах осуществления композиция имеет pH в диапазоне от около 7,2 до около 7,7. В дополнительных вариантах осуществления композиция имеет pH в диапазоне от около 7,3 до около 7,7 или в диапазоне от около 7,4 до около 7,6. В других вариантах осуществления композиция имеет pH около 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6 или 7,7. pH композиции может быть измерен с помощью микродетектора pH. В определенных вариантах осуществления в композицию включают криопротектор. Неограничивающие примеры криопротекторов включают сахарозу, трегалозу, глицерин, ДМСО и этиленгликоль. Иллюстративные композиции могут содержать до 10% криопротектора, такого как, например, сахароза. В определенных вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% криопротектора. В определенных вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% сахарозы. В некоторых вариантах осуществления композиция липид-нуклеиновая кислота может содержать буфер. В некоторых вариантах осуществления буфер может содержать фосфатный буфер (PBS),

Трис-буфер, цитратный буфер и их смеси. В определенных иллюстративных вариантах осуществления буфер содержит NaCl. В определенных вариантах осуществления NaCl не используется. Иллюстративные количества NaCl могут варьироваться от около 20 мМ до около 45 мМ. Иллюстративные количества NaCl могут варьироваться от около 40 мМ до около 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления количество NaCl составляет около 45 мМ. В некоторых вариантах осуществления буфер представляет собой Трис-буфер. Иллюстративные количества Трис могут варьироваться от около 20 мМ до около 60 мМ. Иллюстративные количества Трис могут варьироваться от около 40 мМ до около 60 мМ. В некоторых вариантах осуществления количество Трис составляет около 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления буфер содержит NaCl и Трис. Определенные иллюстративные варианты осуществления композиций липид-нуклеиновая кислота содержат 5% сахарозы и 45 мМ NaCl в Трис-буфере. В других иллюстративных вариантах осуществления композиции содержат сахарозу в количестве около 5% мас./об., около 45 мМ NaCl и около 50 мМ Трис при pH 7,5. Количество соли, буфера и криопротектора может варьироваться таким образом, чтобы поддерживать осмоляльность всего состава. Например, конечная осмоляльность может поддерживаться на уровне менее 450 мОсм/л. В дополнительных вариантах осуществления осмоляльность составляет от 350 до 250 мОсм/л. Определенные варианты осуществления имеют конечную осмоляльность 300 +/- 20 мОсм/л.

В некоторых вариантах осуществления используют микрожидкостное смешивание, Т-смешивание или перекрестное смешивание. В определенных аспектах скорости потока, размер соединения, геометрия соединения, форма соединения, диаметр трубки, растворы и/или концентрации нуклеиновых кислот и липидов могут варьироваться. сборные композиции липид-нуклеиновая кислота можно концентрировать или очищать, например, с помощью диализа, тангенциальной поточной фильтрации или хроматографии. сборные композиции липид-нуклеиновая кислота могут храниться, например, в виде суспензии, эмульсии или лиофилизированного порошка. В некоторых вариантах осуществления сборную композицию липид-нуклеиновая кислота хранят при 2-8 °C, в определенных аспектах композиции LNP хранят при комнатной температуре. В дополнительных вариантах осуществления сборную композицию липид-нуклеиновая кислота хранят в замороженном виде, например, при -20°C или -80°C. В других вариантах осуществления сборную композицию липид-нуклеиновая кислота хранят при температуре в диапазоне от около 0°C до около -80° C. Замороженные сборные композиции липид-нуклеиновая кислота можно разморозить перед использованием, например, на льду, при комнатной температуре или при 25 °C.

сборные композиции липид-нуклеиновая кислота могут быть, например, микросферами, дисперсной фазой в эмульсии, мицеллами или внутренней фазой в суспензии.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления сборные композиции липид-нуклеиновая кислота являются биоразлагаемыми в том смысле, что они не накапливаются

до цитотоксических уровней in vivo при терапевтически эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления сборные композиции липид-нуклеиновая кислота не вызывают врожденный иммунный ответ, который приводит к существенным побочным эффектам при уровне терапевтической дозы. В некоторых вариантах осуществления сборные композиции липид-нуклеиновая кислота, предложенные в данном документе, не вызывают токсичности при уровне терапевтической дозы.

Описанные в данном документе LNP могу иметь размер (например, Z-средний диаметр) от около 1 до около 150 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от около 10 до около 200 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от около 50 до около 100 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от около 60 до около 100 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от около 75 до около 100 нм. В некоторых вариантах осуществления композиция LNP содержит популяцию LNP со средним диаметром около 20-100 нм. В некоторых вариантах осуществления композиция LNP содержит популяцию LNP со средним диаметром около 50-100 нм. В некоторых вариантах осуществления композиция LNP содержит популяцию LNP со средним диаметром около 60-100 нм. В некоторых вариантах осуществления композиция LNP содержит популяцию LNP со средним диаметром около 75-100 нм. Если не указано иное, все размеры, упомянутые в данном документе, представляют собой средние размеры (диаметры) полностью сформированных наночастиц, измеренные путем динамического рассеяния света на Malvern Zetasizer. Образец наночастиц разбавляют в фосфатно-солевом буфере (PBS), так что интенсивность составляет приблизительно 200-400 килоимпульсов в секунду. Данные представлены в виде средневзвешенного показателя интенсивности (Z-средний диаметр).

В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от около 50% до около 100%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от около 50% до около 70%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от около 70% до около 90%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от около 90% до около 100%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от около 75% до около 95%.

В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней молекулярной массой в диапазоне от около 1,00E+05 г/моль до около 1,00E+10 г/моль. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней молекулярной массой в диапазоне от около 5,00E+05 г/моль до около 7,00E+07 г/моль. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней молекулярной массой в диапазоне от около 1,00E+06 г/моль до около 1,00E+10 г/моль. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней молекулярной массой в диапазоне от около 1,00E+07 г/моль до около 1,00E+09 г/моль. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со

средней молекулярной массой в диапазоне от около 5,00E+06 г/моль до около 5,00E+09 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления полидисперсность (Mw/Mn; отношение среднемассовой молярной массы (Mw) к среднечисловой молярной массе (Mn)) может составлять от около 1,000 до около 2,000.В некоторых вариантах осуществления Mw/Mn может находиться в диапазоне от около 1,00 до около 1,500. В некоторых вариантах осуществления Mw/Mn может находиться в диапазоне от около 1,020 до около 1,400. В некоторых вариантах осуществления Mw/Mn может находиться в диапазоне от около 1,010 до около 1,100. В некоторых вариантах осуществления Mw/Mn может находиться в диапазоне от около 1,100 до около 1,350.

Динамическое рассеяние света («ДРС») модно использовать для определения индекса полидисперсности («pdi») и размера LNP по данному раскрытию. ДРС измеряет рассеяние света, которое возникает в результате воздействия на образец источника света. Индекс полидисперсности -ИП (PDI), как определено из измерений ДРС, представляет собой распределение размера частиц (относительно среднего размера частиц) в популяции, причем совершенно однородной популяции имеющей ИП равный нулю. В некоторых вариантах осуществления pdi может находиться в диапазоне от 0,005 до 0,75. В некоторых вариантах осуществления pdi может находиться в диапазоне от 0,01 до 0,5. В некоторых вариантах осуществления pdi может находиться в диапазоне от 0,02 до 0,4. В некоторых вариантах осуществления pdi может находиться в диапазоне от 0,03 до 0,35. В некоторых вариантах осуществления pdi может находиться в диапазоне от 0,1 до 0,35. В некоторых вариантах осуществления pdi может находиться в диапазоне от около нуля до около 0,4, например, от около нуля до около 0,35. В некоторых вариантах осуществления pdi может находиться в диапазоне от около нуля до около 0,35, от около нуля до около 0,3, от около нуля до около 0,25 или от около нуля до около 0,2. В некоторых вариантах осуществления pdi составляет менее чем около 0,08, 0,1, 0,15, 0,2 или 0,4.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе LNP имеют размер от 1 до 250 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от 10 до 200 нм. В дополнительных вариантах осуществления LNP имеют размер от 20 до 150 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от 50 до 150 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от 50 до 100 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от 50 до 120 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от 75 до 150 нм. В некоторых вариантах осуществления LNP имеют размер от 30 до 200 нм. Если не указано иное, все размеры, упомянутые в данном документе, представляют собой средние размеры (диаметры) полностью сформированных наночастиц, измеренные путем динамического рассеяния света на Malvern Zetasizer. Образец наночастиц разбавляют в фосфатно-солевом буфере (PBS), так что интенсивность составляет приблизительно 200-400 килоимпульсов в секунду. Данные представлены как - средневзвешенное значение показателя интенсивности. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней

эффективностью инкапсуляции в диапазоне от 50% до 100%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от 50% до 70%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от 70% до 90%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от 90% до 100%. В некоторых вариантах осуществления LNP образуются со средней эффективностью инкапсуляции в диапазоне от 75% до 95%.

Электропорация также является хорошо известным способом доставки груза, и любая методология электропорации может быть применена для доставки любой из направляющие РНК, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления способы включают способ доставки композиции, содержащей мРНК, раскрытую в настоящем документе, в клетку ex vivo, где мРНК инкапсулирована в LNP. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит мРНК и одну или более дополнительных РНК, раскрытых в настоящем документе, инкапсулированных в LNP.

В некоторых вариантах осуществления сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит липидный компонент, причем липидный компонент включает аминолипид, нейтральный липид, вспомогательный липид и липид-невидимку; и при этом соотношение N/P составляет около 1-10.

В некоторых случаях липидный компонент включает липид A или его ацетальный аналог, холестерин, DSPC и PEG-DMG; и при этом отношение N/P составляет около 1-10. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит: около 40-60 мол.% аминолипида; около 5-15 мол.% нейтрального липида; и около 1,5-10 мол.% PEG-липида, причем остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P в сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-10. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 50-60 мол.% аминолипида; около 8-10 мол.% нейтрального липида; и около 2,5-4 мол.% PEG-липида, причем остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-8. В некоторых случаях липидный компонент содержит: около 50-60 мол.% аминолипида; около 5-15 мол.% DSPC; и около 2,5-4 мол.% PEG-липида, причем остальная часть липидного компонента представляет собой холестерин, и при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-8. В некоторых случаях липидный компонент содержит: 48-53 мол.% липида A; около 8-10 мол.% DSPC; и 1,5-10 мол.% PEG-липида, причем остальная часть липидного компонента представляет собой холестерин, и при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет 3-8 ± 0,2.

В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 50-60 мол.% аминолипидов, таких как липид A, около 8-10 мол.% нейтрального липида; и около

2,5-4 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), где оставшаяся часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 50-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 27-39,5 мол.% вспомогательного липида; около 8-10 мол.% нейтрального липида; и около 2,5-4 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), при этом соотношение N/P в сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 5-7 (например, около 6). В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 50-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 5-15 мол.% липид, такой как нейтрального липида; и около 2,5-4 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), причем остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P в сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-10. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 40-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 5-15 мол.% нейтрального липида; и около 2,5-4 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), причем остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 50-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 5-15 мол.% нейтрального липида; и около 1,5-10 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), причем оставшаяся часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 40-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 0-10 мол.% нейтрального липида; и около 1,5-10 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), при этом остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-10. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 40-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; мене чем около 1 мол .% липида, такого как нейтральный липид; и около 1,5-10 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), причем остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P в сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-10. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит около 40-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; и около 1,5-10 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), причем оставшаяся часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-10, и при этом сборная композиция липид-нуклеиновая кислота по существу не содержит или не содержит нейтрального фосфолипида. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит

около 50-60 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 8-10 мол.% липида, такого как нейтральный липид; и около 2,5-4 мол.% липида-невидимки (например, PEG-липида), причем остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, и при этом соотношение N/P в сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 3-7.

В некоторых вариантах осуществления аминолипид присутствует в количестве около 50 мол.%. В некоторых вариантах осуществления нейтральный липид присутствует в количестве около 9 мол.%. В некоторых вариантах осуществления липид-невидимка присутствует в количестве около 3 мол.%. В некоторых вариантах осуществления вспомогательный липид присутствует в количестве около 38 мол.%.

В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит, по существу состоит или состоит из: около 50 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 9 мол.% нейтрального липида, такого как DSPC; около 3 мол.% липида-невидимки, такого как PEG-липид, такого как PEG2k-DMG, а остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, такой как холестерин, при этом соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления аминолипид представляет собой липид A. В некоторых вариантах осуществления нейтральный липид представляет собой DSPC. В некоторых вариантах осуществления липид-невидимка представляет собой PEG-липид. В некоторых вариантах осуществления липид-невидимка представляет собой PEG2k-DMG. В некоторых вариантах осуществления вспомогательный липид представляет собой холестерин. В некоторых вариантах осуществления липид содержит липидный компонент, а липидный компонент содержит: около 50 мол.% липида A; около 9 мол.% DSPC; около 3 мол.% PEG2k-DMG, а оставшаяся часть липидного компонента представляет собой холестерин, причем соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6.

В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит, по существу состоит или состоит из: от около 25 до 45 мол.% аминолипида, такого как липид A; от около 10 до 30 мол.% нейтрального липида, такого как DSPC; от около 1,5 до 3,5 мол.% липида-невидимки, такого как PEG-липид, такой как PEG2k-DMG, и от около 25 до 65 мол.% вспомогательного липида, такого как холестерин, причем соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления липидный компонент содержит, состоит в основном из или состоит из: около 35 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 15 мол.% нейтрального липида, такого как DSPC; около 2,5 мол.% липида-невидимки, такого как PEG-липид, такой как PEG2k-DMG, а остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, такой как холестерин, причем соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления аминолипид представляет собой липид A. В некоторых вариантах осуществления нейтральный липид представляет собой DSPC. В некоторых

вариантах осуществления липид-невидимка представляет собой PEG-липид. В некоторых вариантах осуществления липид-невидимка представляет собой PEG2k-DMG. В некоторых вариантах осуществления вспомогательный липид представляет собой холестерин. В некоторых вариантах осуществления липид содержит липидный компонент, а липидный компонент содержит: около 35 мол.% липида A; около 15 мол.% DSPC; около 2,5 мол.% PEG2k-DMG, а оставшаяся часть липидного компонента представляет собой холестерин, причем соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6.

Иллюстративные применения, способы и лечение

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (например, мРНК), полипептид, композиция или сборная композиция липид-нуклеиновая кислота, раскрытые в настоящем документе, предназначены для применения при редактировании генома, например, редактировании гена-мишени или модификации гена-мишени. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (например, мРНК), полипептид, композиция или сборная композиция липид-нуклеиновая кислота, раскрытые в настоящем документе, предназначены для применения при модификации гена-мишени, например, изменении его последовательности или эпигенетического статуса. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (например, мРНК), полипептид, композиция или сборная композиция липид-нуклеиновая кислота, раскрытые в настоящем документе, предназначены для использования в производстве лекарственного средства для редактирования генома или модификации гена-мишени.

В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе применение нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота предложено для приготовления лекарственного средства для редактирования генома, например, редактирования гена-мишени. В некоторых вариантах осуществления предложено применение нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота для приготовления лекарственного средства для модификации гена-мишени, например, изменения его последовательности или эпигенетического статуса. В некоторых вариантах осуществления предложено раскрытое в настоящем документе применение нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота для приготовления лекарственного средства, вызывающего превращение C-в-T в гене-мишени.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ редактирования генома или модификации гена-мишени, включающий доставку в клетку мРНК, композиции или липидных наночастиц, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает преобразование цитозина (C) в тимин (T) в гене-мишени.

В некоторых вариантах осуществления способ вызывает по меньшей мере 50% преобразование C-в-T по отношению к общему количеству редактирований в целевой

последовательности. Используемый в настоящем документе термин «общее количество редактирований в последовательности-мишени» представляет собой сумму каждого считывания с инделом или по меньшей мере одним преобразованием, при этом индел может содержать более одного нуклеотида. Индел рассчитывается как общее количество прочтений секвенирования с одним или более вставленными или удаленными основаниями в оцениваемой области 20 bp, деленное на общее количество прочтений секвенирования, включая дикий тип. Преобразования C-в-T или C-в-A/G оценивали в области 40 bp, включая 10 bp выше и 10 bp ниже целевой последовательности онРНК длиной 20 bp Можно использовать любые методы секвенирования (например, NGS), которые позволяют считывать последовательности, отличающиеся от выравнивания дикого типа. В некоторых вариантах осуществления способ вызывает по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% преобразования C-в-T по отношению к общему количеству редактирований в целевой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления отношение преобразования C-в-T к непреднамеренному редактированию превышает 1:1. Используемый в данном документе термин «непреднамеренное редактирование» представляет собой любое редактирование в целевой области, не являющееся преобразованием C-в-T. В некоторых вариантах осуществления отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям составляет более 2:1, более 3:1, более 4:1, более 5:1, более 6:1, более 7:1 или более 8:1. В некоторых вариантах осуществления отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям составляет от 2:1 до 99:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям составляет 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1.

В некоторых вариантах осуществления способ приводит к осуществлению A3A редактирования оснований, соответствующих любому из положений от -1 до 10 относительно 5'-конца направляющей последовательности.

В некоторых вариантах осуществления способ приводит к осуществлению A3A редактирования основания в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

В некоторых вариантах осуществления никаза представляет собой никазу SpyCas9, и способ приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования основания в цитидине, присутствующем в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

В некоторых вариантах осуществления никаза представляет собой никазу NmeCas9, и способ приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования в цитидине, присутствующем в положении 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий A3A и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), и нРНК; и первая мРНК, вторая мРНК и нРНК, если они присутствуют, доставляются в соотношении около 6:2:3 (масса:масса:масса). В некоторых вариантах осуществления целевой ген находится у субъекта, такого как млекопитающее, такое как человек.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени, включающие доставку в клетку первой мРНК, содержащей первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу, второй мРНК, содержащей вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, и по меньшей мере одной направляющей РНК (нРНК).

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, содержащих: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК. В некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более направляющих РНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, содержащих: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса I на поверхности клетки, и/или одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую

полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает по меньшей мере две нРНК, выбранные из одной нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса I на поверхности клетки, и/или одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса I на поверхности клетки, одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, и одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию HLA-A на поверхности клетки, и/или одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает по меньшей мере две нРНК, выбранные из

одной нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию HLA-A на поверхности клетки, и/или одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, одну нРНК, которая нацелена на ген, который снижает или устраняет экспрессию HLA-A на поверхности клетки, и одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу;; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает одну нРНК, выбранную из нРНК, которая нацелена на TRAC, TRBC, B2M, HLA-A или CIITA. В некоторых вариантах осуществления одна нРНК нацелена на TRAC. В некоторых вариантах осуществления одна нРНК нацелена на TRBC. В некоторых вариантах осуществления одна нРНК нацелена на B2M. В некоторых вариантах осуществления одна нРНК нацелена на HLA-A. В некоторых вариантах осуществления одна нРНК нацелена на CIITA.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и(c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или B2M, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или HLA-A, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и(c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или HLA-A, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу;; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу;; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает одну направляющую РНК, нацеленную на

B2M, и одну нРНК, нацеленную на CIITA. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, причем способ включает одну направляющую РНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу;; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на B2M. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, одну нРНК, нацеленную на TRBC и одну нРНК, нацеленную на HLA-A. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a)

первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на B2M, и одну нРНК, нацеленную на CIITA. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы модификации гена-мишени в клетке, включающие доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий: (a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу; (b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и (c) одну или более направляющих РНК, при этом способ включает одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, одну нРНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA. В некоторых вариантах осуществления каждая нРНК находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

В некоторых вариантах осуществления предложена клетка, содержащая композицию, содержащую первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК.

В некоторых вариантах осуществления предложена сконструированная клетка, содержащая по меньшей мере одно редактирование основания и/или индел, причем редактирование основания и/или индел осуществляют путем приведения в контакт клетки с композицией, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид. содержащий цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК.

В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения генетически модифицированная клетка называется сконструированной клеткой. Сконструированная клетка относится к клетке (или потомству клетки), содержащей сконструированную генетическую модификацию, *например*, которая контактировала с системой

редактирования генов и генетически модифицирована системой редактирования генов. Термины «сконструированная клетка» и «генетически модифицированная клетка» применяются взаимозаменяемо. Сконструированная клетка может представлять собой любой из типичных типов клеток, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой аллогенную клетку.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка представляет собой иммунную клетку. В контексте настоящего документа термин «иммунная клетка» относится к клетке иммунной системы, включая, например, лимфоцит (например, Т-клетку, В-клетку, естественную киллерную клетку («NK-клетку» и NKT-клетку или iNKT-клетку)), моноциты, макрофаги, тучные клетки, дендритные клетки или гранулоциты (например, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка представляет собой первичную иммунную клетку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка иммунной системы может быть выбрана из CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток, регуляторных Т-клеток (Treg), В-клеток, NK-клеток и дендритных клеток (DC). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения иммунная клетка является аллогенной. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка представляет собой лимфоцит. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения клетка представляет собой адаптивную иммунную клетку. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лимфоцит является аллогенным.

В некоторых вариантах осуществления редактирование или модификация генома целевого гена осуществляется in vivo. В некоторых вариантах осуществления редактирование или модификация генома целевого гена осуществляется в выделенной или культивируемой клетке.

В некоторых вариантах осуществления целевой ген находится в органе, таком как печень, такой как печень млекопитающего, такой как печень человека. В некоторых вариантах осуществления целевой ген находится в клетке печени, такой как клетка печени млекопитающего, такая как клетка печени человека. В некоторых вариантах осуществления целевой ген находится в гепатоците, таком как гепатоцит млекопитающего, такой как гепатоцит человека. В некоторых вариантах осуществления клетка печени или гепатоцит находится in situ. В некоторых вариантах осуществления клетку печени или гепатоцит выделяют, например, в культуре, такой как первичная культура.

В некоторых вариантах осуществления редактирование генома или модификация гена-мишени инактивирует донорный или акцепторный сайт сплайсинга.

Также предложены способы, соответствующие описанным в настоящем документе применениям, которые включают введение субъекту нуклеиновой кислоты (например,

мРНК), полипептида, композиции или сборной композиций липид-нуклеиновая кислота, раскрытых в настоящем документе, или приведение в контакт клетки, такой как клетки, описанные выше, с нуклеиновой кислотой (например, мРНК), полипептидом, композицией или сборной композицией липид-нуклеинова кислота, раскрытыми в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (например, мРНК), полипептид, композиция или сборная композиция липид-нуклеиновая кислота, раскрытые в настоящем документе, вводят внутривенно для любого из обсуждавшихся выше применений, касающихся организмов, органов или клеток in situ.

В любом из предшествующих вариантов осуществления, включающих субъекта, субъект может быть млекопитающим. В любом из предшествующих вариантов осуществления, включающих субъекта, субъект может быть человеком. В любом из предшествующих вариантов осуществления, включающих субъекта, субъектом может быть корова, свинья, обезьяна, овца, собака, кошка, рыба или домашняя птица.

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (например, мРНК), полипептид, композицию или сборную композицию липид-нуклеиновая кислота, раскрытые в настоящем документе, вводят внутривенно или они предназначены для введения внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления редактирование генома или модификация гена-мишени подавляет экспрессию гена-мишени. В некоторых вариантах осуществления редактирование генома или модификация целевого гена снижает экспрессию целевого гена на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80%. В некоторых вариантах осуществления редактирование генома или модификация гена-мишени приводит к миссенс-мутации в гене.

В некоторых вариантах осуществления однократное введение нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, описанных в настоящем документе, является достаточным для подавления экспрессии продукта целевого гена. В некоторых вариантах осуществления однократное введение нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, описанных в настоящем документе, является достаточным для нокаута экспрессии продукта целевого гена. В других вариантах осуществления более одного введения нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, раскрытых в настоящем документе, может быть полезным для максимизации редактирования за счет кумулятивных эффектов.

В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения нуклеиновой кислотой (например, мРНК), полипептидом, композицией или сборной композицией липид-нуклеиновая кислота, описанными в настоящем документе, проявляется через 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет или 10 лет после доставки.

В некоторых вариантах осуществления лечение замедляет или останавливает

прогрессирование заболевания.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению, стабилизации или замедлению изменения функции органа или симптомов заболевания органа.

В некоторых вариантах осуществления эффективность лечения измеряется увеличением времени выживания субъекта.

Иллюстративные направляющие РНК, композиции, способы и сконструированные клетки для редактирования TRAC и TRBC

В описании представлена направляющая РНК, нацеленная на TRAC. Направляющие последовательности, нацеленные на ген TRAC, показаны в таблице 5A в SEQ ID NO: 706-721.

В описании представлена направляющая РНК, нацеленная на TRBC. Направляющие последовательности, нацеленные на ген TRBC, показаны в таблице 5B в SEQ ID NO: 618-669.

В некоторых вариантах осуществления направляющие последовательности комплементарны соответствующему геномному участку, показанному в таблицах ниже, в соответствии с координатами из эталонного генома человека hg38. Направляющие последовательности дополнительных вариантов осуществления могут быть комплементарны последовательностям в непосредственной близости геномных координат, указанных в любой из Таблиц 5A и 5B. Например, направляющие последовательности дополнительных вариантов осуществления могут быть комплементарны последовательностям, которые содержат 15 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномных координат, указанных в любой из Таблиц 5A и 5B.

Как описано в предыдущих разделах, каждая из направляющих последовательностей, показанных в Таблице 5A и Таблице 5B, может дополнительно содержать дополнительные нуклеотиды для образования crРНК, например, со следующей типовой последовательностью нуклеотидов, следующей за направляющей последовательностью на ее 3'-конце: GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (SEQ ID NO: 139) в ориентации от 5' к 3'. В случае онРНК направляющие последовательности могут дополнительно содержать дополнительные нуклеотиды для образования онРНК, например, со следующей иллюстративной последовательностью нуклеотидов, следующей за 3'-концом направляющей последовательности: GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 140) в ориентации от 5’ до 3’. Направляющие последовательности могут дополнительно содержать дополнительные нуклеотиды для образования онРНК, например,

В некоторых вариантах осуществления онРНК содержит паттерн модификации, показанный ниже в SEQ ID NO: 141, где N представляет собой любой природный или неприродный нуклеотид, и где совокупность N включает направляющую

последовательность, как описано в настоящем документе, а модифицированная онРНК содержит следующая последовательность: mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 141), где «N» может быть любым природным или неприродным нуклеотидом.Например, в данном документе охвачена SEQ ID NO: 141, где N заменены любой из описанных в настоящем документе направляющих последовательностей. Модификации остаются такими, как показано в SEQ ID NO: 141, несмотря на замену N на нуклеотиды направляющей. То есть, хотя нуклеотиды направляющей заменяют буквы «N», первые три нуклеотида модифицированы 2'OMe, и между первым и вторым нуклеотидами, вторым и третьим нуклеотидами и третьим и четвертым нуклеотидами имеются фосфоротиоатные связи.

В некоторых вариантах осуществления нРНК, нацеленная на TRAC, содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющую последовательность, по меньшей мере, на 95%, 90% или 85% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательность, которая включает 10 смежных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномных координат, указанных в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющую последовательность, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v).

Таблица 5A Направляющие последовательности TRAC, направляющие последовательности РНК и хромосомные координаты

ID направляющей	**SEQ ID NO к направляющей последовательности**	**Направляющая последовательность**	**Иллюстративная полная последовательность (SEQ ID NO: 747-762)**	**Иллюстративная мод. последовательность (SEQ ID NO: 853-868)**	**Геномные координаты (hg38)**
G016019	706	AACAAAUGUGUCACAAAGUA	AACAAAUGUGUCACAAAGUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	mA*mA*mC*AAAUGUGUCACAAAGUAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCU	chr14: 22547596-22547616

			UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	
G016016	707	UUUCAAA ACCUGUC AGUGAU	UUUCAAAAC CUGUCAGUG AUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mU*mU*mU*CA AAACCUGUCAG UGAUGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	chr14: 22550570-22550590
G016026	708	CUUACCU GGGCUGG GGAAGA	CUUACCUGG GCUGGGGAA GAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mU*mU*AC CUGGGCUGGGG AAGAGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm	chr14: 22547763-22547783

				AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	
G016013	709	CCGAAUC CUCCUCC UGAAAG	CCGAAUCCU CCUCCUGAA AGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mC*mG*AA UCCUCCUCCUG AAAGGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	chr14: 22550596-22550616
G016022	710	CUGACAG GUUUUG AAAGUU U	CUGACAGGU UUUGAAAGU UUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mU*mG*AC AGGUUUUGAAA GUUUGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	chr14: 22550566-22550586
G016023	711	CUGGGGA AGAAGG	CUGGGGAAG AAGGUGUCU	mC*mU*mG*GG GAAGAAGGUGU	chr14: 22547753-

		UGUCUUC	UCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	CUUCGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	22547773
G016010	712	UCCUCCU CCUGAAA GUGGCC	UCCUCCUCC UGAAAGUGG CCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mU*mC*mC*UCC UCCUGAAAGUG GCCGUUUUAGA mGmCmUmAmG mAmAmAmUmA mGmCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCA mAmCmUmUmG mAmAmAmAmA mGmUmGmGmC mAmCmCmGmA mGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU *mU*mU	chr14: 22550601-22550621
G016014	713	CCACUUU CAGGAGG AGGAUU	CCACUUUCA GGAGGAGGA UUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU	mC*mC*mA*CU UUCAGGAGGAG GAUUGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU	chr14: 22550599-22550619

			UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	
G016020	714	AUUUGU UUGAGA AUCAAAA U	AUUUGUUUG AGAAUCAAA AUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mA*mU*mU*UG UUUGAGAAUCA AAAUGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	chr14: 22547583-22547603
G015998	715	CUUCAAG AGCAACA GUGCUG	CUUCAAGAG CAACAGUGC UGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mU*mU*CA AGAGCAACAGU GCUGGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm	chr14: 22547671-22547691

				AmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G016025	716	AGCUGCCCUUACCUGGGCUG	AGCUGCCCUUACCUGGGCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mC*UGCCCUUACCUGGGCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr14:22547770-22547790
G015997	717	AGAGCAACAGUGCUGUGGCC	AGAGCAACAGUGCUGUGGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mA*GCAACAGUGCUGUGGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr14:22547676-22547696
G016029	718	AAAGCUGCCCUUAC	AAAGCUGCCCUUACCUGG	mA*mA*mA*GCUGCCCUUACCU	chr14:22547772-

		CUGGGC	GCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	22547792
G016028	719	AAGCUGCCCCUUACCUGGGCU	AAGCUGCCCUUACCUGGGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mG*CUGCCCUUACCUGGGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr14:22547771-22547791
G016021	720	UGGAAUAAUGCUGUUGUUGA	UGGAAUAAUGCUGUUGUUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	mU*mG*mG*AAUAAUGCUGUUGUUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCU	chr14:22547733-22547753

			UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	
G016015	721	CACCAAA GCUGCCC UUACCU	CACCAAAGC UGCCCUUAC CUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mA*mC*CA AAGCUGCCCUU ACCUGUUUUAG AmGmCmUmAm GmAmAmAmUm AmGmCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUC AmAmCmUmUm GmAmAmAmAm AmGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmGm GmUmGmCmU*m U*mU*mU	chr14: 22547776-22547796

В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 706. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 707. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 708. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 709. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 710. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 711. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 712. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 713. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 714. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 715. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность

содержит SEQ ID NO: 716. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 717. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 718. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 719. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 720. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 721.

В некоторых вариантах осуществления нРНК, нацеленная на TRBC, содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v).

Таблица 5B Направляющие последовательности TRBC, направляющие последовательности РНК и хромосомные координаты

ID направляющей	**SEQ ID NO к направляющей последовательности**	**Направляющая последовательность**	**Иллюстративная полная последовательность (SEQ ID NO: 1024-1075)**	**Иллюстративная мод. последовательность (SEQ ID NO: 801-852)**	**Геномные координаты (hg38)**
G016200	618	CCACACCCAAAAGGCCACAC	CCACACCCAAAGGCCACACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mA*CACCCAAAAGGCCACACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGm	chr7: 142791757-142791777 chr7: 142801104-142801124

				CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016174	619	CCCACC AGCUCA GCUCCA CG	CCCACCAGC UCAGCUCCA CGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mC*mC*AC CAGCUCAGCU CCACGGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791811-142791831; chr7: 142801158-142801178
G016263	620	UCCCUA GCAGGA UCUCAU AG	UCCCUAGCA GGAUCUCAU AGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mU*mC*mC*CU AGCAGGAUCU CAUAGGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm	chr7: 142792728-142792748

				U*mU*mU*mU	
G016270	621	GGCUCAAACACAGCGACCUC	GGCUCAAACACAGCGACCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mC*UCAAACACAGCGACCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142791719-142791739
G016212	622	GGCACACCAGUGUGGCCUUU	GGCACACCAGUGUGGCCUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mC*ACACCAGUGUGGCCUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142791766-142791786;chr7:142801113-142801133
G016207	623	AGGUGGCCGAGA	AGGUGGCCGAGACCCUCA	mA*mG*mG*UGGCCGAGACC	chr7:142791928-

		CCCUCAGG	GGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CUCAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	142791948; chr7: 142801275-142801295
G016205	624	ACCUGCUCUACCCCAGGCCU	ACCUGCUCUACCCCAGGCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mC*UGCUCUACCCCAGGCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7: 142792062-142792082; chr7: 142801409-142801429
G016245	625	CAUAGAGGAUGGUGGCAGAC	CAUAGAGGAUGGUGGCAGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU	mC*mA*mU*AGAGGAUGGUGGCAGACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAm	chr7: 142792713-142792733; chr7: 142802126-

			AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	142802146
G016232	626	CCACGU GGAGCU GAGCUG GU	CCACGUGGA GCUGAGCUG GUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mC*mA*CG UGGAGCUGAG CUGGUGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791808-142791828; chr7: 142801155-142801175
G016227	627	GGAGAA UGACGA GUGGAC CC	GGAGAAUGA CGAGUGGAC CCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU	mG*mG*mA*G AAUGACGAGU GGACCCGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC	chr7: 142792003-142792023; chr7: 142801350-142801370

			GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016273	628	CCAGUG UGGCCU UUUGGG UG	CCAGUGUGG CCUUUUGGG UGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mC*mA*GU GUGGCCUUUU GGGUGGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791760-142791780
G016251	629	CAAACA CAGCGA CCUCGG GU	CAAACACAG CGACCUCGG GUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU	mC*mA*mA*AC ACAGCGACCU CGGGUGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA	chr7: 142791715-142791735

			U	mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016276	630	UACCAU GGCCAU CAACAC AA	UACCAUGGC CAUCAACAC AAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mU*mA*mC*CA UGGCCAUCAA CACAAGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142792781-142792801
G016167	631	GCGCUG ACGAUC UGGGUG AC	GCGCUGACG AUCUGGGUG ACGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mC*mG*CU GACGAUCUGG GUGACGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG	chr7: 142792040-142792060; chr7: 142801387-142801407

				mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016253	632	CACGGA CCCGCA GCCCCU CA	CACGGACCC GCAGCCCCU CAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mA*mC*GG ACCCGCAGCC CCUCAGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791862-142791882
G016272	633	UCAAAC ACAGCG ACCUCG GG	UCAAACACA GCGACCUCG GGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mU*mC*mA*A ACACAGCGAC CUCGGGGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791716-142791736
G016258	634	CAGGGA	CAGGGAAGA	mC*mA*mG*G	chr7:

		AGAAGC CUGUGG CC	AGCCUGUGG CCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	GAAGAAGCCU GUGGCCGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	142791787-142791807
G016183	635	CAGUGU GGCCUU UUGGGU GU	CAGUGUGGC CUUUUGGGU GUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mA*mG*U GUGGCCUUUU GGGUGUGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791759-142791779; chr7: 142801106-142801126
G016222	636	ACCACG UGGAGC UGAGCU GG	ACCACGUGG AGCUGAGCU GGGUUUUAG AGCUAGAAA	mA*mC*mC*AC GUGGAGCUGA GCUGGGUUUU AGAmGmCmU	chr7: 142791807-142791827; chr7:

			UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	142801154-142801174
G016233	637	GAGGGC GGGCUG CUCCUU GA	GAGGGCGGG CUGCUCCUU GAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mA*mG*G GCGGGCUGCU CCUUGAGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791879-142791899; chr7: 142801226-142801246
G016264	638	AGCUCA GCUCCA CGUGGU CA	AGCUCAGCU CCACGUGGU CAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU	mA*mG*mC*UC AGCUCCACGU GGUCAGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU	chr7: 142791805-142791825

			UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016255	639	GAACAA GGUGUU CCCACC CG	GAACAAGGU GUUCCCACC CGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mA*mA*C AAGGUGUUCC CACCCGGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791700-142791720
G016177	640	GCACAC CAGUGU GGCCUU UU	GCACACCAG UGUGGCCUU UUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU	mG*mC*mA*CA CCAGUGUGGC CUUUUGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm	chr7: 142791765-142791785; chr7: 142801112-142801132

			CGGUGCUUU U	AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016283	641	GAGCUG GUGGGU GAAUGG GA	GAGCUGGUG GGUGAAUGG GAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mA*mG*C UGGUGGGUGA AUGGGAGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791820- 142791840
G016194	642	GGCUGC UCCUUG AGGGGC UG	GGCUGCUCC UUGAGGGGC UGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mG*mC*U GCUCCUUGAG GGGCUGGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm	chr7: 142791872- 142791892; chr7: 142801219- 142801239

				AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016266	643	CGGGUG GGAACA CCUUGU UC	CGGGUGGGA ACACCUUGU UCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mG*mG*G UGGGAACACC UUGUUCGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791700-142791720
G016196	644	CAGCUC AGCUCC ACGUGG UC	CAGCUCAGC UCCACGUGG UCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mA*mG*CU CAGCUCCACG UGGUCGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791806-142791826; chr7: 142801153-142801173

G016274	645	GACGAUCUGGGUGACGGGUU	GACGAUCUGGGUGACGGGUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mC*GAUCUGGGUGACGGGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142792035-142792055
G016282	646	UAGCAGGAUCUCAUAGAGGA	UAGCAGGAUCUCAUAGAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mA*mG*CAGGAUCUCAUAGAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142792724-142792744
G016267	647	GACCAGCACAGCAUACAG	GACCAGCACAGCAUACAGGGGUUUUAG	mG*mA*mC*CAGCACAGCAUACAGGGGUUUU	chr7:142792754-142792774

		GG	AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016261	648	CUGACC ACGUGG AGCUGA GC	CUGACCACG UGGAGCUGA GCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mU*mG*AC CACGUGGAGC UGAGCGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791804-142791824
G016277	649	CCAACA GUGUCC UACCAG CA	CCAACAGUG UCCUACCAG CAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG	mC*mC*mA*AC AGUGUCCUAC CAGCAGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC	chr7: 142792684-142792704

			CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016285	650	CUGGUG GGUGAA UGGGAA GG	CUGGUGGGU GAAUGGGAA GGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mU*mG*G UGGGUGAAUG GGAAGGGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791823- 142791843
G016275	651	CUAUGA GAUCCU GCUAGG GA	CUAUGAGAU CCUGCUAGG GAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG	mC*mU*mA*U GAGAUCCUGC UAGGGAGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA	chr7: 142792728- 142792748

			GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016281	652	CAGGAU CUCAUA GAGGAU GG	CAGGAUCUC AUAGAGGAU GGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mC*mA*mG*G AUCUCAUAGA GGAUGGGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142792721-142792741
G016280	653	GGCCAC CCUGUA UGCUGU GC	GGCCACCCU GUAUGCUGU GCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mG*mC*CA CCCUGUAUGC UGUGCGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm	chr7: 142792749-142792769

				CmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G016279	654	CAACAGUGUCCUACCAGCAA	CAACAGUGUCCUACCAGCAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mA*mA*CAGUGUCCUACCAGCAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142792685-142792705
G016250	655	AGCUGAGCUGGUGGGUGAAU	AGCUGAGCUGGUGGGUGAAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mC*UGAGCUGGUGGGUGAAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU	chr7:142791816-142791836;chr7:142801163-142801183

				U*mU*mU*mU	
G016278	656	AACAGUGUCCUACCAGCAAG	AACAGUGUCCUACCAGCAAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mC*AGUGUCCUACCAGCAAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142792686-142792706
G016259	657	AGGCUUCUUCCCUGACCACG	AGGCUUCUUCCCUGACCACGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mG*CUUCUUCCCUGACCACGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142791793-142791813
G016284	658	UCUUCUGCAGGU	UCUUCUGCAGGUCAAGAG	mU*mC*mU*UCUGCAGGUCAA	chr7:142793110-

		CAAGAGAA	AAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GAGAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	142793130
G016249	659	GAGCUGAGCUGGUGGGUGAA	GAGCUGAGCUGGUGGGUGAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mG*CUGAGCUGGUGGGUGAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr7:142791815-142791835;chr7:142801162-142801182
G016256	660	GGUCAGCGCCCUUGUGUUGA	GGUCAGCGCCCUUGUGUUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU	mG*mG*mU*CAGCGCCCUUGUGUUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAm	chr7:142792770-142792790

			AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016190	661	AGAUCG UCAGCG CCGAGG CC	AGAUCGUCA GCGCCGAGG CCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mA*mG*mA*U CGUCAGCGCC GAGGCCGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142792047-142792067; chr7: 142801394-142801414
G016248	662	GCUGCU CCUUGA GGGGCU GC	GCUGCUCCU UGAGGGGCU GCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU	mG*mC*mU*GC UCCUUGAGGG GCUGCGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC	chr7: 142791871-142791891; chr7: 142801218-142801238

			GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016257	663	GUAUCU GGAGUC AUUGAG GG	GUAUCUGGA GUCAUUGAG GGGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mU*mA*U CUGGAGUCAU UGAGGGGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142791894-142791914
G016260	664	AUCCUC UAUGAG AUCCUG CU	AUCCUCUAU GAGAUCCUG CUGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU	mA*mU*mC*CU CUAUGAGAUC CUGCUGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA	chr7: 142792723-142792743

			U	mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016262	665	UCCUCU AUGAGA UCCUGC UA	UCCUCUAUG AGAUCCUGC UAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mU*mC*mC*UC UAUGAGAUCC UGCUAGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142792724-142792744
G016242	666	GCAGUA UCUGGA GUCAUU GA	GCAGUAUCU GGAGUCAUU GAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mC*mA*G UAUCUGGAGU CAUUGAGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG	chr7: 142791897-142791917; chr7: 142801244-142801264

				mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	
G016268	667	GCUGAC CAGCAC AGCAUA CA	GCUGACCAG CACAGCAUA CAGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mG*mC*mU*G ACCAGCACAG CAUACAGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142792757-142792777
G016265	668	ACAGGG UGGCCU UCCCUA GC	ACAGGGUGG CCUUCCCUA GCGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	mA*mC*mA*G GGUGGCCUUC CCUAGCGUUU UAGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	chr7: 142792740-142792760
G016254	669	CGCUGA	CGCUGACCA	mC*mG*mC*UG	chr7:

		CCAGCA CAGCAU AC	GCACAGCAU ACGUUUUAG AGCUAGAAA UAGCAAGUU AAAAUAAGG CUAGUCCGU UAUCAACUU GAAAAAGUG GCACCGAGU CGGUGCUUU U	ACCAGCACAG CAUACGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmGm AmGmUmCmG mGmUmGmCm U*mU*mU*mU	142792758- 142792778

В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 618. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 619. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 620. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 621. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 622. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 623. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 624. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 625. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 626. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 627. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 628. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 629. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 630. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 631. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 632. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 633. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 634. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 635. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 636. В

некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 637. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 638. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 639. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 640. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 641. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 642. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 643. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 644. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 645. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 646. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 647. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 648. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 649. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 650. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 651. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 652. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 653. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 654. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 655. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 656. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 657. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 658. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 659. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 660. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 661. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 662. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 663. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 664. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 665. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 666. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 667. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 668. В некоторых вариантах осуществления направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 669.

В некоторых вариантах осуществления в описании предложен способ изменения последовательности ДНК в гене TRAC, включающий доставку композиции, раскрытой в настоящем документе, в клетку. Композиция может содержать:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

В некоторых вариантах осуществления в описании предложен способ снижения экспрессии гена TRAC, включающий доставку композиции, раскрытой в настоящем документе, в клетку. Композиция может содержать:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу иммунотерапии, включающему введение композиции, раскрытой в настоящем документе, субъекту, его аутологичной клетки и/или аллогенной клетки. Композиция может содержать:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности,

которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

В некоторых вариантах осуществления получают клетку, измененную описанным в настоящем документе способом. Клетка может быть изменена ex vivo. Клетка может быть Т-клеткой, клеткой $CD4^+$ или $CD8^+$. Клетка может быть клеткой млекопитающего, примата или человека. Клетка может быть использована для иммунотерапии субъекта.

В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая: нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v). Композиция может необязательно дополнительно содержать любое из нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, раскрытых в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем документе, используется для изменения последовательности ДНК в гене TRAC в клетке. В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем документе, используется для снижения экспрессии гена TRAC в клетке. В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем документе, используется для иммунотерапии субъекта.

В некоторых вариантах осуществления в описании предложен способ изменения последовательности ДНК в гене TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции, раскрытой в настоящем документе, в клетку. Композиция может содержать:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

В некоторых вариантах осуществления в описании предложен способ снижения экспрессии гена TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции, раскрытой в настоящем документе, в клетку. Композиция может содержать:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5C; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу иммунотерапии, включающему введение композиции, раскрытой в настоящем документе, субъекту, его аутологичной клетки и/или аллогенной клетки. Композиция может содержать:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

В некоторых вариантах осуществления может быть предоставлена клетка, измененная описанным в настоящем документе способом. Клетка может быть изменена ex vivo. Клетка является Т-клеткой, клеткой $CD4^+$ или $CD8^+$. Клетка может быть клеткой млекопитающего, примата или человека. Клетка может быть использована для иммунотерапии субъекта.

В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая: нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая

содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v). Композиция может необязательно дополнительно содержать любое из нуклеиновой кислоты (например, мРНК), полипептида, композиции или сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, раскрытых в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем документе, используется для изменения последовательности ДНК в гене TRBC1 и/или TRBC2 в клетке. В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем документе, используется для снижения экспрессии гена TRBC1 и/или TRBC2 в клетке. В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в настоящем документе, используется для иммунотерапии субъекта.

Иллюстративные молекулы ДНК, векторы, конструкции экспрессии, клетки-хозяева и способы получения

В определенных вариантах осуществления в описании представлена молекула ДНК, содержащая последовательность, кодирующую полипептид, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления молекула ДНК дополнительно содержит нуклеиновые кислоты, которые не кодируют полипептид. Нуклеиновые кислоты, которые не кодируют описанный в настоящем документе полипептид, включают, но не ограничиваются ими, промоторы, энхансеры, регуляторные последовательности и нуклеиновые кислоты, кодирующие нРНК.

В некоторых вариантах осуществления молекула ДНК дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую crРНК, trРНК или crРНК и trРНК. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нуклеотидная последовательность, кодирующая crРНК, trРНК или crРНК и trРНК, содержит или состоит из направляющей последовательности, фланкированной полностью или частью повторяющейся последовательности из природной системы CRISPR/Cas. Нуклеиновая кислота, содержащая или состоящая из crРНК, trРНК или crРНК и trРНК, может дополнительно содержать векторную последовательность, при этом векторная последовательность содержит или состоит из нуклеиновых кислот, которые не встречаются в природе вместе с crРНК, trРНК или crРНК и trРНК. В некоторых вариантах осуществления crРНК и trРНК кодируются несмежными нуклеиновыми кислотами в одном векторе. В других вариантах осуществления crРНК и trРНК могут кодироваться смежной нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах осуществления crРНК и trРНК кодируются противоположными цепями одной нуклеиновой кислоты. В других вариантах осуществления crРНК и trРНК кодируются одной и той же цепью одной нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления молекула ДНК дополнительно содержит промотор, функционально связанный с последовательностью, кодирующей любую из

мРНК, кодирующих описанный в настоящем документе полипептид. В некоторых вариантах осуществления молекула ДНК представляет собой экспрессионную конструкцию, пригодную для экспрессии в клетке млекопитающего, например, в клетке человека или клетке мыши, такой как гепатоцит человека или гепатоцит грызуна (например, мыши). В некоторых вариантах осуществления молекула ДНК представляет собой экспрессионную конструкцию, пригодную для экспрессии в клетке органа млекопитающего, например, печени человека или печени грызуна (например, мыши). В некоторых вариантах осуществления молекула ДНК представляет собой плазмиду или эписому. В некоторых вариантах осуществления молекула ДНК содержится в клетке-хозяине, такой как бактерия или культивируемая эукариотическая клетка. Иллюстративные бактерии включают протеобактерии, такие как E. coli. Иллюстративные культивируемые эукариотические клетки включают первичные гепатоциты, включая гепатоциты грызунов (например, мыши) или человека; клеточные линии гепатоцитов, включая гепатоциты грызунов (например, мыши) или человека; клеточные линии человека; клеточные линии грызунов (например, мышей); клетки CHO; микромицеты, такие как делящиеся или почкующиеся дрожжи, например, Saccharomyces, такие как S. cerevisiae; и клетки насекомых.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения мРНК, раскрытый в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такой способ включает приведение в контакт молекулы ДНК, описанной в настоящем документе, с РНК-полимеразой в условиях, допускающих транскрипцию. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят in vitro, например, в бесклеточной системе. В некоторых вариантах осуществления РНК-полимераза представляет собой РНК-полимеразу бактериофагового происхождения, такую как РНК-полимераза T7. В некоторых вариантах осуществления предложены NTP, которые включают по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, как обсуждалось выше. В некоторых вариантах осуществления NTP содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, как обсуждалось выше, и не содержат UTP.

В некоторых вариантах осуществления мРНК, описанная в настоящем документе, отдельно или вместе с одной или более нРНК, может содержаться или доставляться с помощью векторной системы из одного или более векторов. В некоторых вариантах осуществления один или более векторов или все векторы могут быть ДНК-векторами. В некоторых вариантах осуществления один или более векторов или все векторы могут быть РНК-векторами. В некоторых вариантах осуществления один или более векторов или все векторы могут быть кольцевыми. В других вариантах осуществления один или более векторов или все векторы могут быть линейными. В некоторых вариантах осуществления один или более векторов или все векторы могут быть заключены в липидную наночастицу, липосому, нелипидную наночастицу или вирусный капсид. Неограничивающие иллюстративные векторы включают плазмиды, фагмиды, космиды, искусственные хромосомы, минихромосомы, транспозоны, вирусные векторы и векторы

экспрессии.

Неограничивающие иллюстративыне вирусные векторы включают вектор аденоассоциированного вируса (AAV), лентивирусные векторы, аденовирусные векторы, хелпер-зависимые аденовирусные векторы (HDAd), векторы вируса простого герпеса (HSV-1), бактериофаг T4, бакуловирусные векторы и ретровирусные векторы. В некоторых вариантах осуществления, вирусный вектор может представлять собой вектор AAV. В других вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой лентивирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления лентивирус может быть неинтегрирующим. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой аденовирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления аденовирус может представлять собой аденовирус с высокой способностью к клонированию или «слабый» аденовирус, в котором все кодирующие вирусные области, кроме 5'- и 3'-концевых инвертированных повторов (ITR) и сигнала упаковки («I»), удалены из вируса, чтобы увеличить его упаковочную способность. В других вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой вектор HSV-1. В некоторых вариантах осуществления вектор на основе HSV-1 зависит от помощника, а в других вариантах осуществления он не зависит от помощника. Например, вектор ампликона, который сохраняет только последовательность упаковки, требует вируса-помощника со структурными компонентами для упаковки, в то время как вектор HSV-1 с делецией 30 т.bp, который удаляет несущественные вирусные функции, не требует вируса-помощника. В дополнительных вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой бактериофаг T4. В некоторых вариантах осуществления бактериофаг T4 может упаковывать любые линейные или кольцевые молекулы ДНК или РНК, когда головка вируса пуста. В дополнительных вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой бакуловирусный вектор. В других дополнительных вариантах осуществления вирусный вектор может представлять собой ретровирусный вектор. В вариантах осуществления, использующих AAV или лентивирусные векторы, которые имеют меньшую способность к клонированию, может быть необходимо использовать более одного вектора для доставки всех компонентов векторной системы, как раскрыто в настоящем документе. Например, один вектор AAV может содержать последовательности, кодирующие белок Cas, тогда как второй вектор AAV может содержать одну или более направляющих последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления вектор может быть способен управлять экспрессией одной или более кодирующих последовательностей, таких как кодирующая последовательность мРНК, описанная в настоящем документе, в клетке. В некоторых вариантах осуществления клетка может быть прокариотической клеткой, такой как, например, бактериальная клетка. В некоторых вариантах осуществления клетка может быть эукариотической клеткой, такой как, например, клетка дрожжей, растений, насекомых или млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления эукариотическая клетка может представлять собой клетку млекопитающего. В некоторых вариантах

осуществления эукариотическая клетка может представлять собой клетку грызуна. В некоторых вариантах осуществления эукариотическая клетка может представлять собой клетку человека. Подходящие промоторы для управления экспрессией в различных типах клеток известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления промотор может быть дикого типа. В других вариантах осуществления промотор может быть модифицирован для более эффективной или действенной экспрессии. В других вариантах осуществления промотор может быть укорочен, но при этом сохранять свою функцию. Например, промотор может иметь нормальный размер или уменьшенный размер, подходящий для надлежащей упаковки вектора в вирус.

В некоторых вариантах осуществления векторная система может содержать одну копию нуклеотидной последовательности, кодирующей описанный в настоящем документе полипептид. В других вариантах осуществления векторная система может содержать более чем одну копию нуклеотидной последовательности, кодирующей описанный в настоящем документе полипептид. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая описанный в настоящем документе полипептид, может быть функционально связана по меньшей мере с одной последовательностью, регулирующей транскрипцию или трансляцию. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, может быть функционально связана с по меньшей мере одним промотором.

В некоторых вариантах осуществления промотор может быть конститутивным, индуцируемым или тканеспецифическим. В некоторых вариантах осуществления промотор может быть конститутивным промотором. Неограничивающие иллюстративные конститутивные промоторы включают промотор непосредственно раннего цитомегаловируса (CMV), промотор вируса обезьян (SV40), промотор большого позднего аденовируса (MLP), промотор вируса саркомы Рауса (RSV), промотор вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), фосфоглицераткиназу (PGK), промотор фактора элонгации-альфа (EF1a), промоторы убиквитина, промоторы актина, промоторы тубулина, промоторы иммуноглобулина, их функциональный фрагмент или комбинацию любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления промотор может быть промотором CMV. В некоторых вариантах осуществления промотор может быть укороченным промотором CMV. В других вариантах осуществления промотор может представлять собой промотор EF1a. В некоторых вариантах осуществления промотор может представлять собой индуцируемый промотор. Неограничивающие иллюстративные индуцируемые промоторы включают промоторы, индуцируемые тепловым шоком, светом, химическими веществами, пептидами, металлами, стероидами, антибиотиками или алкоголем. В некоторых вариантах осуществления индуцируемый промотор может представлять собой промотор с низким базовым (неиндуцированным) уровнем экспрессии, такой как, например, промотор Tet-On® (Clontech).

В некоторых вариантах осуществления промотор может быть тканеспецифическим промотором, например промотором, специфичным для экспрессии в печени.

Вектор может дополнительно содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну нРНК. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит одну копию нРНК. В других вариантах осуществления вектор содержит более чем одну копию нРНК. В вариантах осуществления с более чем одной нРНК эти нРНК могут быть неидентичными, так что они нацелены на разные последовательности-мишени, или могут быть идентичными, если они нацелены на одну и ту же последовательность-мишень. В некоторых вариантах осуществления, в которых векторы содержат более одной нРНК, каждая нРНК может обладать другими различными свойствами, такими как активность или стабильность в комплексе с полипептидом, содержащим цитидиндезаминазу (например, дезаминазу APOBEC3A (A3A)) и РНК-направляемую никазу, раскрытую в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая нРНК, может быть функционально связана с по меньшей мере одной последовательностью, регулирующей транскрипцию или трансляцию, такой как промотор, 3'-UTR или 5'-UTR. В одном варианте осуществления промотор может представлять собой промотор тРНК, например, тРНКLys3, или химеру тРНК. См. Mefferd et al., RNA. 2015 21:1683-9; Scherer et al., Nucleic Acids Res. 2007 35: 2620-2628. В некоторых вариантах осуществления промотор может распознаваться РНК-полимеразой III (Pol III). Неограничивающие примеры промоторов Pol III включают промоторы U6 и H1. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая нРНК, может быть функционально связана с промотором U6 мыши или человека. В других вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая нРНК, может быть функционально связана с промотором H1 мыши или человека. В вариантах осуществления с более чем одной нРНК промоторы, используемые для управления экспрессией, могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления нуклеотид, кодирующий crРНК из нРНК, и нуклеотид, кодирующий trРНК из нРНК, могут быть представлены в одном и том же векторе. В некоторых вариантах осуществления нуклеотид, кодирующий crРНК, и нуклеотид, кодирующий trРНК, могут управляться одним и тем же промотором. В некоторых вариантах осуществления crРНК и trРНК могут быть транскрибированы в одном транскрипте. Например, crРНК и trРНК могут быть процессированы из одного транскрипта с образованием двойной молекулы нРНК. Альтернативно, crРНК и trРНК могут быть транскрибированы в одномолекулярную нРНК. В других вариантах осуществления crРНК и trРНК могут управляться соответствующими промоторами на одном и том же векторе. В других вариантах осуществления crРНК и trРНК могут кодироваться разными векторами.

В некоторых вариантах осуществления композиции содержат векторную систему, при этом система содержит более одного вектора. В некоторых вариантах осуществления векторная система может содержать один единственный вектор. В других вариантах осуществления векторная система может содержать два вектора. В дополнительных вариантах осуществления векторная система может содержать три вектора. Когда для

мультиплексирования используют разные нРНК или когда используют множество копий нРНК, векторная система может включать более трех векторов.

В некоторых вариантах осуществления векторная система может содержать индуцируемые промоторы для начала экспрессии только после ее доставки в клетку-мишень. Неограничивающие иллюстративные индуцируемые промоторы включают промоторы, индуцируемые тепловым шоком, светом, химическими веществами, пептидами, металлами, стероидами, антибиотиками или алкоголем. В некоторых вариантах осуществления индуцируемый промотор может представлять собой промотор с низким базовым (неиндуцированным) уровнем экспрессии, такой как, например, промотор Tet-On® (Clontech).

В дополнительных вариантах осуществления векторная система может содержать тканеспецифические промоторы для начала экспрессии только после ее доставки в конкретную ткань.

В некоторых вариантах осуществления вектор можно доставлять системно. В некоторых вариантах осуществления вектор может быть доставлен в печеночный кровоток.

ТАБЛИЦА 5С. ТАБЛИЦА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Следующая таблица последовательностей обеспечивает перечень определенных последовательностей, описанных в данном документе. Понятно, что если последовательность ДНК (содержащая T) упоминается относительно РНК, то T следует заменить на U (которые могут быть модифицированы или немодифицированы в зависимости от контекста), и наоборот. В следующей таблице и далее термины «mA», «mC», «mU» или «mG» используются для обозначения нуклеотида, модифицированного 2’-O-Me. В следующей таблице «*» используется для обозначения модификации PS. В данной заявке термины A*, C*, U* или G* могут использоваться для обозначения нуклеотида, который связан со следующим (например, 3’) нуклеотидом PS-связью. *=PS тиофосфатное соединение; 'm'=2'-O-Me нуклеотид. В следующей таблице для обозначения пептидных последовательностей используется однобуквенный код аминокислоты.

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	мРНК, кодирующая BC22n	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCG GCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUU CAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUG CUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGU GAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCA GGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCA CGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU

		GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUG
		GUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUG
		CGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACAC
		CCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUA
		CGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAU
		GCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGAC
		CUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGU
		GGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGG
		CCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCU
		GCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUC
		CGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG
		UCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGC
		ACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAG
		UACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGC
		AACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUC
		GGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAG
		GCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUAC
		ACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAG
		AUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC
		UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG
		GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGC
		AACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUAC
		CCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGAC
		UCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUG
		GCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUC
		CUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGAC
		GUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUAC
		AACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCC
		GGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUG
		UCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAG
		CUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAAC
		CUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC
		AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUG
		CAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC
		AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGAC

		CUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUC
		CUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUC
		ACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGG
		UACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAG
		GCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAG
		GAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCC
		GGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUC
		UACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGAC
		GGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAG
		GACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC
		UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC
		GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUC
		CUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUG
		ACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCC
		CGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAG
		UCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAG
		GUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUC
		GAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAAC
		GAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAG
		UACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAG
		UACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUG
		UCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUG
		UUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUG
		AAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGAC
		UCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAAC
		GCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUC
		AUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAAC
		GAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACC
		CUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUG
		AAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUG
		AAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGC
		CGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGAC
		AAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAG
		UCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUG
		AUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUC

		CAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUG CACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCC AUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUG GACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAG ACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGG AUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGG CUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACAC CCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCU GCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCU GGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCA CAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAU CGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCG GGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGU GAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGA ACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACC UGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGG ACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGA CCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGG ACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACA AGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGU CCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGU UCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACG CCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCG CCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGU UCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGA AGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGG CCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGA ACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCG AGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCG AGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACU UCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGG UGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCG GCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACU CCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACC

		CCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGG CCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGG GCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGC UGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGA AGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACA AGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCA AGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGC GGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCA ACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCC UGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCU CCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGG AGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGC AGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCG ACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACA AGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGA ACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCG CCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCG ACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGG ACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGU ACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCG ACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGU GACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUC UCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAA UGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGA AAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA ACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAA AAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA AAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAA GGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAA AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAA AAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAC CCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAA AAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAA

		AAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
2	Открытая рамка считывания BC22n	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA UCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCC CCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAA GAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUC CGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGU GCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGA CCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCU GCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCG GAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUC CAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCA CCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAA GAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGU GGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAU CUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGA CAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGC CCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGA GGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAA GCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCU

		GUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGA CGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUC CCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGG CGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGC CCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAA CUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUC CAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCU GGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCU GGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUC CGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGC CCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGA GCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGU GCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUU CUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAU CGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUU CAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGA GGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGGACCUGCU GCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAUCCC CCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCU GCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGA CAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCG GAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAA CUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGA GACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGA CAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAU GACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGU GCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCAC CGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGAC CGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGA GCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGAC CAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGA CUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGA GAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCU GGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGA CAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAU

		CCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGA GGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUA CGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCU GAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUC CCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUC CGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGG CUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGA CGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGC CCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCACGAGCA CAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGAA GGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCU GGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAU CGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCA GAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCG GAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAU CCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCA GAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG CCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAA CCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCC CCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGACAACAA GGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGUC CGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAU GAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCU GAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGC CGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGG CUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAU CACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAU GAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCG GGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGU GUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU GCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGC CUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAA GAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGG CGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGC CAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAA

		GUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAA GACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAA GCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGA GAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGU GCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGU GAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAA GGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCU GAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUA CGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGU GCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAA GAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCAC CAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAU CGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCU GUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGC CUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGC CCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGC CUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGA CAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAA GCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGA GUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACCU GGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGA CAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCA CCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCC UUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGG UACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUG AUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGG AUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGC UCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGA
3	Аминокислотная последовательность BC22n	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSV

		GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV

4	мРНК, кодирующая BC22n с меткой Hibit	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCG GCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUU CAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUG CUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGU GAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCA GGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCA CGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUG GUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUG CGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACAC CCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUA CGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAU GCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGAC CUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGU GGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGG CCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCU GCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUC CGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG UCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGC ACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAG UACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGC AACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUAC ACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAG AUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGC AACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUAC CCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGAC UCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUG GCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUC CUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGAC GUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUAC

		AACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCC GGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUG UCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAG CUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAAC CUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUG CAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGAC CUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUC CUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUC ACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGG UACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAG GCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAG GAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCC GGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUC UACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGAC GGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAG GACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUC CUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUG ACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCC CGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAG UCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAG GUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUC GAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAAC GAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAG UACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAG UACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUG UCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUG UUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUG AAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGAC UCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAAC GCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUC AUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAAC

		GAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACC CUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUG AAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUG AAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGC CGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGAC AAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAG UCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUG AUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUC CAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUG CACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCA UCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGG ACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCG AGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGA CCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGA UGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCU CCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCC AGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGC AGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGG ACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACA UCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCG ACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGG GCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGA AGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACG CCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGA CCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACA AGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCC GGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGC UGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCA AGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCU ACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCC ACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCC UGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCG UGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGA UGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCA

		CCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACU UCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGA UCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGA CCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGA ACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCU UCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCG ACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCA AGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCU ACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCA AGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGG GCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGA ACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGU ACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGA UGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACG AGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGU ACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCC CCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGC AGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGA UCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACG CCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGC ACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCC CCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACC GGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACG CCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACG AGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACG GCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUCCG AGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCGGC UGUUCAAGAAGAUCUCCUGACUAGCACCAGCCUCAA GAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACC AACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGU AGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUU CUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAA

		AAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAA AAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAACG AAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAA AAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAA AAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGC AAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAA AAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAA AACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACA AAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAA AAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAA AUCUAG
5	Открытая рамка считывания BC22n с меткой Hibit	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA UCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCC CCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAA GAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUC CGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGU GCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGA CCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCU GCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCG

		GAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUC
		CAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCA
		CCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAA
		GAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGU
		GGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAU
		CUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGA
		CAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGC
		CCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGA
		GGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAA
		GCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCU
		GUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGA
		CGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUC
		CCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGG
		CGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGC
		CCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAA
		CUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUC
		CAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCU
		GGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCU
		GGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUC
		CGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGC
		CCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGA
		GCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGU
		GCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUU
		CUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAU
		CGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUU
		CAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGA
		GGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGGACCUGCU
		GCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAUCCC
		CCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCU
		GCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGA
		CAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCG
		GAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAA
		CUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGA
		GACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGA
		CAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAU

		GACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGU
		GCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCAC
		CGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGAC
		CGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGA
		GCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGAC
		CAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGA
		CUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGA
		GAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCU
		GGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGA
		CAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAU
		CCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGA
		GGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUA
		CGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCU
		GAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUC
		CCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUC
		CGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGG
		CUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGA
		CGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGC
		CCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCACGAGCA
		CAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGAA
		GGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCU
		GGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAU
		CGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCA
		GAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCG
		GAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAU
		CCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCA
		GAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG
		CCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAA
		CCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCC
		CCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGACAACAA
		GGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGUC
		CGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAU
		GAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCU
		GAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGC
		CGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGG

		CUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAU
		CACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAU
		GAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCG
		GGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGU
		GUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU
		GCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGC
		CUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAA
		GAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGG
		CGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGC
		CAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAA
		GUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAA
		GACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAA
		GCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGA
		GAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGU
		GCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGU
		GAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAA
		GGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCU
		GAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUA
		CGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGU
		GCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAA
		GAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCAC
		CAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAU
		CGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAA
		GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCU
		GUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGC
		CUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGC
		CCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGC
		CUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGA
		CAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAA
		GCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGA
		GUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACCU
		GGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGA
		CAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCA
		CCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCC
		UUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGG

		UACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUG AUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGG AUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGC UCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUCCGAGUCCGCC ACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAG AAGAUCUCCUGA
6	Аминокислотная последовательность для BC22n с меткой Hibit	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSV GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF

		IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKVSESATPE SVSGWRLFKKIS
7	Не используется	
8	Открытая рамка считывания Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGA ACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAA UACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGA AACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUAC ACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAA AUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGC UUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAA GAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGA AACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUAC CCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGAC AGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUC CUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGAC GUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUAC AACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGC GGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUG AGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAG CUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAAC CUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUC

		AAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUG CAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGAC CUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGA UACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAG GCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAG GAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCA GGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUC UACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGAC GGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAA GACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGA AGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAC GCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUC CUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUG ACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAA GAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGA AGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAA CGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGA AUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAA GUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCU GAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCU GAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGA CAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAA CGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAU CAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAA CGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGAC ACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGAC UGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCA UGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGG GGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA

		GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUG AAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAG CUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGAC AUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGC CUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCG GCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUC GUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAG CCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAA AGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACU GGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAA CACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUA CCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGA CCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAG CAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAA CAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGU CGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCU GAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAA CCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACU GGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCU GGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGA CAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAA GAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCA GUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCA CGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAAC AGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGA AUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAG AAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAA AGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACG GAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGA GACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCG

		CAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGA AACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGG GACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACA GUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAA AAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGA ACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUU CGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGG AUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCU GCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAG AAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAA GGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAA CUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAA GGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUU CGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAU CGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCU GGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUA CAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGC AGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAAC AAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGU CCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGG ACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGG AGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUCUAG
9	Аминокислотная последовательность Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKN RICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHP IFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYL ALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVK

		LNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPF LKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEE TITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTF KEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRER MKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNG RDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLT RSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEI TLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKV*
10	Не используется	
11	Открытая рамка считывания Cas9	AUGGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGACAUCGGC ACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAG UACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGC AACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUAC ACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAG AUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC

		UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG
		GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGC
		AACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUAC
		CCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGAC
		UCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUG
		GCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUC
		CUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGAC
		GUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUAC
		AACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCC
		GGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUG
		UCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAG
		CUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAAC
		CUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC
		AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUG
		CAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC
		AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGAC
		CUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUC
		CUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUC
		ACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGG
		UACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAG
		GCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAG
		GAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCC
		GGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUC
		UACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGAC
		GGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAG
		GACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC
		UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC
		GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUC
		CUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUG
		ACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCC
		CGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAG
		UCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAG
		GUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUC
		GAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAAC
		GAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAG

		UACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAG
		UACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUG
		UCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUG
		UUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUG
		AAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGAC
		UCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAAC
		GCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUC
		AUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAAC
		GAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACC
		CUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUG
		AAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUG
		AAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGC
		CGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGAC
		AAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAG
		UCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUG
		AUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUC
		CAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUG
		CACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCA
		UCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGG
		ACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCG
		AGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGA
		CCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGA
		UGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCU
		CCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCC
		AGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGC
		AGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGG
		ACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACA
		UCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCG
		ACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGG
		GCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGA
		AGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACG
		CCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGA
		CCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACA
		AGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCC
		GGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU

		CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGC UGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCA AGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCU ACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCC ACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCC UGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCG UGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGA UGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCA CCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACU UCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGA UCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGA CCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGA ACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCU UCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCG ACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCA AGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCU ACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCA AGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGG GCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGA ACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGU ACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGA UGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACG AGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGU ACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCC CCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGC AGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGA UCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACG CCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGC ACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCC CCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACC GGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACG CCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACG

		AGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACG GCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGA
12	Аминокислотная последовательность Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKN RICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHP IFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYL ALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVK LNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPF LKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEE TITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTF KEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRER MKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNG RDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLT RSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEI TLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA

		NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKV
13	мРНК, кодирующая BE3	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGAGCAGCGAAACAGGACCGGUCGCAGUCGACC CGACACUGAGAAGAAGAAUCGAACCGCACGAAUUCG AAGUCUUCUUCGACCCGAGAGAACUGAGAAAGGAAA CAUGCCUGCUGUACGAAAUCAACUGGGGAGGAAGAC ACAGCAUCUGGAGACACACAAGCCAGAACACAAACA AGCACGUCGAAGUCAACUUCAUCGAAAAGUUCACAA CAGAAAGAUACUUCUGCCCGAACACAAGAUGCAGCA UCACAUGGUUCCUGAGCUGGAGCCCGUGCGGAGAAU GCAGCAGAGCAAUCACAGAAUUCCUGAGCAGAUACC CGCACGUCACACUGUUCAUCUACAUCGCAAGACUGU ACCACCACGCAGACCCGAGAAACAGACAGGGACUGA GAGACCUGAUCAGCAGCGGAGUCACAAUCCAGAUCA UGACAGAACAGGAAAGCGGAUACUGCUGGAGAAACU UCGUCAACUACAGCCCGAGCAACGAAGCACACUGGC CGAGAUACCCGCACCUGUGGGUCAGACUGUACGUCC UGGAACUGUACUGCAUCAUCCUGGGACUGCCGCCGU GCCUGAACAUCCUGAGAAGAAAGCAGCCGCAGCUGA CAUUCUUCACAAUCGCACUGCAGAGCUGCCACUACC AGAGACUGCCGCCGCACAUCCUGUGGGCAACAGGAC UGAAGAGCGGAAGCGAAACACCGGGAACAAGCGAAA GCGCAACACCGGAAAGCGACAAGAAGUACAGCAUCG GACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAG UCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGU UCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCA AGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCG GAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAG CAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUC UGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCA AAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAA

		AGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGA
		CACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCA
		UACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGA
		AAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUG
		AGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAG
		UUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAAC
		CCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAG
		CUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAAC
		CCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUC
		CUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAA
		AACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAAC
		GGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA
		CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCA
		GAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUAC
		GACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGA
		GACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC
		CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGA
		GUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCA
		AGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGAC
		CUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUG
		CCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC
		AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCA
		AGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUC
		CUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC
		AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA
		ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCAC
		CUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAA
		GACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAG
		AUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUAC
		GUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCA
		UGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCG
		UGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGC
		GCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGAC
		AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCAC
		AGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAA

		CUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGA
		AAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA
		AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC
		ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAG
		AUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUC
		GAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCAC
		GACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUG
		GACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUC
		GUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUG
		AUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUC
		GACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAG
		AUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGA
		UCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAA
		UCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACA
		GAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGA
		CAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCG
		GACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACC
		UGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGC
		AGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCA
		UGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAA
		UGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGA
		AGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAA
		GGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAA
		CACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAG
		CUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUG
		UACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGC
		GACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUC
		CUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACA
		AGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUC
		CCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUAC
		UGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAG
		AGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGA
		GGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAG
		AGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCAC
		GUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAG

		UACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAG GUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUC AGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUC AACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAAC GCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCG AAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAG GUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAA CAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUC UACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUC ACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGG GACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUC CUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACA GAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUC CUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGA AAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUC GACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUC GCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAA GAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGA AAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCU GGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACC UGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAAC UGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCA GGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCG AGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCAC UACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAA CAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUAC CUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGC AAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAG GUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCG AUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACA AGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCAC CAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAU

		CUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACA AACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAG CAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCG GAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAA AGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGC ACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCA CCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGAC AGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGA GGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAGUC UAGACAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUG AGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUA UUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAA CACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUU UUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAU GGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAU
14	Открытая рамка считывания BE3	AUGAGCAGCGAAACAGGACCGGUCGCAGUCGACCCG ACACUGAGAAGAAGAAUCGAACCGCACGAAUUCGAA GUCUUCUUCGACCCGAGAGAACUGAGAAAGGAAACA UGCCUGCUGUACGAAAUCAACUGGGGAGGAAGACAC AGCAUCUGGAGACACACAAGCCAGAACACAAACAAG CACGUCGAAGUCAACUUCAUCGAAAAGUUCACAACA GAAAGAUACUUCUGCCCGAACACAAGAUGCAGCAUC ACAUGGUUCCUGAGCUGGAGCCCGUGCGGAGAAUGC AGCAGAGCAAUCACAGAAUUCCUGAGCAGAUACCCG CACGUCACACUGUUCAUCUACAUCGCAAGACUGUAC CACCACGCAGACCCGAGAAACAGACAGGGACUGAGA GACCUGAUCAGCAGCGGAGUCACAAUCCAGAUCAUG ACAGAACAGGAAAGCGGAUACUGCUGGAGAAACUUC GUCAACUACAGCCCGAGCAACGAAGCACACUGGCCG AGAUACCCGCACCUGUGGGUCAGACUGUACGUCCUG GAACUGUACUGCAUCAUCCUGGGACUGCCGCCGUGC CUGAACAUCCUGAGAAGAAAGCAGCCGCAGCUGACA

		UUCUUCACAAUCGCACUGCAGAGCUGCCACUACCAG
		AGACUGCCGCCGCACAUCCUGUGGGCAACAGGACUG
		AAGAGCGGAAGCGAAACACCGGGAACAAGCGAAAGC
		GCAACACCGGAAAGCGACAAGAAGUACAGCAUCGGA
		CUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUC
		AUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUC
		AAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAG
		AAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGA
		GAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCA
		AGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG
		CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAA
		GGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAG
		CUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACA
		CCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUA
		CCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAA
		GAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAG
		ACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUU
		CAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCC
		GGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCU
		GGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCC
		GAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCU
		GAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA
		CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGG
		ACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACU
		GACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGA
		AGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGA
		CGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGA
		CCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCU
		GAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGU
		CAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAG
		CAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCU
		GACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCC
		GGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAA
		GAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAG
		CCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCU

		GGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCA AGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAA CAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACC UGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAG ACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGA UCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACG UCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGU GGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCG CACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACA AGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAAC UGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGA AAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAG AUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUC GAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCAC GACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUG GACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUC GUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUG AUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUC GACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAG AUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGA UCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAA UCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACA GAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGA CAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCG GACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACC UGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGC AGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCA UGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAA UGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGA AGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAA GGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAA

		CACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAG
		CUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUG
		UACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGC
		GACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUC
		CUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACA
		AGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUC
		CCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUAC
		UGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAG
		AGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGA
		GGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAG
		AGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCAC
		GUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAG
		UACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAG
		GUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUC
		AGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUC
		AACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAAC
		GCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCG
		AAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAG
		GUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAA
		CAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUC
		UACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUC
		ACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG
		AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGG
		GACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUC
		CUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACA
		GAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUC
		CUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGA
		AAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUC
		GACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUC
		GCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAA
		GAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGA
		AAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCU
		GGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACC
		UGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAAC
		UGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCA

		GGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCG AGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCAC UACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAA CAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUAC CUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGC AAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAG GUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCG AUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACA AGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCAC CAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAU CUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACA AACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAG CAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCG GAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAA AGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGC ACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCA CCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGAC AGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGA GGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC
15	Аминокислотная последовательность BE3	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLY EINWGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPN TRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLY HHADPRNRQGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNY SPSNEAHWPRYPHLWVRLYVLELYCIILGLPPCLNILRRK QPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWATGLKSGSETPGTSE SATPESDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKV LGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYT RRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADL RLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQT YNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPG EKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVN

		TEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYK EIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEE LLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQED FYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTR KSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEK VLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQ KKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGV EDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTL TLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWG RLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDD SLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQT VKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNS RERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYL QNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDN KVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKL ITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKH VAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKD FQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESE FVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRK VLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKK DWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVK ELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYS LFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLAS HYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRV ILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRI DLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVE EVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWA LVIQDSNGENKIKMLSGGSPKKKRKV
16	мРНК, кодирующая BE3	GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUU CGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCAC CAUGAGCUCAGAGACUGGCCCAGUGGCUGUGGACCC CACAUUGAGACGGCGGAUCGAGCCCCAUGAGUUUGA GGUAUUCUUCGAUCCGAGAGAGCUCCGCAAGGAGAC

		CUGCCUGCUUUACGAAAUUAAUUGGGGGGGCCGGCA CUCCAUUUGGCGACAUACAUCACAGAACACUAACAA GCACGUCGAAGUCAACUUCAUCGAGAAGUUCACGAC AGAAAGAUAUUUCUGUCCGAACACAAGGUGCAGCAU UACCUGGUUUCUCAGCUGGAGCCCAUGCGGCGAAUG UAGUAGGGCCAUCACUGAAUUCCUGUCAAGGUAUCC CCACGUCACUCUGUUUAUUUACAUCGCAAGGCUGUA CCACCACGCUGACCCCCGCAAUCGACAAGGCCUGCG GGAUUUGAUCUCUUCAGGUGUGACUAUCCAAAUUAU GACUGAGCAGGAGUCAGGAUACUGCUGGAGAAACUU UGUGAAUUAUAGCCCGAGUAAUGAAGCCCACUGGCC UAGGUAUCCCCAUCUGUGGGUACGACUGUACGUUCU UGAACUGUACUGCAUCAUACUGGGCCUGCCUCCUUG UCUCAACAUUCUGAGAAGGAAGCAGCCACAGCUGAC AUUCUUUACCAUCGCUCUUCAGUCUUGUCAUUACCA GCGACUGCCCCCACACAUUCUCUGGGCCACCGGGUU GAAAAGCGGCAGCGAGACUCCGGGCACCUCAGAGUC CGCCACACCCGAAAGUGAUAAGAAGUACUCAAUCGG GCUGGCCAUCGGAACUAAUUCCGUGGGUUGGGCAGU GAUCACGGAUGAAUACAAAGUGCCGUCCAAGAAGUU CAAGGUCCUGGGGAACACCGAUAGACACAGCAUCAA GAAAAAUCUCAUCGGAGCCCUGCUGUUUGACUCCGG CGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCUCAAACGUACCGC GAGGCGACGCUACACCCGGCGGAAGAAUCGCAUCUG CUAUCUGCAAGAGAUCUUUUCGAACGAAAUGGCAAA GGUCGACGACAGCUUCUUCCACCGCCUGGAAGAAUC UUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACGGCA UCCUAUCUUUGGAAACAUCGUCGACGAAGUGGCGUA CCACGAAAAGUACCCGACCAUCUACCAUCUGCGGAA GAAGUUGGUUGACUCAACUGACAAGGCCGACCUCAG AUUGAUCUACUUGGCCCUCGCCCAUAUGAUCAAAUU CCGCGGACACUUCCUGAUCGAAGGCGAUCUGAACCC UGAUAACUCCGACGUGGAUAAGCUUUUCAUUCAACU GGUGCAGACCUACAACCAACUGUUCGAAGAAAACCC AAUCAAUGCUAGCGGCGUCGAUGCCAAGGCCAUCCU

		GUCCGCCCGGCUGUCGAAGUCGCGGCGCCUCGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAGAAAAAGAACGG ACUUUUCGGCAACUUGAUCGCUCUCUCACUGGGACU CACUCCCAAUUUCAAGUCCAAUUUUGACCUGGCCGA GGACGCGAAGCUGCAACUCUCAAAGGACACCUACGA CGACGACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGA UCAGUACGCGGAUCUGUUCCUUGCCGCUAAGAACCU UUCGGACGCAAUCUUGCUGUCCGAUAUCCUGCGCGU GAACACCGAAAUAACCAAAGCGCCGCUUAGCGCCUC GAUGAUUAAGCGGUACGACGAGCAUCACCAGGAUCU CACGCUGCUCAAAGCGCUCGUGAGACAGCAACUGCC UGAAAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAA GAAUGGGUACGCAGGGUACAUCGAUGGAGGCGCUAG CCAGGAAGAGUUCUAUAAGUUCAUCAAGCCAAUCCU GGAAAAGAUGGACGGAACCGAAGAACUGCUGGUCAA GCUGAACAGGGAGGAUCUGCUCCGGAAACAGAGAAC CUUUGACAACGGAUCCAUUCCCCACCAGAUCCAUCU GGGUGAGCUGCACGCCAUCUUGCGGCGCCAGGAGGA CUUUUACCCAUUCCUCAAGGACAACCGGGAAAAGAU CGAGAAAAUUCUGACGUUCCGCAUCCCGUAUUACGU GGGCCCACUGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUG GAUGACUAGAAAAUCAGAGGAAACCAUCACUCCUUG GAAUUUCGAGGAAGUUGUGGAUAAGGGAGCUUCGG CACAAAGCUUCAUCGAACGAAUGACCAACUUCGACA AGAAUCUCCCAAACGAGAAGGUGCUUCCUAAGCACA GCCUCCUUUACGAAUACUUCACUGUCUACAACGAAC UGACUAAAGUGAAAUACGUUACUGAAGGAAUGAGG AAGCCGGCCUUUCUGUCCGGAGAACAGAAGAAAGCA AUUGUCGAUCUGCUGUUCAAGACCAACCGCAAGGUG ACCGUCAAGCAGCUUAAAGAGGACUACUUCAAGAAG AUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCAGCGGGGUG GAGGACAGAUUCAACGCUUCGCUGGGAACCUAUCAU GAUCUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUU GACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUAUC GUCCUGACCUUGACCCUUUUCGAGGAUCGCGAGAUG

		AUCGAGGAGAGGCUUAAGACCUACGCUCAUCUCUUC GACGAUAAGGUCAUGAAACAACUCAAGCGCCGCCGG UACACUGGUUGGGGCCGCCUCUCCCGCAAGCUGAUC AACGGUAUUCGCGAUAAACAGAGCGGUAAAACUAUC CUGGAUUUCCUCAAAUCGGAUGGCUUCGCUAAUCGU AACUUCAUGCAAUUGAUCCACGACGACAGCCUGACC UUUAAGGAGGACAUCCAAAAAGCACAAGUGUCCGGA CAGGGAGACUCACUCCAUGAACACAUCGCGAAUCUG GCCGGUUCGCCGGCGAUUAAGAAGGGAAUUCUGCAA ACUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGUGAAGGUCAU GGGACGGCACAAACCGGAGAAUAUCGUGAUUGAAAU GGCCCGAGAAAACCAGACUACCCAGAAGGGCCAGAA AAACUCCCGCGAAAGGAUGAAGCGGAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAGCUGGGCAGCCAGAUCCUGAAAGAGCA CCCGGUGGAAAACACGCAGCUGCAGAACGAGAAGCU CUACCUGUACUAUUUGCAAAAUGGACGGGACAUGUA CGUGGACCAAGAGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGA UUACGACGUGGACCACAUCGUUCCACAGUCCUUUCU GAAGGAUGACUCGAUCGAUAACAAGGUGUUGACUCG CAGCGACAAGAACAGAGGGAAGUCAGAUAAUGUGCC AUCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUGAAGAAUUACU GGCGGCAGCUCCUGAAUGCGAAGCUGAUUACCCAGA GAAAGUUUGACAAUCUCACUAAAGCCGAGCGCGGCG GACUCUCAGAGCUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAAC GGCAGCUGGUCGAGACUCGGCAGAUUACCAAGCACG UGGCGCAGAUCUUGGACUCCCGCAUGAACACUAAAU ACGACGAGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAAGG UGAUUACCCUGAAAAGCAAACUUGUGUCGGACUUUC GGAAGGACUUUCAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUC AACAACUACCAUCACGCGCAUGACGCAUACCUCAAC GCUGUGGUCGGUACCGCCCUGAUCAAAAAGUACCCU AAACUUGAAUCGGAGUUUGUGUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUGAGGAAGAUGAUAGCCAAGUCCGA ACAGGAAAUCGGGAAAGCAACUGCGAAAUACUUCUU UUACUCAAACAUCAUGAACUUUUUCAAGACUGAAAU

		UACGCUGGCCAAUGGAGAAAUCAGGAAGAGGCCACU GAUCGAAACUAACGGAGAAACGGGCGAAAUCGUGUG GGACAAGGGCAGGGACUUCGCAACUGUUCGCAAAGU GCUCUCUAUGCCGCAAGUCAAUAUUGUGAAGAAAAC CGAAGUGCAAACCGGCGGAUUUUCAAAGGAAUCGAU CCUCCCAAAGAGAAAUAGCGACAAGCUCAUUGCACG CAAGAAAGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUU CGAUUCGCCGACUGUCGCAUACUCCGUCCUCGUGGU GGCCAAGGUGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCUCA AAUCCGUCAAAGAGCUGCUGGGGAUUACCAUCAUGG AACGAUCCUCGUUCGAGAAGAACCCGAUUGAUUUCC UCGAGGCGAAGGGUUACAAGGAGGUGAAGAAGGAU CUGAUCAUCAAACUCCCCAAGUACUCACUGUUCGAA CUGGAAAAUGGUCGGAAGCGCAUGCUGGCUUCGGCC GGAGAACUCCAAAAAGGAAAUGAGCUGGCCUUGCCU AGCAAGUACGUCAACUUCCUCUAUCUUGCUUCGCAC UACGAAAAACUCAAAGGGUCACCGGAAGAUAACGAA CAGAAGCAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAAGCAUUAU CUGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGAGUUUUCA AAGCGCGUGAUCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAA GUCCUGUCGGCCUACAAUAAGCAUAGAGAUAAGCCG AUCAGAGAACAGGCCGAGAACAUUAUCCACUUGUUC ACCCUGACUAACCUGGGAGCCCCAGCCGCCUUCAAG UACUUCGAUACUACUAUCGAUCGCAAAAGAUACACG UCCACCAAGGAAGUUCUGGACGCGACCCUGAUCCAC CAAAGCAUCACUGGACUCUACGAAACUAGGAUCGAU CUGUCGCAGCUGGGUGGCGAUUCUGGUGGUUCUACU AAUCUGUCAGAUAUUAUUGAAAAGGAGACCGGUAA GCAACUGGUUAUCCAGGAAUCCAUCCUCAUGCUCCC AGAGGAGGUGGAAGAAGUCAUUGGGAACAAGCCGG AAAGCGAUAUACUCGUGCACACCGCCUACGACGAGA GCACCGACGAGAAUGUCAUGCUUCUGACUAGCGACG CCCCUGAAUACAAGCCUUGGGCUCUGGUCAUACAGG AUAGCAACGGUGAGAACAAGAUUAAGAUGCUCUCUG GUGGUUCUCCCAAGAAGAAGAGGAAAGUCUAAUAG

		UCUAGCCAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCA UGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCU UAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCC AACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCA UUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAA AUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAU
17	Открытая рамка считывания BE3	AUGAGCUCAGAGACUGGCCCAGUGGCUGUGGACCCC ACAUUGAGACGGCGGAUCGAGCCCCAUGAGUUUGAG GUAUUCUUCGAUCCGAGAGAGCUCCGCAAGGAGACC UGCCUGCUUUACGAAAUUAAUUGGGGGGGCCGGCAC UCCAUUUGGCGACAUACAUCACAGAACACUAACAAG CACGUCGAAGUCAACUUCAUCGAGAAGUUCACGACA GAAAGAUAUUUCUGUCCGAACACAAGGUGCAGCAUU ACCUGGUUUCUCAGCUGGAGCCCAUGCGGCGAAUGU AGUAGGGCCAUCACUGAAUUCCUGUCAAGGUAUCCC CACGUCACUCUGUUUAUUUACAUCGCAAGGCUGUAC CACCACGCUGACCCCCGCAAUCGACAAGGCCUGCGG GAUUUGAUCUCUUCAGGUGUGACUAUCCAAAUUAUG ACUGAGCAGGAGUCAGGAUACUGCUGGAGAAACUUU GUGAAUUAUAGCCCGAGUAAUGAAGCCCACUGGCCU AGGUAUCCCCAUCUGUGGGUACGACUGUACGUUCUU GAACUGUACUGCAUCAUACUGGGCCUGCCUCCUUGU CUCAACAUUCUGAGAAGGAAGCAGCCACAGCUGACA UUCUUUACCAUCGCUCUUCAGUCUUGUCAUUACCAG CGACUGCCCCCACACAUUCUCUGGGCCACCGGGUUG AAAAGCGGCAGCGAGACUCCGGGCACCUCAGAGUCC GCCACACCCGAAAGUGAUAAGAAGUACUCAAUCGGG CUGGCCAUCGGAACUAAUUCCGUGGGUUGGGCAGUG AUCACGGAUGAAUACAAAGUGCCGUCCAAGAAGUUC AAGGUCCUGGGGAACACCGAUAGACACAGCAUCAAG AAAAAUCUCAUCGGAGCCCUGCUGUUUGACUCCGGC GAAACCGCAGAAGCGACCCGGCUCAAACGUACCGCG

		AGGCGACGCUACACCCGGCGGAAGAAUCGCAUCUGC UAUCUGCAAGAGAUCUUUUCGAACGAAAUGGCAAAG GUCGACGACAGCUUCUUCCACCGCCUGGAAGAAUCU UUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACGGCAU CCUAUCUUUGGAAACAUCGUCGACGAAGUGGCGUAC CACGAAAAGUACCCGACCAUCUACCAUCUGCGGAAG AAGUUGGUUGACUCAACUGACAAGGCCGACCUCAGA UUGAUCUACUUGGCCCUCGCCCAUAUGAUCAAAUUC CGCGGACACUUCCUGAUCGAAGGCGAUCUGAACCCU GAUAACUCCGACGUGGAUAAGCUUUUCAUUCAACUG GUGCAGACCUACAACCAACUGUUCGAAGAAAACCCA AUCAAUGCUAGCGGCGUCGAUGCCAAGGCCAUCCUG UCCGCCCGGCUGUCGAAGUCGCGGCGCCUCGAAAAC CUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAGAAAAAGAACGGA CUUUUCGGCAACUUGAUCGCUCUCUCACUGGGACUC ACUCCCAAUUUCAAGUCCAAUUUUGACCUGGCCGAG GACGCGAAGCUGCAACUCUCAAAGGACACCUACGAC GACGACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGAU CAGUACGCGGAUCUGUUCCUUGCCGCUAAGAACCUU UCGGACGCAAUCUUGCUGUCCGAUAUCCUGCGCGUG AACACCGAAAUAACCAAAGCGCCGCUUAGCGCCUCG AUGAUUAAGCGGUACGACGAGCAUCACCAGGAUCUC ACGCUGCUCAAAGCGCUCGUGAGACAGCAACUGCCU GAAAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAG AAUGGGUACGCAGGGUACAUCGAUGGAGGCGCUAGC CAGGAAGAGUUCUAUAAGUUCAUCAAGCCAAUCCUG GAAAAGAUGGACGGAACCGAAGAACUGCUGGUCAAG CUGAACAGGGAGGAUCUGCUCCGGAAACAGAGAACC UUUGACAACGGAUCCAUUCCCCACCAGAUCCAUCUG GGUGAGCUGCACGCCAUCUUGCGGCGCCAGGAGGAC UUUUACCCAUUCCUCAAGGACAACCGGGAAAAGAUC GAGAAAAUUCUGACGUUCCGCAUCCCGUAUUACGUG GGCCCACUGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUGG AUGACUAGAAAAUCAGAGGAAACCAUCACUCCUUGG AAUUUCGAGGAAGUUGUGGAUAAGGGAGCUUCGGC

		ACAAAGCUUCAUCGAACGAAUGACCAACUUCGACAA GAAUCUCCCAAACGAGAAGGUGCUUCCUAAGCACAG CCUCCUUUACGAAUACUUCACUGUCUACAACGAACU GACUAAAGUGAAAUACGUUACUGAAGGAAUGAGGA AGCCGGCCUUUCUGUCCGGAGAACAGAAGAAAGCAA UUGUCGAUCUGCUGUUCAAGACCAACCGCAAGGUGA CCGUCAAGCAGCUUAAAGAGGACUACUUCAAGAAGA UCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCAGCGGGGUGG AGGACAGAUUCAACGCUUCGCUGGGAACCUAUCAUG AUCUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUUG ACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUAUCG UCCUGACCUUGACCCUUUUCGAGGAUCGCGAGAUGA UCGAGGAGAGGCUUAAGACCUACGCUCAUCUCUUCG ACGAUAAGGUCAUGAAACAACUCAAGCGCCGCCGGU ACACUGGUUGGGGCCGCCUCUCCCGCAAGCUGAUCA ACGGUAUUCGCGAUAAACAGAGCGGUAAAACUAUCC UGGAUUUCCUCAAAUCGGAUGGCUUCGCUAAUCGUA ACUUCAUGCAAUUGAUCCACGACGACAGCCUGACCU UUAAGGAGGACAUCCAAAAAGCACAAGUGUCCGGAC AGGGAGACUCACUCCAUGAACACAUCGCGAAUCUGG CCGGUUCGCCGGCGAUUAAGAAGGGAAUUCUGCAAA CUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGUGAAGGUCAUG GGACGGCACAAACCGGAGAAUAUCGUGAUUGAAAUG GCCCGAGAAAACCAGACUACCCAGAAGGGCCAGAAA AACUCCCGCGAAAGGAUGAAGCGGAUCGAAGAAGGA AUCAAGGAGCUGGGCAGCCAGAUCCUGAAAGAGCAC CCGGUGGAAAACACGCAGCUGCAGAACGAGAAGCUC UACCUGUACUAUUUGCAAAAUGGACGGGACAUGUAC GUGGACCAAGAGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGAU UACGACGUGGACCACAUCGUUCCACAGUCCUUUCUG AAGGAUGACUCGAUCGAUAACAAGGUGUUGACUCGC AGCGACAAGAACAGAGGGAAGUCAGAUAAUGUGCCA UCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUGAAGAAUUACUG GCGGCAGCUCCUGAAUGCGAAGCUGAUUACCCAGAG AAAGUUUGACAAUCUCACUAAAGCCGAGCGCGGCGG

		ACUCUCAGAGCUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAACG GCAGCUGGUCGAGACUCGGCAGAUUACCAAGCACGU GGCGCAGAUCUUGGACUCCCGCAUGAACACUAAAUA CGACGAGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAAGGU GAUUACCCUGAAAAGCAAACUUGUGUCGGACUUUCG GAAGGACUUUCAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUCA ACAACUACCAUCACGCGCAUGACGCAUACCUCAACG CUGUGGUCGGUACCGCCCUGAUCAAAAAGUACCCUA AACUUGAAUCGGAGUUUGUGUACGGAGACUACAAG GUCUACGACGUGAGGAAGAUGAUAGCCAAGUCCGAA CAGGAAAUCGGGAAAGCAACUGCGAAAUACUUCUUU UACUCAAACAUCAUGAACUUUUUCAAGACUGAAAUU ACGCUGGCCAAUGGAGAAAUCAGGAAGAGGCCACUG AUCGAAACUAACGGAGAAACGGGCGAAAUCGUGUGG GACAAGGGCAGGGACUUCGCAACUGUUCGCAAAGUG CUCUCUAUGCCGCAAGUCAAUAUUGUGAAGAAAACC GAAGUGCAAACCGGCGGAUUUUCAAAGGAAUCGAUC CUCCCAAAGAGAAAUAGCGACAAGCUCAUUGCACGC AAGAAAGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUC GAUUCGCCGACUGUCGCAUACUCCGUCCUCGUGGUG GCCAAGGUGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCUCAA AUCCGUCAAAGAGCUGCUGGGGAUUACCAUCAUGGA ACGAUCCUCGUUCGAGAAGAACCCGAUUGAUUUCCU CGAGGCGAAGGGUUACAAGGAGGUGAAGAAGGAUC UGAUCAUCAAACUCCCCAAGUACUCACUGUUCGAAC UGGAAAAUGGUCGGAAGCGCAUGCUGGCUUCGGCCG GAGAACUCCAAAAAGGAAAUGAGCUGGCCUUGCCUA GCAAGUACGUCAACUUCCUCUAUCUUGCUUCGCACU ACGAAAAACUCAAAGGGUCACCGGAAGAUAACGAAC AGAAGCAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAAGCAUUAUC UGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGAGUUUUCAA AGCGCGUGAUCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAAG UCCUGUCGGCCUACAAUAAGCAUAGAGAUAAGCCGA UCAGAGAACAGGCCGAGAACAUUAUCCACUUGUUCA CCCUGACUAACCUGGGAGCCCCAGCCGCCUUCAAGU

		ACUUCGAUACUACUAUCGAUCGCAAAAGAUACACGU CCACCAAGGAAGUUCUGGACGCGACCCUGAUCCACC AAAGCAUCACUGGACUCUACGAAACUAGGAUCGAUC UGUCGCAGCUGGGUGGCGAUUCUGGUGGUUCUACUA AUCUGUCAGAUAUUAUUGAAAAGGAGACCGGUAAG CAACUGGUUAUCCAGGAAUCCAUCCUCAUGCUCCCA GAGGAGGUGGAAGAAGUCAUUGGGAACAAGCCGGA AAGCGAUAUACUCGUGCACACCGCCUACGACGAGAG CACCGACGAGAAUGUCAUGCUUCUGACUAGCGACGC CCCUGAAUACAAGCCUUGGGCUCUGGUCAUACAGGA UAGCAACGGUGAGAACAAGAUUAAGAUGCUCUCUGG UGGUUCUCCCAAGAAGAAGAGGAAAGUCUAA
18	Аминокислотная последовательность BE3	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLY EINWGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPN TRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLY HHADPRNRQGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNY SPSNEAHWPRYPHLWVRLYVLELYCIILGLPPCLNILRRK QPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWATGLKSGSETPGTSE SATPESDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKV LGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYT RRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADL RLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQT YNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPG EKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVN TEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYK EIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEE LLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQED FYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTR KSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEK VLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQ KKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGV EDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTL TLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWG

		RLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDD SLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQT VKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNS RERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYL QNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDN KVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKL ITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKH VAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKD FQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESE FVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRK VLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKK DWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVK ELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYS LFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLAS HYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRV ILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRI DLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVE EVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWA LVIQDSNGENKIKMLSGGSPKKKRKV
19	мРНК, кодирующая BC22	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU

		ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA
		GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG
		ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC
		ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG
		ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG
		CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACAGCGGAAGCGAAA
		CACCGGGAACAAGCGAAAGCGCAACACCGGAAAGCG
		ACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAA
		ACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACA
		AGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACA
		CAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAG
		CACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAA
		CAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAA
		GAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCU
		UCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCU
		UCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAG
		ACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACA
		UCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGA
		CAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCA
		CAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC
		UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGA
		UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCG
		ACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACC
		AGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAG
		UCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA
		AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGC
		CGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGA
		UCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGA
		GCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGC
		UGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACC
		UGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGU
		UCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGC
		UGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAA
		AGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACG
		ACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCAC

		UGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAA UCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAU ACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACA AGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAA CAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACC UGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCA UCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAA UCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGA AGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAU UCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAG GAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCG AAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCG UCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAA GAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAA AGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACU UCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACG UCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCG GAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCA AGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGG AAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCG UCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAA GCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCA AGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAG ACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGU UCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAG ACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAA GCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAG CGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAU CCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCA GAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCA CGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAU CAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGA CGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGA

		AAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGAC
		AACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA
		UGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGA
		AGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACA
		CAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG
		CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUG
		GACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC
		AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUC
		GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGA
		GGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC
		AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAAC
		GCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUG
		ACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGAC
		AAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACA
		AGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGAC
		AGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAG
		CUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGC
		AAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUC
		UACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA
		CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCA
		CUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUC
		GUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAG
		AUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCA
		ACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAAC
		UUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAA
		AUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAA
		ACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUC
		GCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUC
		AACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGA
		UUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC
		GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCG
		AAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCA
		UACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGA
		AAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUG
		GGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAG

		AACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGA AUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAAC GAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUG UACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAG AUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAG CACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAC AUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCA CCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC AGCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAA AAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGC AUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUC GGAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACA GCAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUG CUGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCA CUGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUC AAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCUAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCA UCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGA AGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGU UGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAA UUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUC AAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
20	Открытая рамка считывания	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC

	BC22	GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACAGCGGAAGCGAAACA CCGGGAACAAGCGAAAGCGCAACACCGGAAAGCGAC AAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACA GACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCA CUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACA AGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAG AAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUU CAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUU CCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGA CAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAU CGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGAC AAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCAC AGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACU GGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAU CGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGA CAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCA GCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGU CGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAA GAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCC

		GGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGA
		UCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGA
		GCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGC
		UGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACC
		UGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGU
		UCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGC
		UGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAA
		AGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACG
		ACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCAC
		UGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAA
		UCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAU
		ACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACA
		AGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAA
		CAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACC
		UGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCA
		UCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAA
		UCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGA
		AGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAU
		UCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAG
		GAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCG
		AAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCG
		UCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAA
		GAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAA
		AGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACU
		UCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACG
		UCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCG
		GAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCA
		AGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGG
		AAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCG
		UCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAA
		GCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCA
		AGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAG
		ACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGU
		UCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG
		ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG

		CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAG ACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAA GCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAG CGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAU CCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCA GAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCA CGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAU CAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGA CGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGA AAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGAC AACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA UGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGA AGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACA CAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUG GACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUC GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGA GGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAAC GCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUG ACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGAC AAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACA AGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGAC AGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAG CUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGC AAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUC UACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCA CUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUC GUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAG AUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCA ACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAAC UUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAA AUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAA

		ACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUC GCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUC AACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGA UUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCG AAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCA UACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGA AAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUG GGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAG AACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGA AUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAAC GAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUG UACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAG AUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAG CACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAC AUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCA CCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC AGCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAA AAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGC AUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUC GGAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACA GCAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUG CUGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCA CUGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUC AAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCUAA
21	Аминокислотная	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER

	последовательность BC22	LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSV GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE

		VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETGKQL VIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVM LLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSPKKKRK V
22	Не используется	
23	Открытая рамка считывания Cas9 с меткой Hibit	AUGGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGACAUCGGC ACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAG UACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGC AACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUAC ACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAG AUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGC AACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUAC CCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGAC UCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUG GCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUC CUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGAC GUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUAC AACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCC GGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUG UCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAG CUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAAC CUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUG CAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGAC CUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUC CUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUC

		ACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGG
		UACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAG
		GCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAG
		GAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCC
		GGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUC
		UACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGAC
		GGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAG
		GACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC
		UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC
		GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUC
		CUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUG
		ACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCC
		CGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAG
		UCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAG
		GUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUC
		GAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAAC
		GAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAG
		UACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAG
		UACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUG
		UCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUG
		UUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUG
		AAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGAC
		UCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAAC
		GCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUC
		AUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAAC
		GAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACC
		CUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUG
		AAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUG
		AAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGC
		CGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGAC
		AAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAG
		UCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUG
		AUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUC
		CAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUG
		CACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCA

		UCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGG ACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCG AGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGA CCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGA UGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCU CCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCC AGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGC AGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGG ACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACA UCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCG ACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGG GCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGA AGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACG CCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGA CCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACA AGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCC GGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGC UGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCA AGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCU ACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCC ACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCC UGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCG UGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGA UGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCA CCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACU UCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGA UCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGA CCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGA ACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCU UCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCG ACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCA AGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCU ACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCA

		AGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGG GCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGA ACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGU ACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGA UGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACG AGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGU ACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCC CCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGC AGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGA UCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACG CCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGC ACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCC CCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACC GGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACG CCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACG AGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACG GCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUCCG AGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCGGC UGUUCAAGAAGAUCUCCUGA
24	Аминокислотная последовательность для Cas9 с меткой HiBit	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKN RICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHP IFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYL ALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVK LNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPF LKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEE TITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI

		VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTF KEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRER MKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNG RDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLT RSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEI TLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKVSESATPESVSGWRLFKKIS*
25	мРНК, кодирующая UGI	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCUCCCGCAGUCGGCGU CCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUCGUUGCA GGCCUUAUUCGGAUCCGCCACCAUGGGACCGAAGAA GAAGAGAAAGGUCGGAGGAGGAAGCACAAACCUGUC GGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGU CAUCCAGGAAUCGAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGU CGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAUCGGACAU CCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAUCGACAGACGA AAACGUCAUGCUGCUGACAUCGGACGCACCGGAAUA CAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACUCGAACGG AGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGUGAUAGUCUAGAC AUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAU AAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAU

		CUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCC UGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCC UCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAA AGAACCUCGAGUCUAG
26	Открытая рамка считывания UGI	AUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGGAGGAGG AAGCACAAACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGGAAAC AGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAUCGAUCCUGAU GCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAA GCCGGAAUCGGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGA CGAAUCGACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAUC GGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAU CCAGGACUCGAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCU GUGA
27	Аминокислотная последовательность UGI	MTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDI LVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGEN KIKMLSGGSKRTADGSEFESPKKKRKVE
28	мРНК, кодирующая BC22 с 2x UGI	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCG GCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUU CAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUG CUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGU GAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCA GGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCA CGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUG GUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUG CGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACAC CCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUA CGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAU GCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGAC CUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGU GGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGG CCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCU GCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUC CGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG

		UCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGC ACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAG UACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGC AACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUAC ACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAG AUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGC AACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUAC CCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGAC UCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUG GCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUC CUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGAC GUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUAC AACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCC GGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUG UCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAG CUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAAC CUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUG CAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGAC CUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUC CUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUC ACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGG UACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAG GCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAG GAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCC GGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUC UACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGAC GGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAG GACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC

		GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUC CUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUG ACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCC CGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAG UCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAG GUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUC GAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAAC GAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAG UACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAG UACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUG UCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUG UUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUG AAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGAC UCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAAC GCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUC AUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAAC GAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACC CUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUG AAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUG AAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGC CGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGAC AAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAG UCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUG AUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUC CAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUG CACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCA UCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGG ACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCG AGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGA CCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGA UGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCU CCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCC AGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGC AGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGG ACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACA

		UCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCG
		ACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGG
		GCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGA
		AGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACG
		CCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGA
		CCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACA
		AGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCC
		GGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU
		CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGC
		UGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCA
		AGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCU
		ACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCC
		ACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCC
		UGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCG
		UGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGA
		UGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCA
		CCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACU
		UCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGA
		UCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGA
		CCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG
		CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGA
		ACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCU
		UCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCG
		ACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCA
		AGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCU
		ACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCA
		AGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGG
		GCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGA
		ACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG
		AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGU
		ACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGA
		UGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACG
		AGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGU
		ACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCC
		CCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGC

		AGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGA UCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACG CCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGC ACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCC CCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACC GGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACG CCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACG AGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACU CCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACC UGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGC UGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGG AGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCG ACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCG ACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCG AGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCA ACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCU CCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCCGACA UCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCC AGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGG AGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGG UGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACG UGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGC CCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGA ACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGA CCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGCCCAAGAAGAAGC GGAAGGUGUGAUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACAC CCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUA CACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAU UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCAC AUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAA AAACGGAAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUA UAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAA AAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAA AAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGU

		AAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAA AAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAA AAUCGAAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGA AAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAAGACAAAAAA AAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAA ACUGAAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUA G
29	Открытая рамка считывания BC22 с 2x UGI	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA UCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCC CCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAA GAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUC CGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGU GCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGA CCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCU GCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCG GAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUC CAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCA CCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAA GAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGU

		GGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAU CUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGA CAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGC CCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGA GGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAA GCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCU GUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGA CGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUC CCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGG CGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGC CCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAA CUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUC CAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCU GGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCU GGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUC CGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGC CCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGA GCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGU GCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUU CUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAU CGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUU CAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGA GGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGGACCUGCU GCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAUCCC CCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCU GCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGA CAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCG GAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAA CUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGA GACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGA CAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAU GACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGU GCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCAC CGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGAC CGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGA

		GCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGAC CAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGA CUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGA GAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCU GGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGA CAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAU CCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGA GGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUA CGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCU GAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUC CCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUC CGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGG CUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGA CGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGC CCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCACGAGCA CAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGAA GGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCU GGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAU CGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCA GAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCG GAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAU CCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCA GAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG CCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAA CCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCC CCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGACAACAA GGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGUC CGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAU GAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCU GAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGC CGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGG CUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAU CACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAU GAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCG GGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGU

		GUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU GCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGC CUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAA GAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGG CGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGC CAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAA GUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAA GACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAA GCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGA GAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGU GCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGU GAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAA GGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCU GAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUA CGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGU GCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAA GAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCAC CAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAU CGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCU GUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGC CUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGC CCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGC CUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGA CAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAA GCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGA GUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACCU GGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGA CAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCA CCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCC UUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGG UACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUG AUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGG AUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACUCCGGCGGC UCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCCGAC

		AUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUC CAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAG GAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUG GUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAAC GUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAG CCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAG AACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCGGCGGC UCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAG AAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCC AUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUC GGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACC GCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUG CUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCC CUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUC AAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGAC GGCUCCGAGUUCGAGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUG UGAUAG
30	Аминокислотная последовательность для BC22 с 2x UGI	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSV GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ

		SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSGGSGGSTNLSDIIEK ETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDES TDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGS GGSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNK PESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDS NGENKIKMLSGGSKRTADGSEFEPKKKRKV
31	мРНК, кодирующая белок BE4MAX	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGU UCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUCCUCCG AGACCGGCCCCGUGGCCGUGGACCCCACCCUGCGGC GGCGGAUCGAGCCCCACGAGUUCGAGGUGUUCUUCG ACCCCCGGGAGCUGCGGAAGGAGACCUGCCUGCUGU ACGAGAUCAACUGGGGCGGCCGGCACUCCAUCUGGC

		GGCACACCUCCCAGAACACCAACAAGCACGUGGAGG UGAACUUCAUCGAGAAGUUCACCACCGAGCGGUACU UCUGCCCCAACACCCGGUGCUCCAUCACCUGGUUCC UGUCCUGGUCCCCCUGCGGCGAGUGCUCCCGGGCCA UCACCGAGUUCCUGUCCCGGUACCCCCACGUGACCC UGUUCAUCUACAUCGCCCGGCUGUACCACCACGCCG ACCCCCGGAACCGGCAGGGCCUGCGGGACCUGAUCU CCUCCGGCGUGACCAUCCAGAUCAUGACCGAGCAGG AGUCCGGCUACUGCUGGCGGAACUUCGUGAACUACU CCCCCUCCAACGAGGCCCACUGGCCCCGGUACCCCCA CCUGUGGGUGCGGCUGUACGUGCUGGAGCUGUACUG CAUCAUCCUGGGCCUGCCCCCCUGCCUGAACAUCCU GCGGCGGAAGCAGCCCCAGCUGACCUUCUUCACCAU CGCCCUGCAGUCCUGCCACUACCAGCGGCUGCCCCCC CACAUCCUGUGGGCCACCGGCCUGAAGUCCGGCGGC UCCUCCGGCGGCUCCUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCA CCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCUCCGGCGGCUC CUCCGGCGGCUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCU GGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAU CACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAA GGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAA GAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGA GACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCG GCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUA CCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGU GGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUU CCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCC CAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCA CGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAA GCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCU GAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCG GGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGA CAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGU GCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAU CAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUC

		CGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCU GAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCU GUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGAC CCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGA CGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGA CGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCA GUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUC CGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAA CACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAU GAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGAC CCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGA GAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAA CGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCA GGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGA GAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCU GAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUU CGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGG CGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUU CUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGA GAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGG CCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAU GACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAA CUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCA GUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAA CCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCU GCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGAC CAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCC CGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGU GGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGU GAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGA GUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGA CCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCU GCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAA CGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCU GACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGA

		GGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGA CAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACAC CGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGG CAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGA CUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUU CAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAA GGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGG CGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGG CUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGU GAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCC GGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCC GGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACU CCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCA AGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCG UGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACC UGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGG ACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACG ACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGG ACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCG ACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCG AGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGG CAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAG UUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUG UCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAG CUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCC CAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGAC GAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUC ACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAG GACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAAC UACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUG GUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUG GAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUAC GACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAG AUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCC AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUG

		GCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAG
		ACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAG
		GGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCC
		AUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUG
		CAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCC
		AAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAG
		GACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCC
		CCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAG
		GUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUG
		AAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCC
		UCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCC
		AAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUC
		AAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAAC
		GGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUG
		CAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUAC
		GUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAG
		CUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAG
		CUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAG
		AUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUG
		AUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCC
		GCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAG
		CAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACC
		AACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGAC
		ACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAG
		GAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUC
		ACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAG
		CUGGGCGGCGACUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGC
		GGCUCCACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAG
		ACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUG
		AUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAAC
		AAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUAC
		GACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACC
		UCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUG
		AUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUG
		CUGUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACC

		AACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAG CAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCC GAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAG UCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCC ACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCC CCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGAC UCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGC GGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAG CCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGAUAGCUAGCACCA GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACA UAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCC AAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAG AAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAA UGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAA AAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAA AAAAACGAAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAC UCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAA AAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAA AAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAU GCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAA AAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAA AAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGU UAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAA AAAAAAAAUCUAG
32	Открытая рамка считывания для белка BE4MAX	AUGAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCC CCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUCCUCCGAGACCGGC CCCGUGGCCGUGGACCCCACCCUGCGGCGGCGGAUC GAGCCCCACGAGUUCGAGGUGUUCUUCGACCCCCGG GAGCUGCGGAAGGAGACCUGCCUGCUGUACGAGAUC AACUGGGGCGGCCGGCACUCCAUCUGGCGGCACACC UCCCAGAACACCAACAAGCACGUGGAGGUGAACUUC AUCGAGAAGUUCACCACCGAGCGGUACUUCUGCCCC AACACCCGGUGCUCCAUCACCUGGUUCCUGUCCUGG UCCCCCUGCGGCGAGUGCUCCCGGGCCAUCACCGAG UUCCUGUCCCGGUACCCCCACGUGACCCUGUUCAUC

		UACAUCGCCCGGCUGUACCACCACGCCGACCCCCGG
		AACCGGCAGGGCCUGCGGGACCUGAUCUCCUCCGGC
		GUGACCAUCCAGAUCAUGACCGAGCAGGAGUCCGGC
		UACUGCUGGCGGAACUUCGUGAACUACUCCCCCUCC
		AACGAGGCCCACUGGCCCCGGUACCCCCACCUGUGG
		GUGCGGCUGUACGUGCUGGAGCUGUACUGCAUCAUC
		CUGGGCCUGCCCCCCUGCCUGAACAUCCUGCGGCGG
		AAGCAGCCCCAGCUGACCUUCUUCACCAUCGCCCUG
		CAGUCCUGCCACUACCAGCGGCUGCCCCCCCACAUCC
		UGUGGGCCACCGGCCUGAAGUCCGGCGGCUCCUCCG
		GCGGCUCCUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGA
		GUCCGCCACCCCCGAGUCCUCCGGCGGCUCCUCCGGC
		GGCUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUC
		GGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGAC
		GAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUG
		GGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUG
		AUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCC
		GAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGG
		UACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAG
		GAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGAC
		UCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUG
		GAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUC
		GGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAG
		UACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUG
		GACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUAC
		CUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCAC
		UUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCC
		GACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACC
		UACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCC
		UCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGG
		CUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCC
		CAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGC
		AACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAAC
		UUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAG
		CUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUG

		GACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCC
		GACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCC
		AUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAG
		AUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAG
		CGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUG
		AAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUAC
		AAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUAC
		GCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAG
		UUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUG
		GACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGG
		GAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAAC
		GGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUG
		CACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCC
		UUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUC
		CUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUG
		GCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGG
		AAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAG
		GAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUC
		AUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCC
		AACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUAC
		GAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUG
		AAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUC
		CUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUG
		CUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAG
		CUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUC
		GACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUC
		AACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAG
		AUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAG
		AACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUG
		ACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGG
		CUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUG
		AUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGG
		GGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGG
		GACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUG
		AAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAG

		CUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGAC
		AUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCC
		CUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCC
		GCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUG
		GUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAG
		CCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAAC
		CAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAG
		CGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUG
		GGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAAC
		ACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUAC
		CUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAG
		CUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGAC
		CACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCC
		AUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAAC
		CGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUG
		GUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUG
		AACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAAC
		CUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUG
		GACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAG
		ACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUG
		GACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGAC
		AAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAG
		UCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAG
		UUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCAC
		GCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACC
		GCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAG
		UUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGG
		AAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAG
		GCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUG
		AACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGC
		GAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGC
		GAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGAC
		UUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAG
		GUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGC
		GGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAAC

		UCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGAC CCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUG GCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAG GGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUG CUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAG AAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUAC AAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCC AAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAG CGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGC AACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUC CUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGC UCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUG GAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAG CAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCC GACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAG AACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGC GCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUC GACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUG GACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUG UACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGC GACUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACC AACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAG CAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCC GAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAG UCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCC ACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCC CCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGAC UCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGC GGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCC GACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUG AUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUG GAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUC CUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAG AACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUAC

		AAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGC GAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAG CGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGCCCAAGAAG AAGCGGAAGGUGUGAUAG
33	Аминокислотная последовательность белка BE4MAX	MKRTADGSEFESPKKKRKVSSETGPVAVDPTLRRRIEPH EFEVFFDPRELRKETCLLYEINWGGRHSIWRHTSQNTNK HVEVNFIEKFTTERYFCPNTRCSITWFLSWSPCGECSRAI TEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHADPRNRQGLRDLISSGVTI QIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRYPHLWVRLY VLELYCIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRLP PHILWATGLKSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSG GSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKN RICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHP IFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYL ALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVK LNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPF LKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEE TITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTF KEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRER MKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNG RDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLT RSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI

		LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEI TLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQL GGDSGGSGGSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEE VEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKP WALVIQDSNGENKIKMLSGGSGGSGGSTNLSDIIEKETG KQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDE NVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSKRT ADGSEFEPKKKRKV**
34	Последовательность мРНК, кодирующая UGI	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGA AGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCA UCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCG GCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCG CCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGC UGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCC UGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCA AGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACG GCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGG UGGAGUGAUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCG AAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACAC UUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCG UAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUU CUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAA CGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAA AAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAA AAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAG

		AUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAA AAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAA AAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAU CGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAA AAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAA AAAUAGAAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAAACU GAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
35	Открытая рамка считывания UGI	AUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACC GGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUG CUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAG CCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGAC GAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCC GACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUC CAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUG UCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAG UUCGAGUCCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUGA
36	Аминокислотная последовательность рекомбинантного Cas9-NLS	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKN RICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHP IFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYL ALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVK LNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPF LKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEE TITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTF KEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV

		VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRER MKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNG RDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLT RSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEI TLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKV
37	Не используется	НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
38	Не используется	НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
39	Не используется	НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
40	Аминокислотная последовательность дезаминазы H. sapiens APOBEC3A (A3A) см. ТАБЛИЦУ 58, BC22	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGN
41	Аминокислотная последовательность R. norvegicus Apobec1 См. ТАБЛИЦУ 58, BC27	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLY EINWGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPN TRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLY HHADPRNRQGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNY SPSNEAHWPRYPHLWVRLYVLELYCIILGLPPCLNILRRK QPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWATGLK
42	Иллюстративная	ACTAATCTGTCAGATATTATTGAAAAGGAGACCGGTA

	кодирующая последовательность UGI (SEQ ID NO: 43)	AGCAACTGGTTATCCAGGAATCCATCCTCATGCTCCCAGAGGAGGTGGAAGAAGTCATTGGGAACAAGCCGGAAAGCGATATACTCGTGCACACCGCCTACGACGAGAGCACCGACGAGAATGTCATGCTTCTGACTAGCGACGCCCCTGAATACAAGCCTTGGGCTCTGGTCATACAGGATAGCAACGGTGAGAACAAGATTAAGATGCTC
43	Иллюстративный UGI	TNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKML
44	Иллюстративная кодирующая последовательность XTEN SEQ ID NO. 46	AGCGGCAGCGAGACTCCGGGCACCTCAGAGTCCGCCACACCCGAAAGT
45	Иллюстративная кодирующая последовательность XTEN SEQ ID NO. 46	AGCGGAAGCGAAACACCGGGAACAAGCGAAAGCGCAACACCGGAAAGC
46	Иллюстративный XTEN	SGSETPGTSESATPES
47	Иллюстративный XTEN	SGSETPGTSESA
48	Иллюстративный XTEN	SGSETPGTSESATPEGGSGGS
49	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKEAAAK
50	аминокислотная последовательность иллюстративного	EAAAKGGGGSGGGGS

	линкера	
51	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKEAAAK
52	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
53	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
54	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
55	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
56	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
57	аминокислотная последовательность	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK

	иллюстративного линкера	
58	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
59	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
60	Нуклеотидная последовательность иллюстративного линкера SSGS	TCTGGTGGTTCT
61	Аминокислотная последовательность иллюстративного линкера SGGS	SGGS
62	Нуклеотидная последовательность для NLS SV40	CCCAAGAAGAAGAGGAAAGTC
63	Аминокислотная последовательность NLS SV40	PKKKRKV
64	pCl-Neo	TCAATATTGGCCATTAGCCATATTATTCATTGGTTATA TAGCATAAATCAATATTGGCTATTGGCCATTGCATAC GTTGTATCTATATCATAATATGTACATTTATATTGGCT CATGTCCAATATGACCGCCATGTTGGCATTGATTATTG ACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGT

		TCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTA CGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATA GTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGG TGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACA TCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACG TCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCA GTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACA TCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGG TTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTG ACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTC AATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT TTCCAAAATGTCGTAACAACTGCGATCGCCCGCCCCG TTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGG TCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGAT CACTAGAAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAA TTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTC GAACTTAAGCTGCAGTGACTCTCTTAAGGTAGCCTTG CAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATC AAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAA CTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCT GATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCC TTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAG CTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAG GCTAGCCTCGAGAATTCACGCGTGGTACCTCTAGAGT CGACCCGGGCGGCCGCTTCCCTTTAGTGAGGGTTAAT GCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTT GGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGC TTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTA ACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACA ATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATG TGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAAT GTGGTAAAATCCGATAAGGATCGATCCGGGCTGGCGT AATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAAC AGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGACGCGCCCTGT

		AGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGC GCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCC CGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTT CGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTC CCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGA CCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGT GGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGAC GTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCC AAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCT TTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTG GTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCG AATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTCCTGATG CGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACA CCGCATACGCGGATCTGCGCAGCACCATGGCCTGAAA TAACCTCTGAAAGAGGAACTTGGTTAGGTACCTTCTG AGGCGGAAAGAACCAGCTGTGGAATGTGTGTCAGTTA GGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAA GTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAG GTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGT ATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAG TCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCG CCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAAT TTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCT CTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGG AGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTGATTCTTCTGACA CAACAGTCTCGAACTTAAGGCTAGAGCCACCATGATT GAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTT GGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACA GACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGT CAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGA CCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGACGAGGCA GCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTT GCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAG GGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGAT CTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATC

		CATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTT GATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAAC ATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGG TCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAG GGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGG CGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCA TGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAAT GGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGG TGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACC CGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTG ACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGAT TCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTT CTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGACC AAGCGACGCCCAACCTGCCATCACGATGGCCGCAATA AAATATCTTTATTTTCATTACATCTGTGTGTTGGTTTTT TGTGTGAATCGATAGCGATAAGGATCCGCGTATGGTG CACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAA GCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCC CTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGAC AAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAG GTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAG GGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCAT GATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTC GGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTC TAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAAT AACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAA GAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTC CCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACC CAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATC AGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCT CAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAA GAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCT ATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAA GAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATG ACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCT

		TACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCT GCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTAC TTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGC TTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTG ATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAA CGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCA ACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTA CTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGA GGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCC CTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGC CGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTG GGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCT ACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAA ATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAA GCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATAC TTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGG ATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAA AATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAG ACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCC TTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAA AACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCA AGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCA GCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTA GCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCA CCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGT GGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGG TTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGC GGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAG CTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTA CAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAG GGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGG TCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGG GAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGC CACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTC AGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGC

		GGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGC TCACATGGCTCGACAGATCT
65	Скрининговая плазмида - инвариантная последовательность	GATAAGAAGTACTCAATCGGGCTGGATATCGGAACTA ATTCCGTGGGTTGGGCAGTGATCACGGATGAATACAA AGTGCCGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGGAACACC GATAGACACAGCATCAAGAAAAATCTCATCGGAGCCC TGCTGTTTGACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCG GCTCAAACGTACCGCGAGGCGACGCTACACCCGGCGG AAGAATCGCATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTTTCGA ACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACCG CCTGGAAGAATCTTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAG CATGAACGGCATCCTATCTTTGGAAACATCGTCGACG AAGTGGCGTACCACGAAAAGTACCCGACCATCTACCA TCTGCGGAAGAAGTTGGTTGACTCAACTGACAAGGCC GACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCGCCCATATGAT CAAATTCCGCGGACACTTCCTGATCGAAGGCGATCTG AACCCTGATAACTCCGACGTGGATAAGCTTTTCATTCA ACTGGTGCAGACCTACAACCAACTGTTCGAAGAAAAC CCAATCAATGCTAGCGGCGTCGATGCCAAGGCCATCC TGTCCGCCCGGCTGTCGAAGTCGCGGCGCCTCGAAAA CCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAGAAAAAGAACGG ACTTTTCGGCAACTTGATCGCTCTCTCACTGGGACTCA CTCCCAATTTCAAGTCCAATTTTGACCTGGCCGAGGAC GCGAAGCTGCAACTCTCAAAGGACACCTACGACGACG ACTTGGACAATTTGCTGGCACAAATTGGCGATCAGTA CGCGGATCTGTTCCTTGCCGCTAAGAACCTTTCGGACG CAATCTTGCTGTCCGATATCCTGCGCGTGAACACCGA AATAACCAAAGCGCCGCTTAGCGCCTCGATGATTAAG CGGTACGACGAGCATCACCAGGATCTCACGCTGCTCA AAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAGTACAA GGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAATGGGTACGCA GGGTACATCGATGGAGGCGCTAGCCAGGAAGAGTTCT ATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAAAGATGGACGG AACCGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGA TCTGCTCCGGAAACAGAGAACCTTTGACAACGGATCC

		ATTCCCCACCAGATCCATCTGGGTGAGCTGCACGCCA TCTTGCGGCGCCAGGAGGACTTTTACCCATTCCTCAAG GACAACCGGGAAAAGATCGAGAAAATTCTGACGTTCC GCATCCCGTATTACGTGGGCCCACTGGCGCGCGGCAA TTCGCGCTTCGCGTGGATGACTAGAAAATCAGAGGAA ACCATCACTCCTTGGAATTTCGAGGAAGTTGTGGATA AGGGAGCTTCGGCACAAAGCTTCATCGAACGAATGAC CAACTTCGACAAGAATCTCCCAAACGAGAAGGTGCTT CCTAAGCACAGCCTCCTTTACGAATACTTCACTGTCTA CAACGAACTGACTAAAGTGAAATACGTTACTGAAGGA ATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGTCCGGAGAACAGAAGA AAGCAATTGTCGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAA GGTGACCGTCAAGCAGCTTAAAGAGGACTACTTCAAG AAGATCGAGTGTTTCGACTCAGTGGAAATCAGCGGGG TGGAGGACAGATTCAACGCTTCGCTGGGAACCTATCA TGATCTCCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTT GACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAAGATATC GTCCTGACCTTGACCCTTTTCGAGGATCGCGAGATGAT CGAGGAGAGGCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGAC GATAAGGTCATGAAACAACTCAAGCGCCGCCGGTACA CTGGTTGGGGCCGCCTCTCCCGCAAGCTGATCAACGG TATTCGCGATAAACAGAGCGGTAAAACTATCCTGGAT TTCCTCAAATCGGATGGCTTCGCTAATCGTAACTTCAT GCAATTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAGGAG GACATCCAAAAAGCACAAGTGTCCGGACAGGGAGAC TCACTCCATGAACACATCGCGAATCTGGCCGGTTCGC CGGCGATTAAGAAGGGAATTCTGCAAACTGTGAAGGT GGTCGACGAGCTGGTGAAGGTCATGGGACGGCACAA ACCGGAGAATATCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAAC CAGACTACCCAGAAGGGCCAGAAAAACTCCCGCGAA AGGATGAAGCGGATCGAAGAAGGAATCAAGGAGCTG GGCAGCCAGATCCTGAAAGAGCACCCGGTGGAAAAC ACGCAGCTGCAGAACGAGAAGCTCTACCTGTACTATT TGCAAAATGGACGGGACATGTACGTGGACCAAGAGCT GGACATCAATCGGTTGTCTGATTACGACGTGGACCAC

		ATCGTTCCACAGTCCTTTCTGAAGGATGACTCGATCGA TAACAAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAGAACAGAGG GAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAGGTCGTGAAG AAGATGAAGAATTACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGA AGCTGATTACCCAGAGAAAGTTTGACAATCTCACTAA AGCCGAGCGCGGCGGACTCTCAGAGCTGGATAAGGCT GGATTCATCAAACGGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAGA TTACCAAGCACGTGGCGCAGATCTTGGACTCCCGCAT GAACACTAAATACGACGAGAACGATAAGCTCATCCGG GAAGTGAAGGTGATTACCCTGAAAAGCAAACTTGTGT CGGACTTTCGGAAGGACTTTCAGTTTTACAAAGTGAG AGAAATCAACAACTACCATCACGCGCATGACGCATAC CTCAACGCTGTGGTCGGTACCGCCCTGATCAAAAAGT ACCCTAAACTTGAATCGGAGTTTGTGTACGGAGACTA CAAGGTCTACGACGTGAGGAAGATGATAGCCAAGTCC GAACAGGAAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACTTCT TTTACTCAAACATCATGAACTTTTTCAAGACTGAAATT ACGCTGGCCAATGGAGAAATCAGGAAGAGGCCACTG ATCGAAACTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTGG GACAAGGGCAGGGACTTCGCAACTGTTCGCAAAGTGC TCTCTATGCCGCAAGTCAATATTGTGAAGAAAACCGA AGTGCAAACCGGCGGATTTTCAAAGGAATCGATCCTC CCAAAGAGAAATAGCGACAAGCTCATTGCACGCAAG AAAGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGAT TCGCCGACTGTCGCATACTCCGTCCTCGTGGTGGCCAA GGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCTCAAATCCGT CAAAGAGCTGCTGGGGATTACCATCATGGAACGATCC TCGTTCGAGAAGAACCCGATTGATTTCCTCGAGGCGA AGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGGATCTGATCATCA AACTCCCCAAGTACTCACTGTTCGAACTGGAAAATGG TCGGAAGCGCATGCTGGCTTCGGCCGGAGAACTCCAA AAAGGAAATGAGCTGGCCTTGCCTAGCAAGTACGTCA ACTTCCTCTATCTTGCTTCGCACTACGAAAAACTCAAA GGGTCACCGGAAGATAACGAACAGAAGCAGCTTTTCG TGGAGCAGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCATCGA

		ACAAATCTCCGAGTTTTCAAAGCGCGTGATCCTCGCC GACGCCAACCTCGACAAAGTCCTGTCGGCCTACAATA AGCATAGAGATAAGCCGATCAGAGAACAGGCCGAGA ACATTATCCACTTGTTCACCCTGACTAACCTGGGAGCC CCAGCCGCCTTCAAGTACTTCGATACTACTATCGATCG CAAAAGATACACGTCCACCAAGGAAGTTCTGGACGCG ACCCTGATCCACCAAAGCATCACTGGACTCTACGAAA CTAGGATCGATCTGTCGCAGCTGGGTGGCGATTCTGG TGGTTCTACTAATCTGTCAGATATTATTGAAAAGGAG ACCGGTAAGCAACTGGTTATCCAGGAATCCATCCTCA TGCTCCCAGAGGAGGTGGAAGAAGTCATTGGGAACA AGCCGGAAAGCGATATACTCGTGCACACCGCCTACGA CGAGAGCACCGACGAGAATGTCATGCTTCTGACTAGC GACGCCCCTGAATACAAGCCTTGGGCTCTGGTCATAC AGGATAGCAACGGTGAGAACAAGATTAAGATGCTCTC TGGTGGTTCTCCCAAGAAGAAGAGGAAAGTCTAATAG
66	pUC19	GCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGG AGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACC GCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCA ATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGT GGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAA TTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTT AATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCAT CGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCA GCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATC CCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGT CCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGT TATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTT ACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGG TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATG CGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGG ATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCT CATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCA AGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAAC CCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACT

		TTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGC AAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGA AATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATT GAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATA CATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGG GTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACG TCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAA AAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGT TTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGC TCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGC CGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGG TGTTGGCGGGTGTCGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCA TCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATGCGGT GTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACC GCATCAGGCGCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTG TTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTA CGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGA TTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGAC GTTGTAAAACGACGGCCAGTGAATTCGAGCTCGGTAC CCGGGGATCCTCTAGAGTCGACCTGCAGGCATGCAAG CTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAA ATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGC CGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGA GTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCC CGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATT AATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGC GTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCG CTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAG CTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATC AGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGG CCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTT GCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGC ATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAA ACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCC TGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC

		CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGA AGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCT CAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGT GTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCT TATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAG ACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAC AGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAG AGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAG AAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCA GTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCG GCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTT TGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCT CAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGC TCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTC ATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTT AAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATA TATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAAT CAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTT CATCCATAGTT
67	Промотор U6	TTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACAA GGCTGTTAGAGAGATAATTGGAATTAATTTGACTGTA AACACAAAGATATTAGTACAAAATACGTGACGTAGAA AGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAATTA TGTTTTAAAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTG AAAGTATTTCGATTTCTTGGCTTTATATATCTTGTGGA AAGGACG
68	Промотор CMV	ATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCA TATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATG GCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATT GACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCA ATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATT TACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTA TCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTGACGTCAATGAC GGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA CCTTACGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTA

		TTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCA GTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGG GGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGA GTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAA ATGTCGTAACAACTGCGATCGCCCGCCCCGTTGACGC AAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATAT AAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATC
69	3’ UTR из гена альбумина человека	CAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAA UAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCA UCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACC CUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGC CUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAA AGAA
70	Аминокислотная последовательность никазы Cas9 (D10A) с 1x NLS в качестве C-концевых 7 аминокислот	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKN RICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHP IFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYL ALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVK LNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPF LKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEE TITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTF KEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRER MKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNG RDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLT

		RSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEI TLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQL GGDGGGSPKKKRKV
71	ORF мРНК никазы Cas9 (D10A), кодирующая SEQ ID NO: 70, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, как указано в таблице 3, со старт- и стоп-кодонами	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGA ACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAA UACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGA AACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUAC ACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAA AUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGC UUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAA GAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGA AACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUAC CCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGAC AGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUC CUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGAC GUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUAC AACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGC GGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUG AGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAG CUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAAC CUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUC

		AAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUG CAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGAC CUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGA UACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAG GCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAG GAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCA GGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUC UACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGAC GGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAA GACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGA AGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAC GCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUC CUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUG ACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAA GAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGA AGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAA CGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGA AUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAA GUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCU GAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCU GAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGA CAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAA CGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAU CAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAA CGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGAC ACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGAC UGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCA UGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGG GGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA

		GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUG AAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAG CUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGAC AUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGC CUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCG GCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUC GUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAG CCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAA AGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACU GGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAA CACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUA CCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGA CCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAG CAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAA CAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGU CGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCU GAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAA CCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACU GGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCU GGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGA CAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAA GAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCA GUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCA CGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAAC AGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGA AUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAG AAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAA AGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACG GAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGA GACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCG

		CAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGA AACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGG GACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACA GUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAA AAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGA ACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUU CGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGG AUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCU GCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAG AAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAA GGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAA CUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAA GGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUU CGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAU CGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCU GGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUA CAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGC AGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAAC AAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGU CCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGG ACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGG AGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUCUAG
72	Кодирующая последовательность мРНК никазы Cas9 (D10A) с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, перечисленных в	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUAC AAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAAC ACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGA GCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCA ACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACA AGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUC UUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUC UUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAA GACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAAC

	таблице 3 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)	AUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCG ACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGC ACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCA CUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUG AUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUC GACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAAC CAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGA GUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGC AAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUG CCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUG AUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAG AGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAG CUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAAC CUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUG UUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUG CUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCA CUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAA AUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGA UACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUAC AAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGA ACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGAC CUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGC AUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCA AUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUG AAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACA UUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGA GGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAA AGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAA AAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUAC UUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUAC GUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGC

		GGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUC AAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAG GAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGC GUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCA AGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC AAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAA GACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAA GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAA GCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAA GACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACA AGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGA GCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGA UCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCC AGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGC ACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAA UCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCG ACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGA CAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA UGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGA AGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACA CAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUG GACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUC GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGA GGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAAC GCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUG ACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGAC AAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACA AGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGAC AGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAG CUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGC

		AAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUC UACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCA CUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUC GUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAG AUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCA ACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAAC UUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAA AUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAA ACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUC GCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUC AACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGA UUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCG AAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCA UACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGA AAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUG GGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAG AACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGA AUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAAC GAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUG UACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAG AUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAG CACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAC AUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCA CCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC

73	Аминокислотная последовательность никазы Cas9 (без NLS)	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKN RICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHP IFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYL ALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVK LNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPF LKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEE TITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTF KEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRER MKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNG RDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLT RSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEI TLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQL

		GGD
74	ORF мРНК никазы Cas9, кодирующая SEQ ID NO: 73, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, как указано в таблице 3, со старт- и стоп-кодонами	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGA ACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAA UACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGA AACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUAC ACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAA AUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGC UUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAA GAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGA AACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUAC CCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGAC AGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUC CUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGAC GUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUAC AACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGC GGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUG AGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAG CUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAAC CUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUC AAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUG CAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGAC CUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGA UACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAG GCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAG GAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCA GGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUC UACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGAC GGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAA GACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGA

		AGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAC
		GCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUC
		CUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUG
		ACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA
		AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAA
		GAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGA
		AGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU
		CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAA
		CGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGA
		AUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAA
		GUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCU
		GAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU
		GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCU
		GAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGA
		CAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAA
		CGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAU
		CAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAA
		CGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGAC
		ACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGAC
		UGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCA
		UGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGG
		GGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA
		GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUG
		AAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAG
		CUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGAC
		AUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGC
		CUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCG
		GCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUC
		GUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAG
		CCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC
		CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAA
		AGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACU
		GGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAA
		CACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUA
		CCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA

		ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGA CCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAG CAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAA CAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGU CGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCU GAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAA CCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACU GGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCU GGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGA CAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAA GAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCA GUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCA CGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAAC AGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGA AUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAG AAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAA AGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACG GAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGA GACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCG CAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGA AACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGG GACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACA GUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAA AAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGA ACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUU CGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGG AUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCU GCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAG AAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAA GGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAA CUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAA

		GGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUU CGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAU CGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCU GGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUA CAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGC AGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAAC AAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGU CCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGG ACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGG AGGAGACUAG
75	Кодирующая никазу Cas9 последовательность, кодирующая SEQ ID NO: 73, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, перечисленных в таблице 3 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUAC AAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAAC ACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGA GCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCA ACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACA AGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUC UUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUC UUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAA GACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAAC AUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCG ACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGC ACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCA CUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUG AUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUC GACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAAC CAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGA GUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGC AAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUG CCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUG AUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAG AGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAG CUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAAC CUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUG

		UUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUG
		CUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA
		AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC
		GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCA
		CUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAA
		AUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGA
		UACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUAC
		AAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGA
		ACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGAC
		CUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGC
		AUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCA
		AUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUG
		AAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACA
		UUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGA
		GGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC
		GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC
		GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAA
		AGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAA
		AAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUAC
		UUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUAC
		GUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGC
		GGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUC
		AAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAG
		GAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGC
		GUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCA
		AGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC
		AAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAA
		GACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG
		UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAA
		GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAA
		GCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAA
		GACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACA
		AGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGA
		GCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGA
		UCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCC

		AGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGC ACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAA UCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCG ACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGA CAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA UGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGA AGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACA CAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUG GACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUC GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGA GGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAAC GCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUG ACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGAC AAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACA AGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGAC AGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAG CUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGC AAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUC UACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCA CUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUC GUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAG AUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCA ACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAAC UUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAA AUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAA ACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUC GCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUC AACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGA UUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCG

		AAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCA UACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGA AAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUG GGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAG AACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGA AUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAAC GAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUG UACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAG AUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAG CACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAC AUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCA CCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC
76	Аминокислотная последовательность Cas9 с двумя сигналами ядерной локализации в качестве С-концевых аминокислот	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEE NPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLF GNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDN LLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPL SASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNR EDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKD NREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSL LYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDL LFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNAS

		LGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDI QKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDEL VKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIE EGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMY VDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDK NRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDN LTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSR MNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVRE INNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKV YDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLAN GEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVN IVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYG GFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMER SSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSP EDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDK VLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDT TIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDG SGSPKKKRKVDGSPKKKRKVDSG
77	ORF мРНК никазы Cas9, кодирующая SEQ ID NO: 76, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, как указано в таблице 3, со старт- и стоп-кодонами	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGA ACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAA UACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGA AACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUC GGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUAC ACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAA AUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGC UUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAA GAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGA AACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUAC CCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGAC AGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUG GCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUC

		CUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGAC
		GUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUAC
		AACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGC
		GGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUG
		AGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAG
		CUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAAC
		CUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUC
		AAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUG
		CAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGAC
		AACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGAC
		CUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC
		CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC
		ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGA
		UACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAG
		GCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAG
		GAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCA
		GGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUC
		UACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGAC
		GGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAA
		GACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGA
		AGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCAC
		GCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUC
		CUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUG
		ACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA
		AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAA
		GAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGA
		AGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU
		CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAA
		CGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGA
		AUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAA
		GUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCU
		GAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU
		GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCU
		GAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGA
		CAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAA

		CGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAU CAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAA CGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGAC ACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGAC UGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCA UGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGG GGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUG AAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAG CUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGAC AUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGC CUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCG GCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUC GUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAG CCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAA AGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACU GGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAA CACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUA CCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGA CCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAG CAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAA CAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGU CGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCU GAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAA CCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACU GGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCU GGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGA CAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAA GAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCA GUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCA CGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAAC AGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGA

		AUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAG AAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAA AGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACG GAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGA GACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCG CAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGA AACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGG GACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACA GUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAA AAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGA ACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUU CGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGG AUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCU GCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAG AAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAA GGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAA CUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAA GGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUU CGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAU CGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCU GGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUA CAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGC AGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAAC AAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGU CCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGG ACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGG AGGAGACGGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCG ACAGCGGAUAG

78	Кодирующая никазу Cas9 последовательность, кодирующая SEQ ID NO: 76, с использованием кодонов с минимальным содержанием уридина, перечисленных в таблице 3 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUAC AAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAAC ACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGA GCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCA ACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACA AGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUC UUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUC UUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAA GACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAAC AUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCG ACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGC ACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCA CUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUG AUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUC GACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAAC CAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGA GUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGC AAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUG CCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUG AUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAG AGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAG CUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAAC CUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUG UUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUG CUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCA CUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAA AUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGA UACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUAC AAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGA ACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGAC CUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGC AUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCA

		AUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUG
		AAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACA
		UUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGA
		GGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC
		GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC
		GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAA
		AGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAA
		AAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUAC
		UUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUAC
		GUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGC
		GGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUC
		AAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAG
		GAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGC
		GUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCA
		AGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUC
		AAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAA
		GACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG
		UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAA
		GACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAA
		GCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAA
		GACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACA
		AGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGA
		GCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGA
		UCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCC
		AGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGC
		ACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAA
		UCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCG
		ACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG
		AAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGA
		CAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA
		UGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGA
		AGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACA
		CAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG
		CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUG
		GACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC

		AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUC GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGA GGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAAC GCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUG ACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGAC AAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACA AGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGAC AGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAG CUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGC AAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUC UACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCA CUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUC GUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAG AUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCA ACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAAC UUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAA AUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAA ACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUC GCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUC AACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGA UUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCG AAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCA UACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGA AAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUG GGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAG AACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGA AUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAAC GAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUG UACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA

		CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAG AUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAG CACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAC AUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCA CCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGAC GGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACAGCGGA
79	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCA CCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTA CAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAAC ACCGACCGGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCG CCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCAC CCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGG CGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCT CCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCA CCGGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAG AAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGG ACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTA CCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCCACCGACAAG GCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACA TGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTC ATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGC CATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAG AACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGG GCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGC CGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTAC GACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCG ACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCT

		GTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCGGGTG AACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCA TGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGAC CCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAG AAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACG GCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGA GGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAG ATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACC GGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACA ACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCC TTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATC CTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAG TCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGG TGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGA GCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACT TCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGT GACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGC GAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGA CCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGG ACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGA GATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTG GGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACA AGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCT GGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGAC CGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCC CACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAA GCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAG ACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCT GACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCC GGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACC

		TGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCA GACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGAT GGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGAT GGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAA GAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGG CATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCAC CCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGT ACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTAC GACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGG ACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGA CAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAG GAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAG CTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCG ACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGA GCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTG GAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCC TGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAA GTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACG CCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGC CCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTC GTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGA TGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCT TCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCG GAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGG CGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACC GTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCG TGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAA GGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTG ATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCT GGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAA

		GCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACT TCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGG ACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGA GCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCC GGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTAC GAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAG AAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCG GGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTG TCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGG AGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGAC ACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCAC CGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTG GGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGTGTGA
80	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами и без NLS	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCA CCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTA CAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAAC ACCGACCGGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCG CCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCAC CCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGG CGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCT CCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCA CCGGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAG AAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGG ACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTA CCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCCACCGACAAG GCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACA TGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTC ATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG

		AGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGC CATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAG AACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGG GCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGC CGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTAC GACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCG ACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCT GTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCGGGTG AACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCA TGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGAC CCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAG AAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACG GCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGA GGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAG ATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACC GGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACA ACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCC TTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATC CTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAG TCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGG TGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGA GCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACT TCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGT GACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGC GAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGA CCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGG ACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGA GATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTG GGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACA AGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCT GGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGAC

		CGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCC CACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAA GCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAG ACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCT GACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCC GGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCA GACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGAT GGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGAT GGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAA GAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGG CATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCAC CCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGT ACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTAC GACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGG ACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGA CAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAG GAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAG CTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCG ACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGA GCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTG GAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCC TGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAA GTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACG CCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGC CCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTC GTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGA TGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCT TCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCG

		GAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGG CGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACC GTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCG TGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAA GGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTG ATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCT GGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAA GCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACT TCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGG ACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGA GCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCC GGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTAC GAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAG AAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCG GGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTG TCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGG AGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGAC ACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCAC CGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTG GGCGGCGACTGA
81	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4, с двумя C-концевыми последовательно	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCA CCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTA CAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAAC ACCGACCGGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCG CCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCAC CCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGG CGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCT CCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCA CCGGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAG

	стями NLS и старт- и стоп-кодонами	AAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGG ACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTA CCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCCACCGACAAG GCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACA TGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTC ATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGC CATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAG AACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGG GCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGC CGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTAC GACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCG ACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCT GTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCGGGTG AACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCA TGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGAC CCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAG AAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACG GCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGA GGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAG ATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACC GGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACA ACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCC TTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATC CTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAG TCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGG TGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGA GCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACT TCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGT GACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGC

		GAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGA CCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGG ACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGA GATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTG GGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACA AGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCT GGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGAC CGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCC CACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAA GCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAG ACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCT GACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCC GGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCA GACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGAT GGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGAT GGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAA GAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGG CATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCAC CCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGT ACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTAC GACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGG ACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGA CAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAG GAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAG CTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCG ACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGA GCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTG GAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCC TGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAA GTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG

		TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACG CCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGC CCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTC GTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGA TGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCT TCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCG GAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGG CGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACC GTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCG TGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAA GGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTG ATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCT GGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAA GCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACT TCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGG ACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGA GCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCC GGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTAC GAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAG AAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCG GGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTG TCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGG AGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGAC ACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCAC CGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTG GGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTG GACTCCGGCTGA

82	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCA CCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTA CAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAAC ACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGC GCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCA CCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCG GCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTC AGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCC ACCGGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACA AGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGT GGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATC TACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACA AGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCA CATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGC GACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGT TCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGA GGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAA GGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGG CTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGA AGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCT GGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTG GCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACC TACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAA CCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGG GTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCA GCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCT GACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCC GAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGA ACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCA GGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAG AAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTG AACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGA GCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTAC

		CCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAG ATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCT GGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGG AGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCAT CGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAAC GAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGT ACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTA CGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGC GGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCA AGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGT GGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAG CCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAG GACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGAC ATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCT ACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCT GAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAG CCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAG CGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGC TTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACG ACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCA GGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACAT CGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGC ATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGA AGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGAT CGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGG CCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGA GGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAA GGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGA GAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGA GCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTT CCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACC

		CGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTG CCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTAC TGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGC GGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCG GCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTG GCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACG ACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGA TCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAA GGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAAC TACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGG TGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGA GAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATC GGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACA TCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAA CGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAAC GGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGG GACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGA CCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTG GCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGG GCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGC TGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGT ACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTAC CTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCG AGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGC ACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAG CGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAAC

		CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGG ACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCA CCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTA CACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCG ACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
83	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4, с двумя C-концевыми последовательностями NLS и старт- и стоп-кодонами	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCA CCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTA CAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAAC ACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGC GCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCA CCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCG GCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTC AGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCC ACCGGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACA AGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGT GGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATC TACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACA AGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCA CATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGC GACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGT TCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGA GGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAA GGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGG CTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGA AGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCT GGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTG GCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACC TACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAA CCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGG GTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCA GCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCT

		GACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCC GAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGA ACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCA GGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAG AAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTG AACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGA GCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTAC CCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAG ATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCT GGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGG AGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCAT CGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAAC GAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGT ACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTA CGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGC GGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCA AGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGT GGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAG CCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAG GACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGAC ATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCT ACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCT GAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAG CCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAG CGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGC TTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACG ACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCA GGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACAT CGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGC ATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGA AGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGAT

		CGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGG CCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGA GGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAA GGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGA GAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGA GCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTT CCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACC CGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTG CCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTAC TGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGC GGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCG GCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTG GCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACG ACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGA TCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAA GGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAAC TACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGG TGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGA GAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATC GGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACA TCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAA CGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAAC GGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGG GACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGA CCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTG GCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGG GCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGC TGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG

		GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGT ACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTAC CTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCG AGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGC ACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAG CGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAAC CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGG ACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCA CCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTA CACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCG ACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCAGCGGCAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCAGCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGACAGCGGCTGA
84	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4, со старт- и стоп-кодонами и без NLS	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCA CCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTA CAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAAC ACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGC GCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCA CCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCG GCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTC AGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCC ACCGGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACA AGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGT GGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATC TACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACA AGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCA CATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGC GACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGT TCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGA GGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAA GGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGG

		CTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGA AGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCT GGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTG GCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACC TACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAA CCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGG GTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCA GCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCT GACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCC GAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGA ACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCA GGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAG AAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTG AACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGA GCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTAC CCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAG ATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCT GGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGG AGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCAT CGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAAC GAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGT ACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTA CGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGC GGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCA AGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGT GGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAG CCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAG GACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGAC ATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCT ACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCT

		GAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAG CCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAG CGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGC TTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACG ACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCA GGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACAT CGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGC ATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGA AGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGAT CGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGG CCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGA GGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAA GGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGA GAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGA GCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTT CCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACC CGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTG CCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTAC TGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGC GGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCG GCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTG GCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACG ACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGA TCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAA GGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAAC TACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGG TGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGA GAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATC GGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACA TCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAA CGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAAC GGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGG

		GACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGA CCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTG GCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGG GCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGC TGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGT ACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTAC CTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCG AGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGC ACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAG CGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAAC CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGG ACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCA CCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTA CACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCG ACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACTGA
85	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательно	GACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAA GGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACC GACCGGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCC TGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCG GAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACC GGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGA AGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGA CGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTAC

	сть, кодирующую слитый белок)	CACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCCACCGACAAGG CCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACAT GATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGAC CTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCA TCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGA GAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCC ATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGA ACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGG CCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCC GAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACG ACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGA CCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTG TCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCGGGTGA ACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCAT GATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACC CTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGG CTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAG GAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGA TGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCG GGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAAC GGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGC ACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCT GACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCC GGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTC CGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTG GTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGC GGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAA GGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTC ACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGA CCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGA GCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACC AACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGAC

		TACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGA TCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGG CACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAG GACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGG AGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCG GGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGG CGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGC TGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGAC CATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAAC CGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGA CCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGG CCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTG GCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGA CCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGG GCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGC CCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAA CTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCAT CAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCC GTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTAC CTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGG ACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGAC GACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACA AGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGC TGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGA CAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAG CTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGG AGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCT GGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGA CAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAG TCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGT TCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGC CCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCC

		CTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCG TGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGAT GATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCT TCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCG GAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGG CGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACC GTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCG TGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAA GGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTG ATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCT GGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAA GCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACT TCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGG ACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGA GCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCC GGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTAC GAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAG AAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCG GGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTG TCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGG AGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGAC ACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCAC CGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTG GGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGTG
86	ORF никазы Cas9 с использованием	GACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAA GGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACC

	малого кол-ва кодонов A из таблицы 4 (без NLS и без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)	GACCGGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCC TGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCG GAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACC GGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGA AGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGA CGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTAC CACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCCACCGACAAGG CCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACAT GATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGAC CTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCA TCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGA GAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCC ATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGA ACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGG CCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCC GAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACG ACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGA CCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTG TCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCGGGTGA ACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCAT GATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACC CTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGG CTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAG GAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGA TGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCG GGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAAC GGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGC ACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCT GACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCC GGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTC

		CGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTG GTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGC GGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAA GGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTC ACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGA CCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGA GCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACC AACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGAC TACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGA TCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGG CACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAG GACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGG AGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCG GGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGG CGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGC TGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGAC CATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAAC CGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGA CCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGG CCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTG GCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGA CCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGG GCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGC CCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAA CTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCAT CAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCC GTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTAC CTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGG ACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGAC GACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACA AGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGC TGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGA

		CAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAG CTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGG AGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCT GGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGA CAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAG TCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGT TCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGC CCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCC CTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCG TGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGAT GATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCT TCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCG GAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGG CGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACC GTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCG TGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAA GGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTG ATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCT GGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAA GCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACT TCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGG ACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGA GCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCC GGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTAC GAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAG AAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCG GGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTG TCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGG AGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGAC

		ACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCAC CGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTG GGCGGCGAC
87	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A из таблицы 4 с двумя C-концевыми последовательностями NLS (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)	GACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAA GGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACC GACCGGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCC TGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCG GAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACC GGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGA AGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGA CGAGGTGGCCTAC CACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGA AGCTGGTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCT GATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGG GGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACA ACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCA GACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAAC GCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCC GGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGC CCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGC AACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTT CAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACA ACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCT GTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCA AGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGA CGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTG GTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCT TCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACAT CGACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTC

		ATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAG GAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGC GGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCTCCATCCCCCA CCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGG CGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACC GGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCC CTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGG TTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCATCA CCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGC CTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTC GACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAG CACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACG AGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGC GGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGC CATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTG ACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAG ATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGG AGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACCTACCACGA CCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGAC AACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTG CTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCG AGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGA CAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACAC CGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACT TCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCAT GCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAG GACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACT CCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCC CGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAG CCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACC AGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGC GGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGG GCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACAC

		CCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTG CAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTG GACATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACA TCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGA CAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGG CAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGAAG AAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCA AGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAA GGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGC CGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAG ATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCC GGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGT GTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTG CGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCT ACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAA GTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGAC TACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGT CCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTT CTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGA TCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCT GATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTG GGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGT GCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACC GAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCC TGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAA GAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGA CTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCG TGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTC CTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCC AAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATC AAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCCGGCGAGCTGCA GAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTG

		AACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGA AGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTT CGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATC GAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTGG CCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAA CAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGA GAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGC GCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCG ACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGA CGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACG GCTCCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACG GCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACTCCGGC
88	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4 (без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)	GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAA GGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACC GACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCC TGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCG GAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACC GGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGA AGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGA CGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTAC CACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACAAG GCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACA TGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTC ATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGG CCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAA GAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTG GGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGG CCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCT

		ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGG CGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAAC CTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGGG TGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAG CATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTG ACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCG AGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAA CGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAG GAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGA AGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGA ACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAG CTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACC CCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGA TCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTG GCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGA AGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGA GGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATC GAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACG AGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTA CTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTAC GTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCG GCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAA GACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGA GGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTG GAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAGCC TGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGA CAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAG GACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTAC GCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGA AGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCC GGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCG GCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTT CGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGAC

		AGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGG TGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGC CAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATC CTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAG GTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCG AGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCC AGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGG AGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGA AGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACAT GTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCC GGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGC CCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACT GGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCG GAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGG CCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGG CAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGG CCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGA CGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGAT CACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAG GACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACT ACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGT GGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAG AGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACG TGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCG GCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACAT CATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAAC GGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAAC GGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGG GACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGA

		CCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTG GCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGG GCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGC TGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGT ACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTAC CTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCG AGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGC ACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAG CGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAAC CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGG ACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCA CCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTA CACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCG ACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGTG
89	ORF никазы Cas9 с использованием низких малого кол-ва кодонов A/U из таблицы 4, с двумя C-концевыми последовательностями NLS (без стартовых или стоп-кодонов; подходит для включения в	GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAA GGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACC GACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCC TGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCG GAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACC GGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGA AGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGA CGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTAC CACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACAAG GCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACA TGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA

	последовательность, кодирующую слитый белок)	CCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTC ATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGG CCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAA GAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTG GGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGG CCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGG CGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAAC CTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGGG TGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAG CATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTG ACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCG AGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAA CGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAG GAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGA AGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGA ACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAG CTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACC CCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGA TCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTG GCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGA AGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGA GGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATC GAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACG AGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTA CTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTAC GTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCG GCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAA GACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGA GGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTG GAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAGCC TGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGA

		CAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAG GACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTAC GCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGA AGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCC GGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCG GCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTT CGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGAC AGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGG TGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGC CAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATC CTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAG GTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCG AGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCC AGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGG AGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGA AGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACAT GTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCC GGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGC CCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACT GGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCG GAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGG CCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGG CAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGG CCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGA CGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGAT CACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAG GACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACT ACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGT GGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAG AGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACG TGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCG

		GCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACAT CATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAAC GGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAAC GGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGG GACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGA CCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTG GCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGG GCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGC TGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGT ACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTAC CTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCG AGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGC ACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAG CGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAAC CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGG ACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCA CCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTA CACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCG ACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCAGCGGCAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCAGCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGACAGCGGC
90	ORF никазы Cas9 с использованием малого кол-ва кодонов A/U из	GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAA GGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACC GACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCC TGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCG

	таблицы 4 (без NLS и без старт- или стоп-кодонов; подходит для включения в последовательность, кодирующую слитый белок)	GCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCG GAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACC GGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGA AGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGA CGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTAC CACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACAAG GCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACA TGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTC ATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGG CCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAA GAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTG GGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGG CCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGG CGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAAC CTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGGG TGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAG CATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTG ACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCG AGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAA CGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAG GAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGA AGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGA ACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAG CTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACC CCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGA TCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTG GCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGA AGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGA GGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATC

		GAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACG AGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTA CTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTAC GTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCG GCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAA GACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGA GGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTG GAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAGCC TGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGA CAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAG GACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTAC GCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGA AGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCC GGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCG GCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTT CGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGAC AGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGG TGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGC CAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATC CTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAG GTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCG AGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCC AGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGG AGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGA AGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACAT GTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCC GGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGC CCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACT GGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCG GAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGG CCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGG

		CAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGG CCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGA CGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGAT CACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAG GACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACT ACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGT GGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAG AGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACG TGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCG GCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACAT CATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAAC GGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAAC GGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGG GACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGA CCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTG GCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGG GCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGC TGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGT ACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTAC CTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCG AGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGC ACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAG CGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAAC CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGG ACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCA CCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTA CACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC

		CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCG ACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGAC
91	Иллюстративная 5’ UTR	ACATTTGCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACCT CAAACAGACACC
92	Иллюстративная 5’ UTR	CATAAACCCTGGCGCGCTCGCGGCCCGGCACTCTTCT GGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCACC
93	Иллюстративная 5’ UTR	AAGCTCAGAATAAACGCTCAACTTTGGCC
94	Иллюстративная 5’ UTR	CAGGGTCCTGTGGACAGCTCACCAGCT
95	Иллюстративная 5’ UTR	TCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGT GTGTGTCGTTGCAGGCCTTATTC
96	Иллюстративная 5’ UTR	CAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACC TCCAT
97	Иллюстративная 5’ UTR	AGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGG GAACGG
98	Иллюстративная 5’ UTR	TGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACT CACCG
99	Иллюстративная 3’ UTR	GCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCC TTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATT ATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAA AAACATTTATTTTCATTGC
100	Иллюстративная 3’ UTR	GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACC CCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC
101	Иллюстративная 3’ UTR	ACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT ACATAATACCAACTTACACTTTACAAAATGTTGTCCCC CAAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAG AAAGTTTCTTCACATTCT
102	Иллюстративная 3’ UTR	TTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTT CCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCC TAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCA
103	Иллюстративная 3’ UTR	GCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTT CTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATA

		AAGCCTGAGTAGGAAG
104	Иллюстративная 3’ UTR	CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCC CGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCC CAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACC TCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAAT GCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGG GAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAG TTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTT CGTGCCAGCCACACC
105	Иллюстративная 3’ UTR	CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTA GCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTT AGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCC CAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTGGTA CTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCT GGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGT ATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGC TAGTTCCAGACACCTCC
106	Иллюстративная 3’ UTR	ACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT ACATAATACCAACTTACACTTTACAAAATGTTGTCCCC CAAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAG AAAGTTTCTTCACATTCTACCAGCCTCAAGAACACCC GAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACAC TTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTCGTA TCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCT
107	Иллюстративная последовательность Kozak	GCCRCCAUGG
108	Иллюстративная последовательность Kozak	GCCGCCRCCAUGG
109	Иллюстративная поли-А-последовательность	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

110	Иллюстративная NLS 1	LAAKRSRTT
111	Иллюстративная NLS 2	QAAKRSRTT
112	Иллюстративная NLS 3	PAPAKRERTT
113	Иллюстративная NLS 4	QAAKRPRTT
114	Иллюстративная NLS 5	RAAKRPRTT
115	Иллюстративная NLS 6	AAAKRSWSMAA
116	Иллюстративная NLS 7	AAAKRVWSMAF
117	Иллюстративная NLS 8	AAAKRSWSMAF
118	Иллюстративная NLS 9	AAAKRKYFAA
119	Иллюстративная NLS 10	RAAKRKAFAA
120	Иллюстративная NLS 11	RAAKRKYFAV
121	Альтернативная NLS SV40	PKKKRRV
122	NLS нуклеоплазмина	KRPAATKKAGQAKKKK
123	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS SV40	CCGAAGAAGAAGAGAAAGGTC
124	Иллюстративная кодирующая последовательно	CTGGCAGCAAAGAGAAGCAGAACAACA

	сть для NLS1	
125	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS2	CAGGCAGCAAAGAGAAGCAGAACAACA
126	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS3	CCGGCACCGGCAAAGAGAGAAAGAACAACA
127	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS4	CAGGCAGCAAAGAGACCGAGAACAACA
128	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS5	AGAGCAGCAAAGAGACCGAGAACAACA
129	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS6	GCAGCAGCAAAGAGAAGCTGGAGCATGGCAGCA
130	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS7	GCAGCAGCAAAGAGAGTCTGGAGCATGGCATTC
131	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS8	GCAGCAGCAAAGAGAAGCTGGAGCATGGCATTC
132	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS9	GCAGCAGCAAAGAGAAAGTACTTCGCAGCA
133	Иллюстративная	AGAGCAGCAAAGAGAAAGGCATTCGCAGCA

	кодирующая последовательность для NLS10	
134	Иллюстративная кодирующая последовательность для NLS11	AGAGCAGCAAAGAGAAAGTACTTCGCAGTC
135	Иллюстративная кодирующая последовательность для альтернативной NLS SV40	CCGAAGAAGAAGAGAAGAGTC
136-138	Не используется	НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
139	Иллюстративная нуклеотидная последовательность, следующая за 3'-концом направляющей последовательности для образования crРНК	GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG
140	Консервативная часть онРНК spyCas9	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC
141	Модифицированный паттерн онРНК, где N представляют собой нуклеотиды, кодирующие	mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

	направляющую последовательность	
142	Иллюстративный паттерн модификации константной области направляющей (G282-C)	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
143	Иллюстративный паттерн модификации направляющей (G282-mN3Nx)	mN*mN*mN*(N)xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
144	Иллюстративный паттерн модификации направляющей (G282-Nx)	(N)xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
145	Иллюстративный паттерн модификации направляющей (G282-N20)	mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
146-150		НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
151	Иллюстративная последовательность направляющей	UAAGGCCAGUGGAAAGAAUU
152	Иллюстративная последовательность	UUACCCCACUUAACUAUCUU

	направляющей для гена B2M	
153	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TTR	UUACAGCCACGUCUACAGCA
154	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TRAC	UUCAAAACCUGUCAGUGAUU
155	Иллюстративная последовательность направляющей для гена TRBC1/2	CGCUGUCAAGUCCAGUUCUA
156	Иллюстративная последовательность направляющей	CCUUCCGAAAGAGGCCCCCC
157	Иллюстративная последовательность направляющей для гена SERPINA1	UCCCUGGCUGAGGAUCCCCA
158	Иллюстративная последовательность направляющей для гена SERPINA1	ACUCACGAUGAAAUCCUGGA

159	Иллюстративная последовательность направляющей	CCCCCCGCCGUGUUUGUGGG
160	Иллюстративная последовательность направляющей для гена CIITA	GAGCCCCCCACUGUGGUGAC
161	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	ACCGGCUCUGCAAAGGCCAG
162	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	CACCGGCUCUGCAAAGGCCA
163	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	CCACCGGCUCUGCAAAGGCC
164	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	CUGCUCCACCGGCUCUGCAA
165	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	CUGUGUCACCCGUUUCAGGU
166	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	UGUGUCACCCGUUUCAGGUG
167	Иллюстративная	ACCCGUUUCAGGUGGGGUGA

	последовательность мишени гена CIITA	
168	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	CCCGUUUCAGGUGGGGUGAG
169	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	UGUGCAGACUCAGAGGUGAG
170	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	CAGCGCAUCCAGGCUGCAGG
171	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	GCGUCCACAUCCUGCAAGGG
172	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	GGCGUCCACAUCCUGCAAGG
173	Иллюстративная последовательность мишени гена CIITA	UGGGCGUCCACAUCCUGCAA
174-176	Не используется	
177	Направляющая РНК G013009, нацеленная на TRAC	mU*mA*mG*GCAGACAGACUUGUCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

178	Направляющая РНК G016016, нацеленная на TRAC	mU*mU*mU*CAAAACCUGUCAGUGAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
179	Направляющая РНК G015991, нацеленная на B2M	mA*mC*mU*CACGCUGGAUAGCCUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
180	Направляющая РНК G015996, нацеленная на B2M	mC*mU*mU*ACCCCACUUAACUAUCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
181	Направляющая РНК G000297	mU*mA*mA*GGCCAGUGGAAAGAAUUGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU *mU*U
182	Направляющая РНК G015995	mU*mU*mA*CCCCACUUAACUAUCUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
183	Направляющая РНК G000282	mU*mU*mA*CAGCCACGUCUACAGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
184	Направляющая РНК G016017, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательно	mU*mU*mC*AAAACCUGUCAGUGAUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

	стью SEQ ID NO: 154	
185	Направляющая РНК G016206, нацеленная на TRBC1/2, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 155	mC*mG*mC*UGUCAAGUCCAGUUCUAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
186	Направляющая РНК SG000296	CCUUCCGAAAGAGGCCCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
187	Направляющая РНК SG001373	UCCCUGGCUGAGGAUCCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
188	Направляющая РНК SG001400	ACUCACGAUGAAAUCCUGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
189	Направляющая РНК SG005883	CCCCCCGCCGUGUUUGUGGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
190	Направляющая РНК SG003018, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 160	GAGCCCCCCACUGUGGUGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
191	Направляющая РНК G018075, нацеленная на CIITA, с	mA*mC*mC*GGCUCUGCAAAGGCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 161	GmCmU*mU*mU*mU
192	Направляющая РНК G018076, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 162	mC*mA*mC*CGGCUCUGCAAAGGCCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
193	Направляющая РНК G018077, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 163	mC*mC*mA*CCGGCUCUGCAAAGGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
194	Направляющая РНК G018078, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 164	mC*mU*mG*CUCCACCGGCUCUGCAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
195	Направляющая РНК G018081, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO:	mC*mU*mG*UGUCACCCGUUUCAGGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

	165	
196	Направляющая РНК G018082, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 166	mU*mG*mU*GUCACCCGUUUCAGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
197	Направляющая РНК G018084, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 167	mA*mC*mC*CGUUUCAGGUGGGGUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
198	Направляющая РНК G018085, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 168	mC*mC*mC*GUUUCAGGUGGGGUGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
199	Направляющая РНК G018091, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 169	mU*mG*mU*GCAGACUCAGAGGUGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
200	Направляющая РНК G018100,	mC*mA*mG*CGCAUCCAGGCUGCAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA

	нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 170	GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
201	Направляющая РНК G018117, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 171	mG*mC*mG*UCCACAUCCUGCAAGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
202	Направляющая РНК G018118, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 172	mG*mG*mC*GUCCACAUCCUGCAAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
203	Направляющая РНК G018120, нацеленная на CIITA, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 173	mU*mG*mG*GCGUCCACAUCCUGCAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
204-210		Не используется
211	аминокислотная последовательность	GGS

	иллюстративного линкера	
212	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGS
213	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAK
214	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	SEGSA
215	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	SEGSAGTST
216	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGS
217	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAK
218	аминокислотная последовательно	EAAAKGGGGS

	сть иллюстративного линкера	
219	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAK
220	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	SEGSAGTSTESEGSA
221	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSGGGGS
222	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSEAAAK
223	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKGGGGS
224	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSEAAAK
225	аминокислотная	EAAAKEAAAKGGGGS

	последовательность иллюстративного линкера	
226	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	SEGSAGTSTESEGSAGTSTE
227	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
228	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
229	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
230	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
231	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAK

232	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
233	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
234	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
235	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
236	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
237	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
238	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGS

239	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	SEGSAGTSTESEGSAGTSTESEGSA
240	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
241	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
242	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
243	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
244	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
245	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK

246	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
247	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
248	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
249	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
250	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
251	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
252	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS

253	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
254	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
255	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
256	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
257	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
258	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
259	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS

260	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
261	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
262	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
263	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
264	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
265	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
266	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS

267	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
268	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GTKDSTKDIPETPSKD
269	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GRDVRQPEVKEEKPES
270	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	EGKSSGSGSESKSTAG
271	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	TPGSPAGSPTSTEEGT
272	аминокислотная последовательность иллюстративного линкера	GSEPATSGSETPGTST
273-300		Не используется
301	Иллюстративная мРНК,	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCG

	кодирующая APOBEC3A-Nme2D16A	GCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUU CAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUG CUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGU GAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCA GGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCA CGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUG GUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUG CGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACAC CCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUA CGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAU GCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGAC CUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGU GGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGG CCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCU GCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUC CGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG UCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUC CUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGG GCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUC CGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGG GCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUG GCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACC CGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGG CUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGAC UUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAAC ACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGG AAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUG CACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGG AAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGC GCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCC CUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUG GCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUC CGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCC CGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUC

		GAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCC GGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUG ACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAG AAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAG CCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGG UUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUC CUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACC GAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAG UCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUG GGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGG UACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUG GAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUG GAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUG AACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACC GCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACC GGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUG GAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUC GUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUG CCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCC UGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAG AACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCC GCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCC CUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUG CGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAG ACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGG AAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAA GGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUA CUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGA CAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGG CAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGU GCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCA CGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUU CAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCA GAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAA CGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAA

		GGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAA GAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGA CGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUA CGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCA CAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUU CGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGG CUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGA CCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUG CUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUU CGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAA GACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCA GAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGC CCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGA CGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGA GAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUC CCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCU GUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGG CGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUU CGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGU GUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAA CAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCU GUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGG CGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAA CCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGC CGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCU GCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAA CGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGU GGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCC CAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCC CGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUC CUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCU GAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGA GUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGG CCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAA GGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGU

		GCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAA GGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCC CGUGCGGUCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGA GUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUA GUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAG UCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAA AAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGC UCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCU
302	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA UCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCC CCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGCAGC GUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCU GGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGU GGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAU CGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGU GCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCG GCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCG GGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAA GCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGA GAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUG

		GCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGAC CCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAU CAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGA GGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCU GAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGAC CGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAA CAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCA GCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGA CCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCA GAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCU GAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCG GCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCU GGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGC CGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUG GCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCA GGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGC CACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCU GACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGA GGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAA GGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAA GGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGA GGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUC CUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUC CCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCU GAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCU GCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAU CUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAU GGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGA GAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACACCGA GGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGA GAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCA GGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUA CGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGG GAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUC GAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAG

		AAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAAC
		UUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAG
		CUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUG
		UACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAAC
		GAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCC
		UUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACAAG
		GUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGC
		AACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGAC
		AACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUG
		GAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGG
		AUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAG
		GAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGC
		UUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUG
		ACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAAC
		GGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGC
		CUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCAC
		GCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUG
		GCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUAC
		AAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGAC
		AAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCAC
		UUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUG
		AUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCC
		GAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGG
		ACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAG
		GCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCC
		CGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAG
		GACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCAC
		AACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACC
		GAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAAC
		UACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCC
		CUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCC
		AAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUAC
		AAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUG
		GAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAG
		AAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUG

		GUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAA GGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGC CUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGA CUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUU CUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUU CCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUA CUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUA CCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCA GUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCA GAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCG GCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUC CGGAAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUC CCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUAG
303	Иллюстративная аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKPNPINYILGLAI GIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGD SLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQA ADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQ TGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQ AELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGD AVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLR ILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGL EDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEG LKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQ PEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEA CAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQA RKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQE ENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNN KVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARV

		ETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLC QFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVR AENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAF DGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKP DGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVS RAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEI KLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQA FDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAY TIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAE NILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVE FAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQ KYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVRSGKRTADGSEFESPKK KRKVE*
304	Иллюстративная мРНК, кодирующая APOBEC3A-Nme2D16A	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGG GCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCG GCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUC CAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUA CCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCAC CUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCA CAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGG CCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCC CUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGU GACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUG GGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGA GAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCG GAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCU GCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAU CAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACAC CUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUG GGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGG CCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUC CGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACC

		CCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAAC UACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUG GGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAAC CCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUC GAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUG GCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGG CUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCC CGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCC GCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUG CCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGG ACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGC UGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCC AGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGC UGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCC ACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCG AGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCC ACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCU UCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGC UGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACG UGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGC UGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCG UGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCG CCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCG AGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGC GGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCG ACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACC GGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGC UGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCC UGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCC UGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGG CCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCC CCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCG GCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACA UCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGA UCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACA

		AGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGA
		UCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACG
		AGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCA
		AGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCA
		UCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGC
		GGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCG
		UGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACA
		UCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGG
		ACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACC
		GGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGG
		AGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCA
		AGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGC
		ACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACC
		UGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCG
		ACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACU
		CCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGA
		ACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACU
		UCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGU
		UCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGU
		CCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACG
		AGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCC
		GGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCG
		ACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGG
		UGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGC
		GGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGA
		ACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGG
		CCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCC
		GGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACG
		GCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGC
		ACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCU
		UCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGC
		CCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCC
		CCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGU
		CCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCC
		CCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGU

		CCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGC GGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGC GGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGG AGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCG AGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCU ACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGG ACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGA AGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCG UGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCA AGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCG UGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCC UGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACG ACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACG ACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGG UGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCA ACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCU CCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACC UGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGG GCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGC CCCCCGUGCGGUCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCU CCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGG AGUAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAU GGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUU ACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAU CUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCU
305	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAG CGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAG AAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCC GGCGGCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGC ACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCA ACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCU ACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGA AGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGG CCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACG

		CCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGC AGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGU UCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCG CCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCC ACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGC UGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCU ACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGG ACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCC UGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGC GGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCG AGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCU GGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGC CAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCG GCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGC CGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGC CCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCG GCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCU GCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUU CGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACAC CCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAA GCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCA CCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAA GAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGC CCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCU GCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGC CCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCG GAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCG GAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGA GAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGG CGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGAC CCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAA GAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCC CAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUU

		CAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCU GGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGA GCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUC CAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGG CCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUA CGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGA GAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGA GAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAA CCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGC CUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGG CCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGA GGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGU GCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCC CCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUG CGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAA CACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGC CGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCU GUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCG GCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAA GGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACU UCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACA UCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCA AGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGC GGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACG CCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCA ACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGA ACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACG GCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGG CCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGA AGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACG GCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACG UGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACA UCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCG

		CCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCU UCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACC GGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCU CCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCG UGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGA CCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGA AGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCC AGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACG GCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGA AGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCC GGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGU UCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCG CCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCG UGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGU GGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACA UGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGU ACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCG GCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACC CCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCG UGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGC UGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACG GCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGG ACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCG ACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCU ACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGA UCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGU UCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCC GGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGG AGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGC UGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGG AGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCG UGCGGUCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGU UCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUAG
306	Иллюстративная	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGS

	аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A	GGGEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEV ERLDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELR FLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAF LQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSI MTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGR LRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKPNPINYILGLA IGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGD SLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQA ADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQ TGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQ AELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGD AVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLR ILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGL EDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEG LKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQ PEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEA CAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQA RKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQE ENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNN KVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARV ETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLC QFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVR AENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAF DGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKP DGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVS RAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEI KLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQA FDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAY TIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAE NILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVE FAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQ KYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVRSGKRTADGSEFESPKK KRKVE*

307	Иллюстративная мРНК, кодирующая APOBEC3A-Nme2D16A	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGG GCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCG GCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUC CAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUA CCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCAC CUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCA CAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGG CCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCC CUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGU GACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUG GGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGA GAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCG GAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCU GCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAU CAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACAC CUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUG GGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGG CCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUC CGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACC CCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAAC UACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUG GGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAAC CCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUC GAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUG GCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGG CUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCC CGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCC GCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUG CCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGG ACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGC UGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCC AGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGC

		UGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCC
		ACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCG
		AGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCC
		ACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCU
		UCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGC
		UGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACG
		UGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGC
		UGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCG
		UGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCG
		CCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCG
		AGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGC
		GGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCG
		ACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACC
		GGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGC
		UGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCC
		UGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCC
		UGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGG
		CCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCC
		CCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCG
		GCACCGCCUUCUCCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACA
		UCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGA
		UCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACA
		AGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGA
		UCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACG
		AGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCA
		AGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCA
		UCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGC
		GGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCG
		UGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACA
		UCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGG
		ACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACC
		GGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGG
		AGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCA
		AGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGC
		ACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACC

		UGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCG ACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACU CCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGA ACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACU UCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGU UCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGU CCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACG AGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCC GGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCG ACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGG UGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGC GGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGA ACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGG CCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCC GGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACG GCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGC ACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCU UCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGC CCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCC CCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGU CCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCC CCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGU CCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGC GGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGC GGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGG AGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCG AGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCU ACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGG ACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGA AGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCG UGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCA AGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCG UGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCC UGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACG

		ACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACG ACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGG UGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCA ACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCU CCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACC UGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGG GCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGC CCCCCGUGCGGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCA AGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGUACCCCU ACGACGUGCCCGACUACGCCGGCUACCCCUACGACG UGCCCGACUACGCCGGCUCCUACCCCUACGACGUGC CCGACUACGCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGA AGCUGGACUAGCUAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGA ACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAA CUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAG CCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCU UCACAUUCU
308	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAG CGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAG AAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCC GGCGGCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGC ACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCA ACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCU ACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGA AGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGG CCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACG CCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGC AGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGU UCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCG CCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCC ACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGC UGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCU ACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGG ACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCC

		UGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGC GGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCG AGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCU GGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGC CAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCG GCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGC CGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGC CCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCG GCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCU GCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUU CGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACAC CCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAA GCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCA CCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAA GAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGC CCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCU GCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGC CCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCG GAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCG GAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGA GAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGG CGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGAC CCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAA GAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCC CAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUU CAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCU GGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGA GCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUC CAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGG CCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUA CGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGA GAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGA GAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAA CCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGC

		CUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGG CCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGA GGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGU GCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCC CCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUG CGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAA CACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGC CGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCU GUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCG GCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAA GGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACU UCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACA UCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCA AGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGC GGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACG CCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCA ACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGA ACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACG GCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGG CCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGA AGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACG GCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACG UGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACA UCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCG CCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCU UCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACC GGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCU CCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCG UGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGA CCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGA AGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCC AGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACG GCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGA

		AGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCC GGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGU UCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCG CCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCG UGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGU GGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACA UGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGU ACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCG GCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACC CCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCG UGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGC UGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACG GCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGG ACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCG ACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCU ACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGA UCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGU UCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCC GGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGG AGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGC UGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGG AGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCG UGCGGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGG CCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGUACCCCUACGACG UGCCCGACUACGCCGGCUACCCCUACGACGUGCCCG ACUACGCCGGCUCCUACCCCUACGACGUGCCCGACU ACGCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCUGG ACU
309	Иллюстративная аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGS GGGEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEV ERLDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELR FLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAF LQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSI MTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGR

		LRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKPNPINYILGLA IGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGD SLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQA ADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQ TGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQ AELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGD AVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLR ILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGL EDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEG LKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQ PEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEA CAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQA RKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQE ENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNN KVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARV ETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLC QFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVR AENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAF DGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKP DGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVS RAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEI KLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQA FDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAY TIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAE NILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVE FAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQ KYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVREDKRPAATKKAGQAK KKKYPYDVPDYAGYPYDVPDYAGSYPYDVPDYAAAPA AKKKKLD
310	ИЛЛЮСТРАТИВНАЯ МРНК, КОДИРУЮЩАЯ АРОВЕС3А-	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGG

	NME2D16A	GCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCG GCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUC CAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUA CCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCAC CUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCA CAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGG CCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCC CUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGU GACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUG GGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGA GAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCG GAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCU GCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAU CAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACAC CUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUG GGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGG CCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUC CGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACC CCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAAC UACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUG GGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAAC CCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUC GAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUG GCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGG CUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCC CGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCC GCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUG CCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGG ACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGC UGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCC AGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGC UGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCC ACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCG AGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCC ACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCU

		UCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGC
		UGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACG
		UGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGC
		UGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCG
		UGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCG
		CCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCG
		AGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGC
		GGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCG
		ACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACC
		GGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGC
		UGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCC
		UGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCC
		UGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGG
		CCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCC
		CCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCG
		GCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACA
		UCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGA
		UCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACA
		AGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGA
		UCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACG
		AGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCA
		AGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCA
		UCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGC
		GGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCG
		UGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACA
		UCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGG
		ACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACC
		GGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGG
		AGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCA
		AGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGC
		ACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACC
		UGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCG
		ACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACU
		CCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGA
		ACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACU

		UCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGU
		UCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGU
		CCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACG
		AGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCC
		GGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCG
		ACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGG
		UGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGC
		GGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGA
		ACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGG
		CCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCC
		GGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACG
		GCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGC
		ACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCU
		UCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGC
		CCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCC
		CCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGU
		CCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCC
		CCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGU
		CCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGC
		GGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGC
		GGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGG
		AGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCG
		AGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCU
		ACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGG
		ACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGA
		AGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCG
		UGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG
		ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCA
		AGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCG
		UGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCC
		UGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACG
		ACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACG
		ACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGG
		UGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCA
		ACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCU

		CCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACC UGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGG GCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGC CCCCCGUGCGGUAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAA CACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAAC UUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGC CAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUU CACAUUCU
311	Иллюстративная открытая рамка считывания APOBEC3A-Nme2D16A	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAG CGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAG AAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCC GGCGGCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGC ACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCA ACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCU ACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGA AGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGG CCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACG CCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGC AGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGU UCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCG CCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCC ACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGC UGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCU ACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGG ACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCC UGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGC GGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCG AGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCU GGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGC CAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCG GCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGC CGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGC CCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCG

		GCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCU GCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUU CGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACAC CCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAA GCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCA CCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAA GAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGC CCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCU GCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGC CCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCG GAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCG GAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGA GAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGG CGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGAC CCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAA GAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCC CAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUU CAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCU GGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGA GCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUC CAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGG CCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUA CGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGA GAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGA GAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAA CCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGC CUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGG CCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGA GGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGU GCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCC CCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUG CGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAA CACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGC CGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCU GUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCG

		GCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAA GGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACU UCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACA UCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCA AGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGC GGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACG CCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCA ACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGA ACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACG GCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGG CCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGA AGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACG GCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACG UGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACA UCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCG CCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCU UCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACC GGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCU CCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCG UGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGA CCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGA AGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCC AGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACG GCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGA AGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCC GGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGU UCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCG CCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCG UGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGU GGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACA UGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGU ACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCG GCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACC

		CCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCG UGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGC UGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACG GCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGG ACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCG ACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCU ACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGA UCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGU UCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCC GGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGG AGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGC UGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGG AGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCG UGCGGUAG
312	Иллюстративная аминокислотная последовательность APOBEC3A-Nme2D16A	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGS GGGEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEV ERLDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELR FLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAF LQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSI MTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGR LRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKPNPINYILGLA IGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGD SLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQA ADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQ TGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQ AELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGD AVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLR ILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGL EDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEG LKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQ PEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEA CAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQA RKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQE

		ENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNN KVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARV ETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLC QFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVR AENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAF DGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKP DGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVS RAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEI KLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQA FDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAY TIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAE NILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVE FAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQ KYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR*
313	Иллюстративная аминокислотная последовательность NLS-NLS-APOBEC3A-L070-Nme2D16A	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGS GGGEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEV ERLDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELR FLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAF LQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSI MTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGR LRAILQNQGNGTKDSTKDIPETPSKDAAFKPNPINYILGL AIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTG DSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQ AADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVL LHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHAL QTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDL QAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSG DAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNL RILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLG LEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKE GLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRV QPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDE ACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQ ARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR

		QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQ QHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSF NNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKA RVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRF LCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRK VRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMN AFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFG KPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLF VSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLT EIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQ AFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNA YTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVA ENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKV EFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLI QKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR
314	мРНК, кодирующая BC22-2XUGI с С-концевой меткой HiBiT (BC22-2XUGI-HibIT)	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCG GCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUU CAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUG CUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGU GAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCA GGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCA CGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUG GUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUG CGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACAC CCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUA CGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAU GCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGAC CUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGU GGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGG CCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCU GCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUC CGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG UCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGC

		ACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAG
		UACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGC
		AACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUC
		GGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAG
		GCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUAC
		ACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAG
		AUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC
		UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG
		GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGC
		AACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUAC
		CCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGAC
		UCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUG
		GCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUC
		CUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGAC
		GUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUAC
		AACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCC
		GGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUG
		UCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAG
		CUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAAC
		CUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC
		AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUG
		CAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC
		AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGAC
		CUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUC
		CUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUC
		ACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGG
		UACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAG
		GCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAG
		GAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCC
		GGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUC
		UACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGAC
		GGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAG
		GACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC
		UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC
		GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUC

		CUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUG ACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCC CGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAG UCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAG GUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUC GAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAAC GAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAG UACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAG UACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUG UCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUG UUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUG AAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGAC UCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAAC GCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUC AUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAAC GAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACC CUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUG AAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUG AAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGC CGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGAC AAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAG UCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUG AUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUC CAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUG CACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCA UCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGG ACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCG AGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGA CCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGA UGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCU CCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCC AGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGC AGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGG ACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACA UCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCG

		ACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGG
		GCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGA
		AGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACG
		CCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGA
		CCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACA
		AGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCC
		GGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU
		CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGC
		UGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCA
		AGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCU
		ACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCC
		ACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCC
		UGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCG
		UGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGA
		UGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCA
		CCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACU
		UCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGA
		UCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGA
		CCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG
		CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGA
		ACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCU
		UCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCG
		ACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCA
		AGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCU
		ACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCA
		AGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGG
		GCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGA
		ACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG
		AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGU
		ACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGA
		UGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACG
		AGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGU
		ACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCC
		CCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGC
		AGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGA

		UCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACG CCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGC ACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCC CCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACC GGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACG CCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACG AGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACU CCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACC UGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGC UGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGG AGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCG ACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCG ACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCG AGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCA ACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCU CCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCCGACA UCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCC AGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGG AGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGG UGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACG UGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGC CCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGA ACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGA CCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGCCCAAGAAGAAGC GGAAGGUGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGU CCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGAUAGC UAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCU AAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGU UGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUA AUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAA AAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAA AAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACA UAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAA AAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAA

		AACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGG AAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAA AAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAA AAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCA AAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAA AAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAA AUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
315	мРНК, кодирующая BC22-Nme2D16A (Nme2 BC22n)	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGG GCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCG GCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUC CAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUA CCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCAC CUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCA CAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGG CCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCC CUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGU GACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUG GGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGA GAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCG GAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCU GCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAU CAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACAC CUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUG GGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGG CCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUC CGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACC CCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAAC UACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUG GGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAAC CCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUC GAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUG GCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGG

		CUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCC CGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCC GCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUG CCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGG ACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGC UGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCC AGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGC UGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCC ACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCG AGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCC ACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCU UCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGC UGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACG UGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGC UGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCG UGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCG CCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCG AGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGC GGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCG ACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACC GGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGC UGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCC UGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCC UGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGG CCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCC CCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCG GCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACA UCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGA UCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACA AGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGA UCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACG AGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCA AGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCA UCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGC GGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCG

		UGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACA
		UCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGG
		ACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACC
		GGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGG
		AGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCA
		AGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGC
		ACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACC
		UGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCG
		ACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACU
		CCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGA
		ACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACU
		UCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGU
		UCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGU
		CCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACG
		AGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCC
		GGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCG
		ACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGG
		UGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGC
		GGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGA
		ACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGG
		CCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCC
		GGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACG
		GCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGC
		ACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCU
		UCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGC
		CCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCC
		CCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGU
		CCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCC
		CCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGU
		CCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGC
		GGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGC
		GGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGG
		AGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCG
		AGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCU
		ACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGG

		ACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGA AGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCG UGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCA AGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCG UGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCC UGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACG ACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACG ACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGG UGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCA ACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCU CCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACC UGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGG GCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGC CCCCCGUGCGGUAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAA CACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAAC UUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGC CAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUU CACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAA AAAAAACGGAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAA UAUAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAA AAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAA AAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGU AAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAACGCAAAAAA AAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAA AUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAA AAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAA AAAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAAC UGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
316	мРНК, кодирующая UGI с С-концевой меткой HiBiT (UGI-HiBiT)	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGA AGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCA UCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCG GCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCG CCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGC

		UGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCC UGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCA AGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACG GCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGG UGGAGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCG GCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGAUAGCUAG CACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAG CUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGU CCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUA AAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAA AAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAA GGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAA AAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAA AAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAAC CUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAA AAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAA AAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAU CUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAA AAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAA AAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUU UAAAAAAAAAAAAUCUAG
317- 319		Не используется
320	Аминокислотная последовательность Nme2Cas9	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGS GGGAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLI DLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAH RLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRA AALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADK ELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGH IRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGG LKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAA KNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMD EPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEAS TLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGT AFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISL

		KALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIY LPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIE TAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFP NFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEK GYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTP YEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFD EDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVF ASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTH FPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLL AEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRS AKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREI ELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVK AVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKV DKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTF CFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAW HDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKK RPPVR
321	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L070	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGTKDSTKDIPETPSKDDKKYSIGLAIGTNSV GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY

		VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
322	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L071	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGRDVRQPEVKEEKPESDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKV DDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEG DLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAI

		LSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPN FKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGAS QEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDN GSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIP YYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTK VKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQL KEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFD DKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDF LKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIV IEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYD VDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVV KKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDK AGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIRE VKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGET GEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSK ESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIR EQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
323	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L072	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL

		RAILQNQGNEGKSSGSGSESKSTAGDKKYSIGLAIGTNSV GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT

		LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
324	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L073	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNTPGSPAGSPTSTEEGTDKKYSIGLAIGTNSV GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL

		PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
325	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L074	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGSEPATSGSETPGTSTDKKYSIGLAIGTNSV GWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPT IYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGD LNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFK SNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQD LTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSI PHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVK YVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDK VMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVE NTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD HIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKK

		MKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGF IKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKV EKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYL DEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
326	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L019	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNEAAAKEAAAKEAAAKDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKV DDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEG DLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAI LSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPN FKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGAS QEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDN GSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIP YYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTK VKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQL KEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFD

		DKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDF LKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIV IEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYD VDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVV KKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDK AGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIRE VKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGET GEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSK ESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIR EQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
327	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L015	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGGGGSEAAAKEAAAKDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKV DDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEG DLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAI LSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPN FKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGAS QEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDN

		GSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIP YYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTK VKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQL KEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFD DKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDF LKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIV IEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYD VDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVV KKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDK AGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIRE VKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGET GEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSK ESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIR EQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETG KQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDE NVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSPKK KRKV
328	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L016	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNEAAAKGGGGSGGGGSDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD

		SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKV DDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEG DLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAI LSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPN FKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGAS QEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDN GSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIP YYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTK VKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQL KEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFD DKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDF LKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIV IEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYD VDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVV KKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDK AGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIRE VKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGET GEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSK ESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIR EQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETG KQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDE

		NVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSPKK KRKV*
329	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L019	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNEAAAKEAAAKEAAAKDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKV DDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEG DLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAI LSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPN FKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGAS QEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDN GSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIP YYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTK VKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQL KEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFD DKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDF LKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIV IEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYD VDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVV KKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDK AGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIRE VKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGET

		GEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSK ESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIR EQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETG KQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDE NVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSPKK KRKV*
330	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L021	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKKYSIGLA IGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIG ALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNE MAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAY HEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGH FLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVD AKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLG LTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQ YADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRY DEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQR TFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVD KGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYN ELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVT VKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKI IKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYA HLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKT ILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG

		DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKP ENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLS DYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSE EVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKL IREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAY LNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSE QEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNG ETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGF SKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVL VVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEA KGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKG NELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQ HKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKE VLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKE TGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDEST DENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSP KKKRKV
331	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L024	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGGGGSGGGGSEAAAKEAAAKDKKYSIGLA IGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIG ALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNE MAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAY HEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGH FLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVD AKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLG LTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQ YADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRY DEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID

		GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQR TFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVD KGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYN ELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVT VKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKI IKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYA HLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKT ILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKP ENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLS DYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSE EVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKL IREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAY LNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSE QEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNG ETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGF SKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVL VVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEA KGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKG NELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQ HKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKE VLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKE TGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDEST DENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSP KKKRKV*
332	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L025	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGGGGSEAAAKGGGGSGGGGSDKKYSIGLA

		IGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIG ALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNE MAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAY HEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGH FLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVD AKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLG LTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQ YADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRY DEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQR TFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVD KGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYN ELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVT VKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKI IKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYA HLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKT ILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKP ENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLS DYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSE EVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKL IREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAY LNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSE QEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNG ETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGF SKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVL VVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEA KGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKG NELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQ HKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKE VLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKE

		TGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDEST DENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSP KKKRKV
333	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L036	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKDKKYSIGL AIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLI GALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFS NEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEV AYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASG VDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALS LGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIG DQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIK RYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAG YIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIE KILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEV VDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTV YNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRK VTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSG QGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGR HKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELG SQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERG GLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI

		AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQ TGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVA YSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPID FLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGE LQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQL FVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKH RDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYT STKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDI IEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYD ESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSG GSPKKKRKV
334	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L051	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNGGGGSEAAAKEAAAKGGGGSEAAAKDKK YSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYL QEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAH MIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENP INASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLL AQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNRED LLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNR EKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWN FEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYE YFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFK TNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD

		KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKA QVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKV MGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIK ELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQE LDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGK SDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKY DENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYH HAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVR KMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRK RPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSP TVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQ KQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTN LSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHT AYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKM LSGGSPKKKRKV
335	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L062	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNEAAAKEAAAKGGGGSGGGGSGGGGSDKK YSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYL QEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAH MIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENP INASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLL AQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA

		SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNRED LLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNR EKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWN FEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYE YFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFK TNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKA QVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKV MGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIK ELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQE LDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGK SDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKY DENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYH HAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVR KMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRK RPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSP TVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQ KQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTN LSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHT AYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKM LSGGSPKKKRKV
336	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L063	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL

		RAILQNQGNEAAAKEAAAKGGGGSGGGGSEAAAKDKK YSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYL QEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAH MIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENP INASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLL AQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNRED LLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNR EKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWN FEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYE YFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFK TNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKA QVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKV MGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIK ELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQE LDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGK SDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKY DENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYH HAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVR KMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRK RPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSP TVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQ KQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK

		RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTN LSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHT AYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKM LSGGSPKKKRKV
337	Аминокислотная последовательность редактора оснований с линкером L066	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVER LDNGTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFL DLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQ ENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGRL RAILQNQGNEAAAKEAAAKEAAAKGGGGSGGGGSDKK YSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYL QEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAH MIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENP INASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLL AQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNRED LLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNR EKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWN FEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYE YFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFK TNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKA QVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKV MGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIK ELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQE LDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGK SDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKY DENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYH

		HAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVR KMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRK RPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSP TVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQ KQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTN LSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHT AYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKM LSGGSPKKKRKV
338- 339		Не используется
340	мРНК никазы Cas9 Nme2	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAU CUGCCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGG GCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACC CCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCGGCAUCG CCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGG AGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGC GGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCG ACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCG UGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGC UGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGC UGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCA AGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCG CCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGU CCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCU ACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCG ACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCA ACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGA CCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGG

		AGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACU CCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGC UGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCA ACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCG AGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCG GCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCU UCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCU ACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGA ACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGC CCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACG AGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGG CCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCU UCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGG CCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCA UCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACA AGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGG ACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCG ACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGC AGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCU CCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCC UGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGC GGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACC ACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACC UGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGU GGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAU CAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCG GAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUC CUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGA GGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAA GUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCC CAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGA GCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGA GAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGU GGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUG GGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGG

		CUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUA
		CGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUG
		GCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUU
		CCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAA
		GUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAA
		CGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGCCAGUU
		CGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAA
		GCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAA
		CCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCG
		GGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGU
		GGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAA
		GAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGC
		CUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAA
		GGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUG
		GGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUU
		CGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGC
		CGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGA
		GAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUA
		CGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCG
		GAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUC
		CGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUC
		CGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGC
		CGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCG
		GGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCU
		GGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGA
		CCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCA
		GCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGA
		GUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACAC
		CAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGU
		GUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUA
		CUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGA
		GAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCG
		GAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCA
		CAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAA
		GUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGA

		CUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGA CAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCAC CCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAA CGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAA GAAGCGGCCCCCCGUGCGGUAGCUAGCACCAGCCUC AAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUA CCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAU GUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGU UUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAA AAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAA AAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAA CGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAA AAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAA AAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACG CAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAA AAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAA AAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGAC AAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAA AAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAA AUCUAG
341	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L070	GGGaagcucagaauaaacgcucaacuuuggccggaucugccacCAUGGA GGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGAC CCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAG CGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAG CACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUG CUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGG UUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCC GCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUG CGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUG CGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCC GGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGC

		UGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCAC UCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUG CAGAACCAGGGCAACggcaccaaggacuccaccaaggacaucccga gacccccuccaaggacGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGC CAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCAC CGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGU GCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAA CCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGAC CGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCG GCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCU GCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGA CGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCU GGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAU CUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGA GAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCU GGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAU CUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGG CCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAA CUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCA GACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAA CGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGC CCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAU CGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUU CGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCC CAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGC CAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGA CCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUA CGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGA CGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACAC CGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAU CAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCU GCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAA GUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGG CUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGA GGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAA

		GAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAA CCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGA CAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGA GCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUA CCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAA GAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCC CCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGAC CCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUU CGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUC CUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCU GCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCU GUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAA GGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGC CUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGA CCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAA GCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUG CUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCG GUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCU GAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA GGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGAC CCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGA GCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAA GGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGG CUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAU CCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUU CCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAU GCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGA GGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGA CUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUC CCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAA GGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGC ACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCC GGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAG GAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUG

		GAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUG
		UACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGAC
		CAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGAC
		GUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGAC
		GACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGAC
		AAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAG
		GAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCA
		GCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUU
		CGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUC
		CGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCU
		GGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCA
		GAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGA
		GAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCAC
		CCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGA
		CUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUA
		CCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGU
		GGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGA
		GUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGA
		CGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAU
		CGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAA
		CAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGC
		CAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGAC
		CAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGG
		CCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAU
		GCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCA
		GACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAA
		GCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGA
		CUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC
		CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGU
		GGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAA
		GGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUC
		CUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAA
		GGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAA
		GCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGG
		CCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCA

		GAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGU GAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCU GAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCU GUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAU CAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAU CCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGC CUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCA GGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAA CCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACAC CACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGA GGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCAC CGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCU GGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGUGUGACUAGCaccagccucaagaacacccgaauggagucucu aagcuacauaauaccaacuuacacuuuacaaaauguugucccccaaaauguagcc auucguaucugcuccuaauaaaaagaaaguuucuucacauucuCUCGAGA AAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA ACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAA AAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA AAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAA GGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAA AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAA AAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAC CCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAA AAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAA AAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
342	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L071	GGGaagcucagaauaaacgcucaacuuuggccggaucugccacCAUGGA GGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGAC CCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAG CGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAG CACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUG CUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGG UUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCC

		GCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUG CGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUG CGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCC GGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGC UGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCAC UCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUG CAGAACCAGGGCAACggccgggacgugcggcagcccgaggugaagg aggagaagcccgaguccGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGG CCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCA CCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGG UGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGA ACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGA CCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGC GGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACC UGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGG ACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCC UGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCA UCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACG AGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGC UGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGA UCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGG GCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACA ACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGC AGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCA ACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCG CCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGA UCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGU UCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCC CCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACG CCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACG ACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGU ACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCG

		ACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACA
		CCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGA
		UCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCC
		UGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGA
		AGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACG
		GCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGG
		AGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGA
		AGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGA
		ACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCG
		ACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCG
		AGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCU
		ACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGA
		AGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCC
		CCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGA
		CCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACU
		UCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGU
		CCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACC
		UGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGC
		UGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCA
		AGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCG
		CCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGG
		ACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGA
		AGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGU
		GCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACC
		GGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGC
		UGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACG
		AGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGA
		CCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGG
		AGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACA
		AGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCG
		GCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCA
		UCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACU
		UCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCA
		UGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGG
		AGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCG

		ACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCU CCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGA AGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGG CACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGG GAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCC CGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAG GAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUG GAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUG UACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGAC CAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGAC GUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGAC GACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGAC AAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAG GAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCA GCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUU CGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUC CGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCU GGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCA GAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGA GAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCAC CCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGA CUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUA CCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGU GGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGA GUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGA CGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAU CGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAA CAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGC CAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGAC CAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGG CCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAU GCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCA GACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAA GCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGA CUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC

		CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGU GGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAA GGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUC CUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAA GGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAA GCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGG CCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCA GAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGU GAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCU GAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCU GUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAU CAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAU CCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGC CUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCA GGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAA CCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACAC CACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGA GGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCAC CGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCU GGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGUGUGACUAGCaccagccucaagaacacccgaauggagucucu aagcuacauaauaccaacuuacacuuuacaaaauguugucccccaaaauguagcc auucguaucugcuccuaauaaaaagaaaguuucuucacauucuCUCGAGA AAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA ACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAA AAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA AAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAA GGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAA AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAA AAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAC CCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAA AAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAA AAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
343	мРНК,	GGGaagcucagaauaaacgcucaacuuuggccggaucugccacCAUGGA

	кодирующая редактор оснований с линкером L072	GGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGAC CCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAG CGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAG CACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUG CUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGG UUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCC GCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUG CGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUG CGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCC GGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGC UGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCAC UCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUG CAGAACCAGGGCAACgagggcaaguccuccggcuccggcuccgaguc caaguccaccgccggcGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGG CCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCA CCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGG UGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGA ACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGA CCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGC GGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACC UGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGG ACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCC UGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCA UCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACG AGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGC UGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGA UCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGG GCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACA ACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGC AGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCA ACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCG

		CCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGA UCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGU UCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCC CCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACG CCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACG ACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGU ACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCG ACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACA CCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGA UCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCC UGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGA AGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACG GCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGG AGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGA AGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGA ACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCG ACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCG AGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCU ACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGA AGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCC CCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGA CCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACU UCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGU CCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACC UGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGC UGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCA AGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCG CCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGG ACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGA AGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGU GCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACC GGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGC UGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACG AGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGA CCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGG

		AGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACA AGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCG GCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCA UCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACU UCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCA UGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGG AGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCG ACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCU CCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGA AGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGG CACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGG GAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCC CGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAG GAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUG GAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUG UACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGAC CAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGAC GUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGAC GACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGAC AAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAG GAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCA GCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUU CGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUC CGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCU GGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCA GAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGA GAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCAC CCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGA CUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUA CCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGU GGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGA GUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGA CGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAU CGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAA CAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGC

		CAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGAC
		CAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGG
		CCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAU
		GCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCA
		GACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAA
		GCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGA
		CUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC
		CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGU
		GGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAA
		GGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUC
		CUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAA
		GGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAA
		GCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGG
		CCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCA
		GAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGU
		GAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCU
		GAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCU
		GUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAU
		CAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAU
		CCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGC
		CUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCA
		GGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAA
		CCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACAC
		CACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGA
		GGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCAC
		CGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCU
		GGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCG
		GAAGGUGUGACUAGCaccagccucaagaacacccgaauggagucucu
		aagcuacauaauaccaacuuacacuuuacaaaauguugucccccaaaauguagcc
		auucguaucugcuccuaauaaaaagaaaguuucuucacauucuCUCGAGA
		AAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA
		AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA
		ACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAA
		AAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA
		AAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAA

		GGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAA AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAA AAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAC CCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAA AAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAA AAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
344	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L073	GGGaagcucagaauaaacgcucaacuuuggccggaucugccacCAUGGA GGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGAC CCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAG CGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAG CACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUG CUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGG UUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCC GCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUG CGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUG CGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCC GGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGC UGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCAC UCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUG CAGAACCAGGGCAACaccccggcuccccgccggcuccccaccucc accgaggagggcaccGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGC CAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCAC CGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGU GCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAA CCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGAC CGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCG GCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCU GCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGA CGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCU GGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAU CUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGA

		GAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCU GGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAU CUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGG CCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAA CUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCA GACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAA CGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGC CCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAU CGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUU CGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCC CAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGC CAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGA CCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUA CGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGA CGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACAC CGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAU CAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCU GCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAA GUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGG CUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGA GGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAA GAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAA CCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGA CAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGA GCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUA CCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAA GAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCC CCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGAC CCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUU CGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUC CUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCU GCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCU GUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAA GGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGC CUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGA

		CCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAA GCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUG CUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCG GUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCU GAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA GGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGAC CCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGA GCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAA GGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGG CUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAU CCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUU CCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAU GCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGA GGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGA CUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUC CCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAA GGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGC ACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCC GGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAG GAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUG GAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUG UACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGAC CAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGAC GUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGAC GACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGAC AAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAG GAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCA GCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUU CGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUC CGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCU GGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCA GAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGA GAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCAC CCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGA

		CUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUA CCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGU GGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGA GUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGA CGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAU CGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAA CAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGC CAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGAC CAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGG CCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAU GCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCA GACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAA GCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGA CUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGU GGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAA GGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUC CUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAA GGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAA GCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGG CCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCA GAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGU GAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCU GAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCU GUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAU CAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAU CCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGC CUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCA GGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAA CCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACAC CACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGA GGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCAC CGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCU GGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGUGUGACUAGCaccagccucaagaacacccgaauggagucucu

		aagcuacauaauaccaacuuacacuuuacaaaauguugucccccaaaauguagcc auucguaucugcuccuaauaaaaagaaaguuucuucacauucuCUCGAGA AAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA ACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAA AAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA AAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAA GGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAA AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAA AAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAC CCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAA AAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAA AAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
345	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L074	GGGaagcucagaauaaacgcucaacuuuggccggaucugccacCAUGGA GGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGAC CCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAG CGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAG CACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUG CUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGG UUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCC GCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUG CGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUG CGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCC GGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGC UGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCAC UCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUG CAGAACCAGGGCAACggcuccgagcccgccaccuccggcuccgagac ccccggcaccuccaccGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGC CAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCAC CGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGU GCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAA

		CCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGAC
		CGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCG
		GCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCU
		GCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGA
		CGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCU
		GGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAU
		CUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGA
		GAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCU
		GGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAU
		CUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGG
		CCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAA
		CUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCA
		GACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAA
		CGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGC
		CCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAU
		CGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUU
		CGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCC
		CAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGC
		CAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGA
		CCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUA
		CGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGA
		CGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACAC
		CGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAU
		CAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCU
		GCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAA
		GUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGG
		CUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGA
		GGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAA
		GAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAA
		CCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGA
		CAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGA
		GCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUA
		CCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAA
		GAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCC
		CCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGAC

		CCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUU CGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUC CUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCU GCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCU GUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAA GGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGC CUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGA CCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAA GCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUG CUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCG GUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCU GAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA GGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGAC CCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGA GCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAA GGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGG CUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAU CCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUU CCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAU GCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGA GGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGA CUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUC CCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAA GGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGC ACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCC GGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAG GAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUG GAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUG UACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGAC CAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGAC GUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGAC GACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGAC AAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAG GAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCA

		GCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUU
		CGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUC
		CGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCU
		GGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCA
		GAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGA
		GAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCAC
		CCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGA
		CUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUA
		CCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGU
		GGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGA
		GUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGA
		CGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAU
		CGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAA
		CAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGC
		CAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGAC
		CAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGG
		CCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAU
		GCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCA
		GACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAA
		GCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGA
		CUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC
		CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGU
		GGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAA
		GGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUC
		CUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAA
		GGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAA
		GCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGG
		CCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCA
		GAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGU
		GAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCU
		GAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCU
		GUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAU
		CAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAU
		CCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGC
		CUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCA

		GGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAA CCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACAC CACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGA GGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCAC CGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCU GGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGUGUGACUAGCaccagccucaagaacacccgaauggagucucu aagcuacauaaauaccaacuuacacuuuacaaaauguugucccccaaaauguagcc auucguaucugcuccuaauaaaaagaaaguuucuucacauucuCUCGAGA AAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA ACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAA AAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA AAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAA GGGAAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAA AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAA AAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAC CCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAA AAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAA AAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
346	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L019	GGGaagcucagaauaaacgcucaacuuuggccggaucugccacCAUGGA GGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGAC CCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAG CGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAG CACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUG CUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGG UUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCC GCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUG CGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUG CGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCC GGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGC

		UGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCAC UCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUG CAGAACCAGGGCAACgaggccgccgccaaggaggccgccgccaagga ggccgccgccaagGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCC AUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACC GACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUG CUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAAC CUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACC GCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGG CGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUG CAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGAC GACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUG GUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUC UUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAG AAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUG GUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUC UACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGC CACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAAC UCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAG ACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAAC GCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCC CGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUC GCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUC GGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCC AACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCC AAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUAC GCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGAC GCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACC GAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUC AAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUG CUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAG UACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGC UACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAG GAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAG

		AUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAAC
		CGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGAC
		AACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAG
		CUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUAC
		CCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAG
		AUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCC
		CUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACC
		CGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUC
		GAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCC
		UUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUG
		CCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUG
		UACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAG
		GUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCC
		UUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGAC
		CUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAG
		CAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGC
		UUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGG
		UUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUG
		AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAG
		GAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACC
		CUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAG
		CGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAG
		GUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGC
		UGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUC
		CGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUC
		CUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUG
		CAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAG
		GACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGAC
		UCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCC
		CCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAG
		GUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCAC
		AAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAG
		AACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGG
		GAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGA
		GCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGA

		GAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUA CUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCA GGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGU GGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGA CUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAA GAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGA GGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGC UGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCG ACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCG AGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGG UGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGA UCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGA ACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCC UGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACU UCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACC ACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGG GCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGU CCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACG UGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCG GCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACA UCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCA ACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCA ACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCC GGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGC CCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGA CCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGC GGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACU GGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCA CCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGG AGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGG AGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCU UCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGG GCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGC UGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCC GGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGA

		AGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGA ACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGA AGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGU UCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCA UCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCC UGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCU ACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGG CCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACC UGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCA CCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGG UGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCG GCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGG GCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGUGUGACUAGCaccagccucaagaacacccgaauggagucucuaag cuacauaauaccaacuuacacuuuacaaaauguugucccccaaaauguagccauu cguaucugcuccuaauaaaaagaaaguuucuucacauucuCUCGAGAAA AAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAA AAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAC AUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAA AAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAA AAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGG GAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAA AAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAA AAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCC AAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAA AAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAA AAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
347	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L015	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA

		AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG
		AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC
		UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA
		UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG
		GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG
		UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU
		ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA
		GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG
		ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC
		ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG
		ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG
		CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGGAGGAGGAGGAA
		GCGAAGCAGCAGCAAAGGAAGCAGCAGCAAAGGACA
		AGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACA
		GCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGG
		UCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAG
		ACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCAC
		UGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAA
		GACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGA
		AGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUC
		AGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUC
		CACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGAC
		AAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUC
		GUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACA
		AUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACA
		GACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUG
		GCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUC
		GAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGAC
		AAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAG
		CUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUC
		GACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAG
		AGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCG
		GGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUC
		GCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGC
		AACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUG

		AGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUG CUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUC CUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUG AGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAG GCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUC UUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUAC AUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAG UUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACA GAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUG CUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUC CCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUC CUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAG GACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUC AGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGA AACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAA GAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAG GUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUC ACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUC ACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGA GAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAG ACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAA GACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUC GAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGAC AUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUC GAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGAC AUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCA GCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGAC UGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGC AGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCG

		ACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCC
		ACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGA
		AGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACG
		AACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCA
		AGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACG
		AACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAA
		ACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAA
		CACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUG
		AAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG
		CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACA
		GCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCA
		GAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGA
		CAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAU
		CGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGA
		CAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGG
		AAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAA
		GAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGC
		AAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGAC
		AAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACA
		AGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA
		GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA
		GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGC
		UGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCA
		AGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCU
		ACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCAC
		ACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC
		UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCG
		UCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGA
		UGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAA
		CAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACU
		UCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAA
		UCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAA
		CAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCG
		CAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA
		ACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU

		UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGA AGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAU ACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAA AGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGG GAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGA ACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGG AAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAA UGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACG AACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGU ACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCC CGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAAC AGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGA UCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACG CAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGC ACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACA UCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCAC CGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACA GAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACG CAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACG AAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACA GCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAA AGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCA UCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCG GAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAG CAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGC UGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCAC UGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCA AGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCUAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAU CUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAA GAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUU GGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAU UUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCA

		AUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
348	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L016	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAGGCCGCCGCCA AGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACA AGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACA GCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGG UCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAG ACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCAC UGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAA GACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGA AGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUC AGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUC CACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGAC AAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUC

		GUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACA AUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACA GACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUG GCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUC GAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGAC AAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAG CUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUC GACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAG AGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCG GGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUC GCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGC AACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUG AGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUG CUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUC CUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUG AGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAG GCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUC UUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUAC AUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAG UUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACA GAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUG CUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUC CCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUC CUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAG GACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUC AGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGA AACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAA GAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAG GUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUC ACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUC ACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGA

		GAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAG ACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAA GACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUC GAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGAC AUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUC GAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGAC AUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCA GCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGAC UGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGC AGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCG ACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCC ACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGA AGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACG AACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCA AGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACG AACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAA ACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAA CACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUG AAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACA GCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCA GAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGA CAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAU CGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGA CAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGG AAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAA GAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGC AAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGAC AAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACA AGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGC UGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCA

		AGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCU
		ACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCAC
		ACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC
		UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCG
		UCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGA
		UGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAA
		CAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACU
		UCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAA
		UCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAA
		CAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCG
		CAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA
		ACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU
		UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG
		ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGA
		AGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAU
		ACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAA
		AGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGG
		GAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGA
		ACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGG
		AAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU
		ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAA
		UGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACG
		AACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGU
		ACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCC
		CGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAAC
		AGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGA
		UCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACG
		CAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGC
		ACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACA
		UCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCAC
		CGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACA
		GAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACG
		CAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACG
		AAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACA
		GCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAA

		AGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCA UCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCG GAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAG CAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGC UGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCAC UGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCA AGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCUAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAU CUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAA GAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUU GGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAU UUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCA AUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
349	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L019	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG

		CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAGGCCGCCGCCA AGGAGGCCGCCGCCAAGGAGGCCGCCGCCAAGGACA AGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACA GCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGG UCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAG ACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCAC UGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAA GACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGA AGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUC AGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUC CACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGAC AAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUC GUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACA AUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACA GACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUG GCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUC GAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGAC AAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAG CUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUC GACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAG AGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCG GGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUC GCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGC AACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUG AGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUG CUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUC CUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUG AGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAG GCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUC UUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUAC AUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAG UUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACA GAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUG

		CUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUC
		CCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUC
		CUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAG
		GACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUC
		AGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGA
		AACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAA
		GAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC
		GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA
		AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAG
		GUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUC
		ACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUC
		ACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGA
		GAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAG
		ACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAA
		GACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUC
		GAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC
		CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG
		GACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGAC
		AUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUC
		GAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGAC
		AUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCA
		GCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGAC
		UGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGC
		AGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCG
		ACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCC
		ACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGA
		AGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACG
		AACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCA
		AGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACG
		AACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAA
		ACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAA
		CACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUG
		AAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG
		CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACA
		GCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCA

		GAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGA CAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAU CGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGA CAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGG AAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAA GAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGC AAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGAC AAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACA AGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGC UGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCA AGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCU ACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCAC ACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCAC UGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCG UCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGA UGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAA CAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACU UCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAA UCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAA CAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCG CAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCG ACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGA AGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAU ACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAA AGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGG GAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGA ACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGG AAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAA UGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACG AACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGU

		ACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCC CGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAAC AGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGA UCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACG CAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGC ACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACA UCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCAC CGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACA GAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACG CAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACG AAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACA GCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAA AGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCA UCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCG GAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAG CAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGC UGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCAC UGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCA AGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCUAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAU CUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAA GAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUU GGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAU UUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCA AUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
350	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L021	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA

		UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA
		AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG
		AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC
		UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA
		UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG
		GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG
		UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU
		ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA
		GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG
		ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC
		ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG
		ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG
		CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGGCGGCGGCGGCA
		GCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCG
		GCGGCGGCAGCGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGG
		CCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCA
		CAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGG
		UCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGA
		ACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAA
		CAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAA
		GAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACC
		UGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCG
		ACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC
		UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA
		UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACG
		AAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGC
		UGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGA
		UCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAG
		GACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACA
		ACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCC
		AGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCA
		ACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCG
		CAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGA
		UCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGU
		UCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACAC

		CGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACG
		CAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACG
		ACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGU
		ACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCG
		ACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACA
		CAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGA
		UCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACAC
		UGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAA
		AGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACG
		GAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGG
		AAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAA
		AGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA
		ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCG
		ACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAG
		AACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCU
		ACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAA
		AGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC
		CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGA
		CAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACU
		UCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGA
		GCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACC
		UGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGC
		UGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAA
		AGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGG
		CAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG
		ACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCA
		AGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAU
		GCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACA
		GAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGC
		UGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACG
		AAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGA
		CACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAG
		AAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACA
		AGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACA
		GGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG

		AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGA CUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUU CAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAA GGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGG AGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGU CAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAG ACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAG AGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAG CAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCA AGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGG UCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACC UGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACG ACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGG ACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCG ACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCG AAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGA CAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAG UUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUG AGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAG CUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCA CAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUC ACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAG GACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAAC UACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUC GUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUG GAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUAC GACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAA AUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGC AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUG GCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAA ACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAG GGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGC

		AUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUC CAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCG AAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAG GACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGC CCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAG GUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGU CAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAG CAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGC AAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCA UCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAA ACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGU ACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAA AGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGC AGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACG AAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAG UCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGA GCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAG AACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGA CAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCG ACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAUCUGAGCC AGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACAAACCUGA GCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGG UCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAG UCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGCGACA UCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGCACAGACG AAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCACCGGAAU ACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACAGCAACG GAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCC CGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAGUCUAGACAU CACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAA GAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCU CUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUG

		UCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUC UUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAG AACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAU
351	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L024	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGGCGGCGGCGGCA GCGGAGGAGGAGGAAGCGAAGCCGCCGCCAAAGAGG CCGCCGCCAAGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGG CCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCA CAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGG UCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGA ACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAA CAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAA GAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACC UGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCG

		ACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC
		UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA
		UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACG
		AAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGC
		UGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGA
		UCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAG
		GACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACA
		ACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCC
		AGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCA
		ACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCG
		CAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGA
		UCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGU
		UCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACAC
		CGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACG
		CAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACG
		ACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGU
		ACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCG
		ACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACA
		CAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGA
		UCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACAC
		UGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAA
		AGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACG
		GAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGG
		AAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAA
		AGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA
		ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCG
		ACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAG
		AACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCU
		ACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAA
		AGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC
		CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGA
		CAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACU
		UCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGA
		GCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACC
		UGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGC

		UGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAA AGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGG CAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCA AGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAU GCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACA GAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGC UGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACG AAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGA CACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAG AAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACA AGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACA GGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGA CUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUU CAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAA GGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGG AGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGU CAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAG ACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAG AGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAG CAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCA AGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGG UCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACC UGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACG ACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGG ACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCG ACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCG AAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGA CAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAG UUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUG AGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAG CUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCA

		CAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC
		GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUC
		ACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAG
		GACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAAC
		UACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUC
		GUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUG
		GAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUAC
		GACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAA
		AUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGC
		AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUG
		GCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAA
		ACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAG
		GGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGC
		AUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUC
		CAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCG
		AAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAG
		GACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGC
		CCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAG
		GUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGU
		CAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAG
		CAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGC
		AAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCA
		UCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAA
		ACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC
		UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGU
		ACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAA
		AGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGC
		AGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACG
		AAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAG
		UCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGA
		GCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAG
		AACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGA
		CAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCG
		ACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA
		AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA

		UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAUCUGAGCC AGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACAAACCUGA GCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGG UCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAG UCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGCGACA UCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGCACAGACG AAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCACCGGAAU ACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACAGCAACG GAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCC CGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAGUCUAGACAU CACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAA GAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCU CUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUG UCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUC UUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAG AACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAU
352	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L025	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG

		ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC
		ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG
		ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG
		CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGGCGGCGGCGGAA
		GCGAGGCCGCUGCCAAAGGCGGAGGAGGAAGCGGAG
		GAGGCGGCAGCGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGG
		CCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCA
		CAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGG
		UCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGA
		ACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAA
		CAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAA
		GAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACC
		UGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCG
		ACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC
		UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA
		UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACG
		AAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGC
		UGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGA
		UCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAG
		GACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACA
		ACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCC
		AGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCA
		ACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCG
		CAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGA
		UCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGU
		UCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACAC
		CGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACG
		CAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACG
		ACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGU
		ACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCG
		ACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACA
		CAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGA
		UCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACAC
		UGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAA
		AGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACG

		GAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGG AAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAA AGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCG ACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAG AACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCU ACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAA AGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGA CAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACU UCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGA GCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACC UGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGC UGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAA AGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGG CAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG ACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCA AGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAU GCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACA GAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGC UGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACG AAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGA CACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAG AAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACA AGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACA GGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGA CUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUU CAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAA GGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGG AGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGU CAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAG ACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAG AGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAG

		CAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCA AGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGG UCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACC UGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACG ACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGG ACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCG ACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCG AAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGA CAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAG UUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUG AGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAG CUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCA CAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUC ACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAG GACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAAC UACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUC GUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUG GAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUAC GACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAA AUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGC AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUG GCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAA ACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAG GGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGC AUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUC CAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCG AAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAG GACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGC CCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAG GUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGU CAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAG CAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGC AAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCA

		UCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAA ACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGU ACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAA AGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGC AGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACG AAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAG UCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGA GCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAG AACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGA CAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCG ACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAUCUGAGCC AGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACAAACCUGA GCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGG UCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAG UCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGCGACA UCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGCACAGACG AAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCACCGGAAU ACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACAGCAACG GAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCC CGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAGUCUAGACAU CACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAA GAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCU CUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUG UCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUC UUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAG AACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAU
353	мРНК, кодирующая редактор	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA

	оснований с линкером L036	CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAGGCCGCCGCCA AGGAGGCCGCCGCCAAGGAGGCCGCCGCCAAGGAGG CCGCCGCCAAGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGG CCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCA CAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGG UCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGA ACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAA CAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAA GAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACC UGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCG ACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACG AAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGC UGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGA UCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAG GACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACA ACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCC AGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCA

		ACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCG
		CAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGA
		UCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGU
		UCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACAC
		CGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACG
		CAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACG
		ACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGU
		ACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCG
		ACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACA
		CAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGA
		UCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACAC
		UGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAA
		AGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACG
		GAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGG
		AAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAA
		AGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA
		ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCG
		ACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAG
		AACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCU
		ACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAA
		AGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC
		CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGA
		CAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACU
		UCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGA
		GCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACC
		UGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGC
		UGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAA
		AGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGG
		CAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCG
		ACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCA
		AGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAU
		GCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACA
		GAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGC
		UGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACG
		AAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGA

		CACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAG
		AAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACA
		AGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACA
		GGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG
		AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGA
		CUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUU
		CAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAA
		GGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGG
		AGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG
		AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGU
		CAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAG
		ACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAG
		AGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAG
		CAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCA
		AGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGG
		UCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACC
		UGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCG
		ACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACG
		ACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGG
		ACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCG
		ACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCG
		AAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGA
		CAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAG
		UUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUG
		AGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAG
		CUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCA
		CAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC
		GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUC
		ACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAG
		GACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAAC
		UACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUC
		GUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUG
		GAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUAC
		GACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAA
		AUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGC

		AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUG GCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAA ACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAG GGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGC AUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUC CAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCG AAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAG GACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGC CCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAG GUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGU CAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAG CAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGC AAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCA UCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAA ACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGU ACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAA AGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGC AGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACG AAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAG UCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGA GCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAG AACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGA CAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCG ACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAUCUGAGCC AGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACAAACCUGA GCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGG UCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAG UCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGCGACA UCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGCACAGACG AAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCACCGGAAU ACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACAGCAACG GAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCC

		CGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAGUCUAGACAU CACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAA GAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCU CUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUG UCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUC UUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAG AACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAU
354	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L051	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGGAGGAGGAGGAA GCGAAGCCGCCGCCAAAGAGGCCGCCGCCAAGGGAG GCGGCGGCAGCGAGGCCGCCGCCAAGGACAAGAAGU ACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCG GAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGA GCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC

		ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGA AGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAG AACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAAC GAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGA CUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAG CACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGAC GAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUAC CACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAG GCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACAC AUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUG UUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUC GAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCA AAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGA AGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAA AAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUG AGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUC GACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAG GACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCA CAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCA GCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGAC AUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCG CUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACAC CACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGA CAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUC AAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAA CUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGA AAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGA AGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAAC AGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUC CCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGC

		AGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAAC
		AAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAA
		GGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGAC
		AAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCU
		GCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGU
		CUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGA
		AGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACA
		GAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAA
		CAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA
		CUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAU
		CAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGG
		AACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA
		GGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCU
		GGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGA
		CAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC
		ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA
		GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA
		GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG
		GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU
		UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG
		ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC
		AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA
		UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG
		GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG
		UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG
		UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA
		AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA
		AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC
		CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG
		AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA
		AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC
		AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG
		CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG
		GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC
		GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG

		AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG
		AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA
		GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG
		AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU
		CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU
		GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG
		AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU
		CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU
		CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC
		AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA
		GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG
		AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC
		AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA
		GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA
		GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA
		GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA
		AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU
		CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU
		CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA
		GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU
		GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA
		CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU
		CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA
		GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC
		AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU
		CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA
		GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU
		GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG
		CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG
		CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG
		CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG
		ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA
		AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG
		AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC
		UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG

		ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGC CUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCA AUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGU AAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUU UAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAA UAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
355	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L062	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG

		GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG
		UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU
		ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA
		GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG
		ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC
		ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG
		ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG
		CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAGGCCGCCGCCA
		AGGAGGCCGCCGCCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCG
		GCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACAAGAAGU
		ACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCG
		GAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGA
		GCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC
		ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU
		UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGA
		AGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAG
		AACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAAC
		GAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGA
		CUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAG
		CACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGAC
		GAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUAC
		CACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAG
		GCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACAC
		AUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGA
		GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUG
		UUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUC
		GAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCA
		AAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGA
		AGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAA
		AAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUG
		AGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUC
		GACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAG
		GACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCA
		CAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCA
		GCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGAC

		AUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCG CUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACAC CACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGA CAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUC AAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAA CUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGA AAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGA AGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAAC AGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUC CCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGC AGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAAC AAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAA GGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGAC AAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCU GCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGU CUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGA AGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACA GAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAA CAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAU CAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGG AACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA GGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCU GGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGA CAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA

		UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG
		GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG
		UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG
		UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA
		AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA
		AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC
		CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG
		AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA
		AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC
		AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG
		CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG
		GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC
		GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG
		AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG
		AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA
		GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG
		AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU
		CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU
		GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG
		AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU
		CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU
		CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC
		AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA
		GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG
		AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC
		AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA
		GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA
		GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA
		GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA
		AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU
		CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU
		CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA
		GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU
		GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA
		CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU

		CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGC CUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCA AUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGU AAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUU UAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAA UAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAA

		AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
356	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L063	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAAGCAGCAGCAA AGGAAGCAGCAGCAAAGGGAGGAGGAGGAAGCGGA GGAGGAGGAAGCGAAGCAGCAGCAAAGGACAAGAA GUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGU CGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCC GAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAG ACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCU GUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACU GAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAA AGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCA ACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGA AGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCG ACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCU ACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACA

		AGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCAC ACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAG GAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACG CAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCA GAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAG AAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCAC UGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACU UCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCA AGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGG CACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGG CAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCG ACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCAC CGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAAC ACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCA GACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCU UCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCG ACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCA UCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAG AACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGA GAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGC ACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGA GAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACA ACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAA UCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACA GCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAA ACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGAC AAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACA GUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAA CAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACA AACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGAC

		UACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAA
		AUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG
		GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGAC
		AAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUC
		CUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAA
		GACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUA
		CGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCU
		GAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGA
		GCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGA
		GCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACG
		GAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACG
		ACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGG
		CACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAAC
		ACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGA
		AGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAAC
		UGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACA
		UCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACAC
		AGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAG
		AGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCA
		GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU
		GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAA
		CGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAU
		CAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGU
		CCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAA
		CAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAA
		GAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAA
		GAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAA
		GCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAA
		GGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGC
		AGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACA
		GAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAG
		AAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAU
		CAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU
		GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAA
		GGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGA

		CGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAU
		CAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUA
		CGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAU
		CGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGC
		AAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUU
		CAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAG
		AAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGG
		AGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC
		AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAU
		CGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAG
		CAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAA
		GCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAA
		GUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAG
		CGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAG
		CAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAU
		CACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCC
		GAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGU
		CAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAG
		CCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCU
		GGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACU
		GGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCU
		GGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGA
		AGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCA
		CAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAG
		CGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAA
		CCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAG
		AGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAU
		CCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGC
		AGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAA
		GAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAAC
		ACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC
		AAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGG
		AGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGA
		AACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCU
		GAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAA

		CAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUA CGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGAC AAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGU CAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAU GCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGG UCUAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAUCUCA GCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAU CAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGU GUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUC UUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUU AAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
357	мРНК, кодирующая редактор оснований с линкером L066	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCU UUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCA CCAUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACC UGAUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACA ACGGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACG AAGUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGA UGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAA AGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAG AACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGC UGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCA UCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAG GAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACG UCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACU ACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGA GAGACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACG ACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACC ACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGG ACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAG CAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAAGCAGCAGCAA AGGAAGCAGCAGCAAAGGAAGCAGCAGCAAAGGGAG

		GAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGACAAGAAG UACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUC GGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCG AGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUG AAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAA GAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAA CGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAG ACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAA GCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGA CGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUA CCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAA GGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACA CAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGG AGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCU GUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUU CGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGC AAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAG AAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGA AAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACU GAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAA GGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGC ACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGC AGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGA CAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACA CCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAG ACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUU CGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGA CGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAU CAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGA ACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAG AAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCA

		CCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAG AAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAA CAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAU CCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAG CAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAAC AAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAA GGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGAC AAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCU GCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGU CUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGA AGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACA GAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAA CAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAU CAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGG AACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA GGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCU GGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGA CAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC

		AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG
		CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG
		GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC
		GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG
		AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG
		AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA
		GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG
		AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU
		CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU
		GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG
		AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU
		CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU
		CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC
		AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA
		GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG
		AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC
		AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA
		GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA
		GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA
		GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA
		AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU
		CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU
		CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA
		GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU
		GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA
		CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU
		CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA
		GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC
		AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU
		CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA
		GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU
		GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG
		CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG
		CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG
		CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG

		ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGC CUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCA AUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGU AAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUU UAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAA UAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAU
358-359		Не используется
360	Открытая рамка считывания для Nme2 Cas9	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAA GGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCTCCGG CGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatc ggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatcc ggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcg

		actccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggc gggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcag gccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagct gcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctg cacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgcc gacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcag accggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccg gccacatccggaaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaaggacctgca ggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaacccccacgtgtccg gcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtccg gcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaagg ccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctg cggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctg atggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgg gcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgagg cctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccgggccctggagaagga gggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatc ggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggacc gggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgc agatctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggta cgacgaggcctgcgccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgagga gaagatctacctgccccccatccccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgg gccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccg cccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaagg agatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaa gttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagct gcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctg gtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccgga cctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaag ggcaaccagacccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcag gagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcc tgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggta cgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggca agcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctgggg cctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggt

		ggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggag atgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccag aagacccacttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttc ggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcg gaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacc cccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccc tgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtg gctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccgg gagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgcc aagcaggccttcgaccccaaggacaaccccttctacaagaagggcggccagctggtga aggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacg cctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggac aagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaa catcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttc tccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagtt cgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaa gggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagt accaggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggcccc ccgtgcggtag
361	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L070	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA

		UCCUGCAGAACCAGGGCAACggcaccaaggacuccaccaaggaca uccccgagacccccuccaaggacGACAAGAAGUACUCCAUCGGC CUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUG AUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUC AAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAG AAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGC GAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCC CGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGC UACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAG GUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCC UUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUAC CACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAG AAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGG CUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUC CGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCC GACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUG GUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCC AUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUG UCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAAC CUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGC CUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUG ACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAG GACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGAC GACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGAC CAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUG UCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUG AACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCC AUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUG ACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCC GAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAG AACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCC CAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUG GAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAG CUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACC

		UUCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUG
		GGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGAC
		UUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUC
		GAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUG
		GGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGG
		AUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGG
		AACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCC
		CAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAG
		AACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCC
		CUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUG
		ACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAG
		CCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUC
		GUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACC
		GUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUC
		GAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAG
		GACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGAC
		CUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGAC
		AACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUG
		CUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUC
		GAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGAC
		GACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUAC
		ACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAAC
		GGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUG
		GACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAAC
		UUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUC
		AAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAG
		GGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCC
		GGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACC
		GUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGG
		CCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGC
		CCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAA
		CUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAU
		CAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCC
		CGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUA
		CCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGU

		GGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUA
		CGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAA
		GGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUC
		CGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUC
		CGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGC
		GGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGA
		AGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC
		UGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGC
		AGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGG
		CCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACG
		ACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGA
		UCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGA
		AGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACA
		ACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCG
		UGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGC
		UGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGU
		ACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGG
		AGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACU
		CCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCC
		UGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCG
		AGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACA
		AGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGU
		CCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGG
		UGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGC
		CCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGA
		AGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACU
		CCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCA
		AGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCG
		UGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGU
		CCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGG
		CCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCA
		UCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGA
		ACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGC
		UGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGU
		ACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGA

		AGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGC AGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACG AGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGG UGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGU CCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGG AGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGA CCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCG ACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCA AGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCA UCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCC AGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGUGA
362	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L071	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA UCCUGCAGAACCAGGGCAACggccgggacgugcggcagcccgag gugaaggaggagaagcccgaguccGACAAGAAGUACUCCAUCGG CCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGU GAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUU CAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAA GAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGG CGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGC

		CCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUG CUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAA GGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUC CUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCA CCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUA CCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAA GAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCG GCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUU CCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCC CGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCU GGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCC CAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCU GUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAA CCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGG CCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCU GACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGA GGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGA CGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGA CCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCU GUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGU GAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUC CAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCU GACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCC CGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAA GAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUC CCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCU GGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAA GCUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGAC CUUCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCU GGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGA CUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAU CGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGU GGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUG GAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUG GAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGC

		CCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAA
		GAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUC
		CCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCU
		GACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAA
		GCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAU
		CGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGAC
		CGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAU
		CGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGA
		GGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGA
		CCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGA
		CAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGU
		GCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAU
		CGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGA
		CGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUA
		CACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAA
		CGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCU
		GGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAA
		CUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUU
		CAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCA
		GGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGC
		CGGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGAC
		CGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGG
		GCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGG
		CCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGA
		ACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCA
		UCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACC
		CCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGU
		ACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACG
		UGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACU
		ACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGA
		AGGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGU
		CCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCU
		CCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGG
		CGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGG
		AAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGC

		CUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGG CAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUG GCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUAC GACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUG AUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGG AAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAAC AACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCC GUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAG CUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUG UACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAG GAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUAC UCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACC CUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUC GAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGAC AAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUG UCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAG GUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUG CCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAG AAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGAC UCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCC AAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCC GUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGG UCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAG GCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAG AACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAG CUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAG UACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAG AAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAG CAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGAC GAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGG GUGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUG UCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGG GAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUG ACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUC

		GACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACC AAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCC AUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCC CAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAG AAGCGGAAGGUGUGA
363	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L072	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA UCCUGCAGAACCAGGGCAACgagggcaaguccuccggcuccggc uccgaguccaaguccaccgccggcGACAAGAAGUACUCCAUCGG CCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGU GAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUU CAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAA GAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGG CGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGC CCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUG CUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAA GGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUC CUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCA CCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUA CCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAA GAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCG

		GCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUU
		CCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCC
		CGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCU
		GGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCC
		CAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCU
		GUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAA
		CCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGG
		CCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCU
		GACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGA
		GGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGA
		CGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGA
		CCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCU
		GUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGU
		GAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUC
		CAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCU
		GACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCC
		CGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAA
		GAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUC
		CCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCU
		GGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAA
		GCUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGAC
		CUUCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCU
		GGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGA
		CUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAU
		CGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGU
		GGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUG
		GAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUG
		GAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGC
		CCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAA
		GAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUC
		CCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCU
		GACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAA
		GCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAU
		CGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGAC
		CGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAU

		CGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGA GGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGA CCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGA CAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGU GCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAU CGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGA CGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUA CACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAA CGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCU GGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAA CUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUU CAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCA GGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGC CGGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGAC CGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGG GCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGG CCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGA ACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCA UCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACC CCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGU ACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACG UGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACU ACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGA AGGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGU CCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCU CCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGG CGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGG AAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGC CUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGG CAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUG GCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUAC GACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUG AUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGG AAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAAC AACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCC

		GUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAG CUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUG UACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAG GAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUAC UCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACC CUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUC GAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGAC AAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUG UCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAG GUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUG CCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAG AAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGAC UCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCC AAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCC GUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGG UCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAG GCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAG AACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAG CUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAG UACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAG AAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAG CAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGAC GAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGG GUGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUG UCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGG GAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUG ACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUC GACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACC AAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCC AUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCC CAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAG AAGCGGAAGGUGUGA
364	Открытая рамка считывания	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG

	редактора оснований с линкером L073	GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA UCCUGCAGAACCAGGGCAACaccccggcucccccgccggcuccc ccaccuccaccgaggagggcaccGACAAGAAGUACUCCAUCGGC CUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUG AUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUC AAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAG AAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGC GAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCC CGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGC UACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAG GUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCC UUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUAC CACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAG AAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGG CUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUC CGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCC GACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUG GUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCC AUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUG UCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAAC CUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGC

		CUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUG ACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAG GACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGAC GACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGAC CAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUG UCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUG AACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCC AUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUG ACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCC GAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAG AACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCC CAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUG GAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAG CUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACC UUCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUG GGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGAC UUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUC GAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUG GGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGG AUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGG AACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCC CAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAG AACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCC CUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUG ACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAG CCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUC GUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACC GUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUC GAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAG GACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGAC CUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGAC AACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUG CUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUC GAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGAC GACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUAC

		ACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAAC
		GGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUG
		GACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAAC
		UUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUC
		AAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAG
		GGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCC
		GGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACC
		GUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGG
		CCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGC
		CCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAA
		CUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAU
		CAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCC
		CGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUA
		CCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGU
		GGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUA
		CGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAA
		GGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUC
		CGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUC
		CGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGC
		GGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGA
		AGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC
		UGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGC
		AGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGG
		CCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACG
		ACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGA
		UCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGA
		AGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACA
		ACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCG
		UGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGC
		UGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGU
		ACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGG
		AGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACU
		CCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCC
		UGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCG
		AGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACA

		AGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGU CCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGG UGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGC CCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGA AGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACU CCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCA AGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCG UGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGU CCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGG CCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCA UCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGA ACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGC UGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGU ACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGA AGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGC AGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACG AGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGG UGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGU CCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGG AGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGA CCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCG ACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCA AGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCA UCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCC AGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGUGA
365	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L074	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG

		AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC
		GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG
		ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG
		ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG
		AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC
		AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG
		AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA
		UCCUGCAGAACCAGGGCAACggcuccgagcccgccaccuccggc
		uccgagacccccggcaccuccaccGACAAGAAGUACUCCAUCGG
		CCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGU
		GAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUU
		CAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAA
		GAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGG
		CGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGC
		CCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUG
		CUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAA
		GGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUC
		CUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCA
		CCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUA
		CCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAA
		GAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCG
		GCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUU
		CCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCC
		CGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCU
		GGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCC
		CAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCU
		GUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAA
		CCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGG
		CCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCU
		GACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGA
		GGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGA
		CGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGA
		CCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCU
		GUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGU
		GAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUC

		CAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCU GACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCC CGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAA GAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUC CCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCU GGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAA GCUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGAC CUUCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCU GGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGA CUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAU CGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGU GGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUG GAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUG GAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGC CCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAA GAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUC CCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCU GACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAA GCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAU CGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGAC CGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAU CGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGA GGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGA CCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGA CAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGU GCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAU CGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGA CGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUA CACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAA CGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCU GGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAA CUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUU CAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCA GGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGC CGGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGAC

		CGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGG
		GCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGG
		CCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGA
		ACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCA
		UCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACC
		CCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGU
		ACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACG
		UGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACU
		ACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGA
		AGGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGU
		CCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCU
		CCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGG
		CGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGG
		AAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGC
		CUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGG
		CAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUG
		GCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUAC
		GACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUG
		AUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGG
		AAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAAC
		AACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCC
		GUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAG
		CUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUG
		UACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAG
		GAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUAC
		UCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACC
		CUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUC
		GAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGAC
		AAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUG
		UCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAG
		GUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUG
		CCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAG
		AAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGAC
		UCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCC
		AAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCC

		GUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGG UCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAG GCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAG AACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAG CUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAG UACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAG AAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAG CAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGAC GAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGG GUGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUG UCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGG GAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUG ACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUC GACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACC AAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCC AUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCC CAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAG AAGCGGAAGGUGUGA
366	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L019	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACG GCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGG UGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGC UGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCU CCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCG AGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGC GGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACG ACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACG AGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACG AGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCA

		UCCUGCAGAACCAGGGCAACgaggccgccgccaaggaggccgcc gccaaggaggccgccgccaagGACAAGAAGUACUCCAUCGGCC UGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGA UCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCA AGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGA AGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCG AGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCC GGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCU ACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGG UGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCU UCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACC CCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACC ACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGA AGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGC UGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCC GGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCG ACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGG UGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCA UCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGU CCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACC UGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCC UGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGA CCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGG ACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACG ACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACC AGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGU CCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGA ACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCA UGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGA CCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCG AGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGA ACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCC AGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGG AGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGC UGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCU

		UCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGG
		GCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACU
		UCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCG
		AGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGG
		GCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGA
		UGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGA
		ACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCC
		AGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGA
		ACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCC
		UGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGA
		CCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGC
		CCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCG
		UGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCG
		UGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCG
		AGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGG
		ACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACC
		UGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACA
		ACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGC
		UGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCG
		AGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACG
		ACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACA
		CCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACG
		GCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGG
		ACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACU
		UCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCA
		AGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGG
		GCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCG
		GCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCG
		UGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGC
		CGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCC
		CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC
		UCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUC
		AAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCC
		GUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUAC
		CUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUG

		GACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUAC
		GACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAG
		GACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCC
		GACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCC
		GAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCG
		GCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAA
		GUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCU
		GUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCA
		GCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGC
		CCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGA
		CGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAU
		CACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAA
		GGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAA
		CUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGU
		GGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCU
		GGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUA
		CGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGA
		GAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUC
		CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCU
		GGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGA
		GACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAA
		GGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUC
		CAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGU
		GCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCC
		CAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAA
		GGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUC
		CCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAA
		GGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGU
		GAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUC
		CUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGC
		CAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAU
		CAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAA
		CGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCU
		GCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUA
		CGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAA

		GCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGA GAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGU GAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUC CGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGA GCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGAC CAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGA CACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAA GGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAU CACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCA GCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAA GCGGAAGGUGUGA
367	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L015	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACGGAGGAGGAGGAAGC GAAGCAGCAGCAAAGGAAGCAGCAGCAAAGGACAAG AAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGC GUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUG CUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGA

		CUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAG
		AAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAG
		CAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCA
		CAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAA
		GAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGU
		CGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAU
		CUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGA
		CAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGC
		ACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGA
		AGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAA
		GCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCU
		GUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGA
		CGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAG
		CAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGG
		AGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGC
		ACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAA
		CUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAG
		CAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCU
		GGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCU
		GGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAG
		CGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC
		ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGA
		ACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGU
		CAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUU
		CUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAU
		CGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU
		CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGA
		AGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCU
		GAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCC
		GCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCU
		GAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGA
		CAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAG
		AAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAA
		CAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGA
		AACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGA

		CAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAU GACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGU CCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCAC AGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCAC AGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGA ACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGAC AAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGA CUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGA AAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCU GGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGA CAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAU CCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGA AGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAU ACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGC UGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUG AGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAG AGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGAC GGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCAC GACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAG GCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAA CACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAG AAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAA CUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAAC AUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACA CAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAA GAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCC AGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGC UGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGA ACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACA UCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCG UCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACA ACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGA AGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAA AGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAA

		AGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAG GCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGC AGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUG AUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAG CUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUAC AAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACAC GACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUG AUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUC UACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUG AUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACA GCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUC UUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUC AGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACA GGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCA ACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAAC AUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUC AGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGAC AAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAG AAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUAC AGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAG AGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGA AUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAAC CCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAA GUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUAC AGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAU GCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGA ACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUA CCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCC GGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACA GCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU CAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGC AAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCA CAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAU CAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACC

		GGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAG AAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGC AACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGA AACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAG CGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAA GGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAU CCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGG AAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGC AUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCU GACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACU GGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAA GAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUCUAAUA
368	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L016	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACgaggccgccgccaagggcggcg gcggcagcggcggcggcggcagcGACAAGAAGUACAGCAUCGG ACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUU CAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAA GAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGG

		AGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGC AAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAA GCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGAC ACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAU ACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAA AGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGA GACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGU UCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACC CGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGC UGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACC CGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCC UGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAA ACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGAC UGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAG AAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACG ACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAG ACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACC UGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAG UCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAA GCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACC UGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGC CGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCA AGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAA GCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCC UGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCAC CUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAA GACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAG AUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUAC GUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCA UGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCG

		UGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGC GCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGAC AAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCAC AGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAA CUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGA AAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAG AUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUC GAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCAC GACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUG GACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUC GUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUG AUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUC GACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAG AUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGA UCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAA UCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACA GAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGA CAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCG GACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACC UGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGC AGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCA UGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAA UGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGA AGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAA GGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAA CACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAG CUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUG UACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGC GACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUC CUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACA AGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUC CCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUAC UGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAG

		AGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGA GGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAG AGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCAC GUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAG UACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAG GUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUC AGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUC AACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAAC GCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCG AAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAG GUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAA CAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUC UACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUC ACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGG GACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUC CUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACA GAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUC CUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGA AAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUC GACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUC GCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAA GAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGA AAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCU GGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACC UGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAAC UGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCA GGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCG AGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCAC UACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAA CAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUAC CUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGC AAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAG GUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCG AUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC

		ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACA AGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCAC CAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAU CUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACA AACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAG CAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCG GAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAA AGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGC ACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCA CCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGAC AGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGA GGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAG
369	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L019	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACgaggccgccgccaaggaggccgc cgccaaggaggccgccgccaagGACAAGAAGUACAGCAUCGGA CUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUC AUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUC AAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAG AAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGA

		GAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCA AGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAA GGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAG CUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACA CCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUA CCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAA GAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAG ACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUU CAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCC GGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCU GGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCC GAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCU GAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAA CCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGG ACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACU GACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGA AGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGA CGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGA CCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCU GAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGU CAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAG CAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCU GACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCC GGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAA GAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAG CCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCU GGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCA AGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAA CAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACC UGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAG ACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGA UCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACG UCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAU GGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGU

		GGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCG CACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACA AGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAAC UGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGA AAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAG AUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUC GAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCAC GACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUG GACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUC GUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUG AUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUC GACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAG AUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGA UCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAA UCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACA GAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGA CAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCG GACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACC UGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGC AGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCA UGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAA UGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGA AGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAA GGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAA CACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAG CUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUG UACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGC GACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUC CUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACA AGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUC CCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUAC UGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAG

		AGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGA GGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAG AGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCAC GUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAG UACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAG GUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUC AGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUC AACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAAC GCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCG AAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAG GUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAA CAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUC UACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUC ACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGG GACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUC CUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACA GAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUC CUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGA AAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUC GACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUC GCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAA GAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGA AAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCU GGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACC UGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAAC UGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCA GGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCG AGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCAC UACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAA CAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUAC CUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGC AAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAG GUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCG AUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC

		ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACA AGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCAC CAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAU CUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACA AACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAG CAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCG GAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAA AGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGC ACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCA CCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGAC AGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGA GGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAG
370	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L021	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACggcggcggcggcagcggcggcg gcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcGACAAGAAGU ACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCG GAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGA GCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU

		UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGA AGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAG AACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAAC GAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGA CUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAG CACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGAC GAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUAC CACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAG GCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACAC AUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUG UUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUC GAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCA AAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGA AGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAA AAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUG AGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUC GACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAG GACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCA CAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCA GCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGAC AUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCG CUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACAC CACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGA CAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUC AAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAA CUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGA AAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGA AGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAAC AGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUC CCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGC AGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAAC

		AAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAA GGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGAC AAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCU GCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGU CUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGA AGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACA GAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAA CAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAU CAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGG AACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA GGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCU GGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGA CAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG

		AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC

		ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAAUAG
371	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L024	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACggcggcggcggcagcggaggag gaggaagcgaagccgccgccaaagaggccgccgccaagGACAAGAAGUA CAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGG AUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAG CAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACA

		CAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUU CGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAA GAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGA ACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACG AAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGAC UGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGC ACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACG AAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACC ACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGG CAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACA UGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAG ACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGU UCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAA GACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAA AGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGA GCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCG ACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGG ACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCAC AGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAG CAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACA UCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGC UGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACC ACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGAC AGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCG ACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACG GAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCA AGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAAC UGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAA AGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACC AGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAA GACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACA GAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCC CGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCA

		GAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAG GGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACA AACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAG AAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAAC AGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUAC UUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUC AGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGA ACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAG GACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUG GAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGAC AGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG

		AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG

		ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAA
372	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L025	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACggcggcggcggaagcgaggccg cugccaaaggcggaggaggaagcggaggaggcggcagcGACAAGAAGU ACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCG GAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGA

		GCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGA AGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAG AACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAAC GAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGA CUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAG CACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGAC GAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUAC CACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAG GCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACAC AUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGA GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUG UUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUC GAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCA AAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGA AGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAA AAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUG AGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUC GACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAG GACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCA CAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCA GCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGAC AUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCG CUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACAC CACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGA CAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUC AAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAA CUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGA AAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGA AGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAAC AGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUC

		CCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGC AGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAAC AAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAA GGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGAC AAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCU GCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGU CUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGA AGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACA GAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAA CAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAU CAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGG AACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA GGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCU GGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGA CAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC

		GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC

		UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAA
373	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L036	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACgaggccgccgccaaggaggccgc cgccaaggaggccgccgccaaggaggccgccgccaagGACAAGAAGUA CAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGG

		AUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAG
		CAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACA
		CAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUU
		CGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAA
		GAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGA
		ACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACG
		AAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGAC
		UGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGC
		ACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACG
		AAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACC
		ACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGG
		CAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACA
		UGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAG
		ACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGU
		UCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG
		AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA
		AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAA
		GACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAA
		AGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGA
		GCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCG
		ACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGG
		ACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCAC
		AGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAG
		CAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACA
		UCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGC
		UGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACC
		ACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGAC
		AGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCG
		ACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACG
		GAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCA
		AGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAAC
		UGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAA
		AGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACC
		AGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAA
		GACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACA

		GAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCC CGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCA GAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAG GGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACA AACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAG AAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAAC AGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUAC UUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUC AGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGA ACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAG GACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUG GAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGAC AGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG

		GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG

		AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAA
374	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L051	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACggaggaggaggaagcgaagccg ccgccaaagaggccgccgccaagggaggcggcggcagcgaggccgccgccaagG

		ACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAA
		ACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACA
		AGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACA
		CAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAG
		CACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAA
		CAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAA
		GAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCU
		UCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCU
		UCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAG
		ACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACA
		UCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGA
		CAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCA
		CAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC
		UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGA
		UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCG
		ACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACC
		AGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAG
		UCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA
		AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGC
		CGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGA
		UCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGA
		GCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGC
		UGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACC
		UGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGU
		UCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGC
		UGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAA
		AGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACG
		ACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCAC
		UGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAA
		UCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAU
		ACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACA
		AGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAA
		CAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACC
		UGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCA
		UCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAA

		UCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGA
		AGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAU
		UCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAG
		GAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCG
		AAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCG
		UCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAA
		GAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAA
		AGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACU
		UCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACG
		UCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCG
		GAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCA
		AGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGG
		AAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCG
		UCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAA
		GCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCA
		AGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAG
		ACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGU
		UCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG
		ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG
		CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAG
		ACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAA
		GCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAG
		CGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAU
		CCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCA
		GAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCA
		CGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAU
		CAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGA
		CGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGA
		AAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGAC
		AACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA
		UGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGA
		AGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACA
		CAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG
		CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUG
		GACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC

		AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUC
		GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGA
		GGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC
		AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAAC
		GCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUG
		ACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGAC
		AAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACA
		AGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGAC
		AGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAG
		CUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGC
		AAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUC
		UACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA
		CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCA
		CUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUC
		GUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAG
		AUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCA
		ACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAAC
		UUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAA
		AUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAA
		ACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUC
		GCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUC
		AACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGA
		UUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC
		GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCG
		AAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCA
		UACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGA
		AAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUG
		GGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAG
		AACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG
		GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG
		UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGA
		AUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAAC
		GAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUG
		UACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC
		CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA

		CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAG AUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAG CACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAC AUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCA CCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC AGCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAA AAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGC AUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUC GGAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACA GCAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUG CUGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCA CUGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUC AAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCUAA
375	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L062	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA AUCCUGCAGAACCAGGGAAACgaggccgccgccaaggaggccgc

		cgccaagggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcG ACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAA ACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACA AGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACA CAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAG CACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAA CAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAA GAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCU UCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCU UCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAG ACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACA UCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGA CAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCA CAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCG ACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACC AGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAG UCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGC CGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGA UCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGA GCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGC UGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACC UGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGU UCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGC UGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAA AGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACG ACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCAC UGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAA UCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAU ACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACA AGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAA CAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACC UGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCA

		UCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAA
		UCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGA
		AGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAU
		UCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAG
		GAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCG
		AAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCG
		UCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAA
		GAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAA
		AGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACU
		UCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACG
		UCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCG
		GAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCA
		AGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGG
		AAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCG
		UCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAA
		GCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCA
		AGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAG
		ACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGU
		UCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG
		ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG
		CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAG
		ACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAA
		GCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAG
		CGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAU
		CCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCA
		GAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCA
		CGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAU
		CAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGA
		CGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGA
		AAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGAC
		AACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA
		UGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGA
		AGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACA
		CAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG
		CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUG

		GACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUC GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGA GGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUC AAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAAC GCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUG ACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGAC AAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACA AGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGAC AGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAG CUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGC AAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUC UACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCA CUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUC GUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAG AUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCA ACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAAC UUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAA AUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAA ACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUC GCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUC AACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGA UUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCG AAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCA UACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGA AAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUG GGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAG AACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGA AUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAAC GAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUG UACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC

		CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAG AUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAG CACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAC AUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCA CCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUAC GAAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC AGCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAA AAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGC AUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUC GGAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACA GCAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUG CUGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCA CUGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUC AAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCUAA
376	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L063	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA

		AUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAAGCAGCAGCAAAG
		GAAGCAGCAGCAAAGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGG
		AGGAGGAAGCGAAGCAGCAGCAAAGGACAAGAAGU
		ACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCG
		GAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGA
		GCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC
		ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGU
		UCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGA
		AGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAG
		AACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAAC
		GAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGA
		CUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAG
		CACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGAC
		GAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUAC
		CACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAG
		GCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACAC
		AUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGA
		GACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUG
		UUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUC
		GAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCA
		AAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGA
		AGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAA
		AAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUG
		AGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUC
		GACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAG
		GACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCA
		CAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCA
		GCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGAC
		AUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCG
		CUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACAC
		CACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGA
		CAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC
		GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC
		GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUC
		AAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAA

		CUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGA AAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCAC CAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGA AGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAAC AGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUC CCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGC AGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAAC AAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAA GGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGAC AAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCU GCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGU CUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGA AGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACA GAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAA CAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUA CUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAU CAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGG AACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA GGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCU GGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGA CAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG

		AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA
		AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC
		AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG
		CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG
		GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC
		GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG
		AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG
		AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA
		GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG
		AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU
		CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU
		GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG
		AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU
		CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU
		CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC
		AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA
		GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG
		AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC
		AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA
		GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA
		GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA
		GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA
		AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU
		CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU
		CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA
		GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU
		GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA
		CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU
		CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA
		GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC
		AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU
		CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA
		GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU
		GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG
		CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG

		CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAA
377	Открытая рамка считывания редактора оснований с линкером L066	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUG AUGGACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAAC GGAAUCGGAAGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAA GUCGAAAGACUGGACAACGGAACAAGCGUCAAGAUG GACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACCAGGCAAAG AACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGAA CUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUG GACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUC AGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGA GAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUC AGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUAC GACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGA GACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGAC GAAUUCAAGCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCAC

		CAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACGGACUGGAC
		GAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAGAGCA
		AUCCUGCAGAACCAGGGAAACGAAGCAGCAGCAAAG
		GAAGCAGCAGCAAAGGAAGCAGCAGCAAAGGGAGGA
		GGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGACAAGAAGUA
		CAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGG
		AUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAG
		CAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACA
		CAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUU
		CGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAA
		GAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGA
		ACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACG
		AAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGAC
		UGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGC
		ACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACG
		AAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACC
		ACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGG
		CAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACA
		UGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAG
		ACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGU
		UCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG
		AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA
		AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAA
		GACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAA
		AGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGA
		GCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCG
		ACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGG
		ACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCAC
		AGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAG
		CAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACA
		UCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGC
		UGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACC
		ACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGAC
		AGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCG
		ACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACG

		GAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCA AGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAAC UGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAA AGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACC AGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAA GACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACA GAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCC CGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCA GAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAG GGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACA AACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAG AAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAAC AGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUAC UUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUC AGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGA ACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAG GACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUG GAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGAC AGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGC ACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAA GAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCA GAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACG ACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCAC AGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGG GAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGA AGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGA

		AUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUC CUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCG CAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGC GACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUG AAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUG AUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGG AUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAU CACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAU GAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAG AGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGU CAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAA GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGG AGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAA GUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAA GACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAA GAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGU CAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGU CAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAA GGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCU GAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUA CGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGU CCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCAC AAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAU CGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAA GAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCU

		GUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGG CAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGG CACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGG CAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAG ACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACA AGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCG AAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACC UGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCC ACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAG CAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGA GAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACAC UGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAG GAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGA UGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACA AGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAA GCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCA UCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC UAA
378-386 Не используется		
387	Аминокислотная последовательность никазы D16A Nme2Cas9	MAAFKPNPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDL GVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRL LRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAA LDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKEL GALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIR NQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLK EGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKN TYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEP YRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAF SLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKA

		LRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPP IPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETA REVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFV GEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYV EIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEY FNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDG FKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASN GQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVA MQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQ PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEK LSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRF VKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYE ALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRV EKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKG KNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLH KYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKG SKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR
388	Кодирующая последовательность никазы D16A Nme2Cas9	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGG TCTTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGG TTGAGATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATT GATCTTGGTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCC TAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTG CTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATC GTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGT GTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTAT TAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTG CTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCT GCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTATCTT TCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGG AGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATGCT CATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGA GCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCAT ATTCGTAATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTC TCGTAAGGATCTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTG AGAAGCAGAAGGAGTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGG

		TGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCTTCTTATGACTC AGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGAAGATG CTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGC TGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGC TTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGT TCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCT TATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATG CTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCT TTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGA GGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTA TTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAA GAAGTCTCCTCTTAATCTTTCTTCTGAGCTTCAGGATG AGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAG GATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTGTTCAGCCTGA GATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTTTGATA AGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTATT GTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAA GAATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTG CTGATGAGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTT TCTCAGGCTCGTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCG TTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATTGAGACTGCTC GTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGAGAT TGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGA GAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATT TTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTT CGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTC TGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAAG GGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGT ACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCT TGGTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCT TATGAGTATTTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTG GCAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTC CTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGAAGTTT GATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATCTTAATGATA

		CTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTG ATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTCGTGTT TTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGG TTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTA CTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGT TATAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTG ATAAGGAGACTGGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCA TTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTA TGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATGGTAAGCCTGAG TTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAGCTTCGTACTCT TCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTC ATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTA ATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTCTTCGT TCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTTC TGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTG ATCTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGA GATTGAGCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGG CTTATGGTGGTAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAG GATAATCCTTTTTATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAA GGCTGTTCGTGTTGAGAAGACTCAGGAGTCTGGTGTT CTTCTTAATAAGAAGAATGCTTATACTATTGCTGATAA TGGTGATATGGTTCGTGTTGATGTTTTTTGTAAGGTTG ATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTGTTCCTATT TATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCCTGATAT TGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTT TTTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTC AGAAGGATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTA TATTAATTGTGATTCTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGC TTGGCATGATAAGGGTTCTAAGGAGCAGCAGTTTCGT ATTTCTACTCAGAATCTTGTTCTTATTCAGAAGTATCA GGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCGTC TTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
389	Кодирующая последовательно	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGG GCCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCAT

	сть никазы D16A Nme2Cas9	GGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCT GATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAG GTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGC GGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCG GGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAG CGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGA ACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCA GCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCC CTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGC ACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCG AGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGG GCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGA CTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTC GAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGC GACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGG CCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTT CGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGC ATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGT CCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCAC CTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACC TACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGA ACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCC CCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAG CCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCC GGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAA GGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCC ACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCC GGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGAT CGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGAC ATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAG ATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACA AGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGAT CGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGA GGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAG

		AAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCC CCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGC CCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTG CGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGA CCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAA GGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTC CCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCC TGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTG CCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTG AACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGC CCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAA GGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGC AACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACA ACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGA GACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATC CTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGT GCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCT GTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGC AAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGA TCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAA GGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGA CGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAG CAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGA ACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCG GCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCC CTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGGTG TTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGG CCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTAC GTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGA AGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGC CAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTG AAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACC TGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGA

		TCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGC CTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAG GACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGA AGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCG TGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGA CAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAG GTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGC CCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCC CGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCC TACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGAT CGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTC GCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCA GCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATC CAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATC CGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
390	Кодирующая последовательность никазы D16A Nme2Cas9	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGG GCCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCAT GGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCT GATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAG GTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGC GGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCG GGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAG CGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGA ACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCA GCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCC CTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGC ACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCG AGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGG GCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGA CTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTC GAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGC GACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGG CCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTT CGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGC

		ATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGT CCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCAC CTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACC TACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGA ACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCC CCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAG CCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCC GGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAA GGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCC ACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCC GGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGAT CGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGAC ATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAG ATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACA AGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGAT CGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGA GGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAG AAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCC CCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGC CCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTG CGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGA CCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAA GGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTC CCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCC TGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTG CCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTG AACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGC CCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAA GGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGC AACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACA ACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGA GACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATC CTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGT

		GCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCT GTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGC AAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGA TCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAA GGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGA CGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAG CAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGA ACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCG GCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCC CTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGGTG TTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGG CCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTAC GTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGA AGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGC CAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTG AAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACC TGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGA TCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGC CTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAG GACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGA AGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCG TGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGA CAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAG GTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGC CCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCC CGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCC TACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGAT CGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTC GCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCA GCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATC CAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATC CGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
391	Открытая рамка	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCT

	считывания никазы D16A Nme2Cas9	TGGTCTTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTA TGGTTGAGATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCT TATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGG TTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGT CTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTGCT CATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGA GGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTC TTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGT GCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGAGTG GTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTT ATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATA ATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCT GCTGAGCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTG GTCATATTCGTAATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACT TTTTCTCGTAAGGATCTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCT TTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGTAATCCTCATGTTT CTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCTTCTTATG ACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGAA GATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTA AGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATT TGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCA GGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTA CTCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACT TATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATAC TGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATG CTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCAT GCTATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGG ATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCTTCTGAGCTTCAG GATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGA TGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTGTTCAGC CTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTTT GATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCG TATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATG AGGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAA

		GAAGAATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATT CCTGCTGATGAGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGC TCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTC GTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATTGAGACT GCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGG AGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATC GTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCT AATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAA GCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTT ATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAG AAGGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTC TCGTACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTG TTCTTGGTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGAC TCCTTATGAGTATTTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTG AGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAGACTTCTCG TTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGA AGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATCTTAA TGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGT TGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTC GTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTC GTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAAT GATCGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTG TTCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTG TTCGTTATAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGAC TATTGATAAGGAGACTGGTAAGGTTCTTCATCAGAAG ACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTTTTTGCTCAGGA GGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATGGTAAGC CTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAGCTTCG TACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGG CTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTG CTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACT CTTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAA GATTTCTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGC TTGCTGATCTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGT CGTGAGATTGAGCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCT

		TGAGGCTTATGGTGGTAATGCTAAGCAGGCTTTTGAT CCTAAGGATAATCCTTTTTATAAGAAGGGTGGTCAGC TTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGAAGACTCAGGAGTC TGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGCTTATACTATTG CTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGTTTTTTGT AAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTG TTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTT CCTGATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTC TTATACTTTTTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTAT TGCTTTTCAGAAGGATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTT GCTTATTATATTAATTGTGATTCTTCTAATGGTCGTTTT TATCTTGCTTGGCATGATAAGGGTTCTAAGGAGCAGC AGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTTGTTCTTATTCAG AAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTC CTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGTUGA
392	Открытая рамка считывания никазы D16A Nme2Cas9	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCC TGGGCCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGC CATGGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCG GCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCC GAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCC GGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCG GCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTG AAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACG AGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTG GCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACC CCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCA AGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGG GCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGA AGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGG CGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAG TTCGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGG GCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCA GGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAG TTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGG GCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCT

		GTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGC ACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACA CCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCT GAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGG CCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACG AGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGC CCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTC AAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC TCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGA AGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGA GATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAG GACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCG AGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGA CAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGG ATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACG AGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAA GAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATC CCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGG CCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGT GCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAG ACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGA AGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTT CCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATC CTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGT GCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCT GAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCT GCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAAC AAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAG GGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGG ACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGT GGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGG ATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGG AGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTT

		CCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACC GGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCC AGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCG GAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCT GGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATG CAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGA TGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGAC CGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAG CCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGG TGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGA GGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCC GAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGT ACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCG GAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCC GCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCG TGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGA CCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGA GATCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAG GCCTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCA AGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGT GAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGG CGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCC GACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCA AGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGT GCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTG CCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACT CCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTG ATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGT TCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCG GTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAG CAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGA TCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGA TCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCG GUGA
393	Открытая рамка	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCC

	считывания никазы D16A Nme2Cas9	TGGGCCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGC CATGGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCG GCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCC GAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCC GGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCG GCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTG AAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACG AGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTG GCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACC CCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCA AGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGG GCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGA AGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGG CGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAG TTCGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGG GCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCA GGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAG TTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGG GCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCT GTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGC ACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACA CCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCT GAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGG CCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACG AGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGC CCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTC AAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC TCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGA AGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGA GATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAG GACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCG AGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGA CAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGG ATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACG

		AGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAA GAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATC CCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGG CCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGT GCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAG ACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGA AGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTT CCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATC CTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGT GCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCT GAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCT GCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAAC AAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAG GGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGG ACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGT GGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGG ATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGG AGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTT CCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACC GGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCC AGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCG GAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCT GGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATG CAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGA TGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGAC CGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAG CCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGG TGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGA GGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCC GAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGT ACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCG GAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCC GCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCG TGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGA

		CCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGA GATCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAG GCCTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCA AGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGT GAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGG CGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCC GACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCA AGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGT GCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTG CCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACT CCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTG ATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGT TCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCG GTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAG CAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGA TCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGA TCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCG GUAA
394-400		Не используется
401	G018932	mC*mG*mC*ACGGGUACCAGGGGCCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
402	G018933	mG*mC*mA*CGGGUACCAGGGGCCACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
403	G018934	mC*mA*mC*GGGUACCAGGGGCCACGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

404	G018935	mG*mG*mG*AGGCGCCCCGUGGCCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
405	G018936	mG*mC*mG*AUCAGGGAGGCGCCCCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
406	G018937	mC*mG*mG*GCUGGCCUCCCACAAGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
407	G018938	mC*mU*mC*CUUGUGGGAGGCCAGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
408	G018939	mG*mG*mC*UGGCCUCCCACAAGGAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
409	G018940	mU*mU*mG*UCUCCCCUCCUUGUGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
410	G018941	mC*mC*mA*CAAGGAGGGGAGACAAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

411	G018942	mC*mA*mC*AAGGAGGGGAGACAAUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
412	G018943	mC*mA*mA*UUGUCUCCCCUCCUUGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
413	G018944	mC*mC*mA*AUUGUCUCCCCUCCUUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
414	G018945	mA*mU*mC*CCUCGAAUACUGAUGAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
415	G018946	mA*mA*mC*CACUCAUCAGUAUUCGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
416	G018947	mG*mA*mA*CCACUCAUCAGUAUUCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
417		Не используется
418	G018949	mG*mG*mC*CCGUGACUUUUCCUCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm

		AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
419	G018950	mU*mG*mC*UUCACACUCAAUGUGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
420	G018951	mG*mC*mU*UCACACUCAAUGUGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
421	G018952	mC*mU*mU*CACACUCAAUGUGUGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
422	G018953	mU*mU*mC*ACACUCAAUGUGUGUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
423		Не используется
424	G018955	mA*mG*mG*GGCCCUGACCCUGCUAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
425		Не используется
426		Не используется
427	G018958	mU*mG*mA*GAUUUCUUGUCUCACUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm

		GmCmU*mU*mU*mU
428	G018959	mG*mA*mG*AUUUCUUGUCUCACUGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
429	G018960	mU*mA*mA*AGCACCUGUUAAAAUGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
430	G018961	mA*mA*mU*CUGUCCUUCAUUUUAACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
431	G018962	mG*mU*mC*ACAGGGGAAGGUCCCUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
432	G018963	mA*mA*mC*AUGAAGAAAGCAGGUGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
433	G018964	mA*mA*mA*CAUGAAGAAAGCAGGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
434	G018965	mU*mC*mA*GGAAACAUGAAGAAAGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm

		AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
435	G018966	mU*mG*mU*CCUGUGAGAUACCAGAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
436		Не используется
437	G018968	mA*mG*mG*CUGAUGCCUGAGGUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
438	G018969	mG*mG*mC*UGAUGCCUGAGGUCCUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
439	G018970	mC*mA*mC*AAUAUCCCAAGGACCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
440	G018971	mG*mG*mU*CCUUGGGAUAUUGUGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
441	G018972	mG*mU*mC*CUUGGGAUAUUGUGUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
442	G018973	mC*mU*mC*CCAAACACAAUAUCCCAGUUUUAGAmG

		mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
443	G018974	mU*mC*mC*UCUAGCCACAUCUUCUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
444		Не используется
445	G018976	mC*mC*mU*CUAGCCACAUCUUCUGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
446	G018977	mC*mC*mC*ACAGAAGAUGUGGCUAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
447	G018978	mG*mU*mC*AGAUCCCACAGAAGAUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
448	G018979	mA*mU*mC*UUCUGUGGGAUCUGACCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
449	G018980	mC*mC*mC*AGGCAGUGACAGUGCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm

		GmCmU*mU*mU*mU
450	G018981	mC*mU*mG*GGCACUGUCACUGCCUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
451	G018982	mC*mC*mU*GGGCACUGUCACUGCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
452	G018983	mU*mG*mG*AGGGCCUGAUGUGUGUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
453	G018984	mG*mC*mC*UGAUGUGUGUUGGGUGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
454		Не используется
455	G018986	mC*mC*mC*AACACCCAACACACAUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
456	G018987	mU*mU*mG*GGUGUUGGGCGGAACAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
457	G018988	mU*mG*mG*AUGUAUUGAGCAUGCGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA

		GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
458	G018989	mG*mG*mA*UGUAUUGAGCAUGCGAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
459	G018990	mA*mC*mG*GCCAUCCUCGGCGUCUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
460	G018991	mG*mA*mC*GGCCAUCCUCGGCGUCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
461	G018992	mG*mA*mC*GCCGAGGAUGGCCGUCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
462	G018993	mU*mG*mA*CGGCCAUCCUCGGCGUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
463	G018994	mG*mG*mC*GCCAUGACGGCCAUCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
464	G018995	mA*mC*mA*GCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAmG

		mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
465	G018996	mC*mG*mA*CGCCGCGAGCCAGAGGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
466	G018997	mC*mG*mA*GCCAGAGGAUGGAGCCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
467	G018998	mC*mG*mG*CUCCAUCCUCUGGCUCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
468	G018999	mG*mA*mG*CCAGAGGAUGGAGCCGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
469	G019000	mG*mC*mG*CCCGCGGCUCCAUCCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
470	G019001	mG*mC*mC*CGUCCGUGGGGGAUGAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

471	G019002	mU*mC*mA*UCCCCCACGGACGGGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
472	G019003	mA*mU*mC*UCGGACCCGGAGACUGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
473	G019004	mG*mG*mG*GUCCCGCGGCUUCGGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
474	G019005	mC*mU*mC*GGGGUCCCGCGGCUUCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
475	G019006	mU*mC*mU*CGGGGUCCCGCGGCUUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
476	G019007	mG*mU*mC*UCGGGGUCCCGCGGCUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
477	G019008	mG*mC*mA*AGGGUCUCGGGGUCCCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

478	G019009	mG*mG*mA*CCCCGAGACCCUUGCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
479	G019010	mG*mA*mC*CCCGAGACCCUUGCCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
480	G019011	mC*mG*mA*GACCCUUGCCCCGGGAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
481	G019012	mC*mU*mC*CCGGGGCAAGGGUCUCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
482	G019013	mU*mC*mU*CCCGGGGCAAGGGUCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
483	G019014	mC*mU*mC*UCCCGGGGCAAGGGUCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
484	G019015	mC*mC*mU*UGCCCCGGGAGAGGCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

485	G019016	mC*mU*mG*GGCCUCUCCCGGGGCAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
486	G019017	mC*mC*mU*GGGCCUCUCCCGGGGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
487	G019018	mA*mG*mG*CGCCUGGGCCUCUCCCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
488	G019019	mU*mU*mU*AGGCCAAAAAUCCCCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
489	G021205	mA*mG*mG*CAUUUUGCAUCUGUCAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
490	G021206	mC*mA*mG*GCAUUUUGCAUCUGUCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
491	G021207	mC*mC*mC*UGGGCACUGUCACUGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

492	G021208	mC*mG*mC*UGCAGCGCACGGGUACCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
493	G021209	mG*mC*mU*GCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
494	G021210	mC*mU*mG*CAGCGCACGGGUACCAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
495	G021211	mU*mC*mC*UUGUGGGAGGCCAGCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
496	G023522 Направляемая РНК, нацеленная на CD38	mC*mU*mU*GACGCAUCGCGCCAGGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGm UmGmC*mU
497	G019427 Направляемая РНК, нацеленная на ANAPC5	mA*mA*mU*CCUAAUUGCCUCCUGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
498	G023519 Направляемая РНК, нацеленная на B2M	mA*mC*mU*CACGCUGGAUAGCCUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGm UmGmC*mU
499	G023520	mU*mU*mC*AAAACCUGUCAGUGAUUGUUUUAGAmG

	Направляемая РНК, нацеленная на TRAC	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU
500	G023521 Направляемая РНК, нацеленная на CIITA	mC*mG*mC*CCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU
501	Направляющая РНК G023523, нацеленная на HLA-A	mG*mC*mU*GCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU
502	G023524 РНК-направляемая, нацеленная на TRBC1/2	mC*mC*mA*CACCCAAAAGGCCACACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU
503	G020073	mG*MUGUGUCCCmUCUmCCCCACCCGUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCAACGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCGmU*mU
504	G020927	mA*mU*mC*UGCCUUUAUAGGGCACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
505	G020928	mA*mG*mU*CACGAUGCCUUUAUAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
506	G020929	mG*mG*mU*UGCAAGGAAUGAGAACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm

		GmCmU*mU*mU*mU
507	G021237	mG*mGGGCCAGCmUUCmAGACACAAAUACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
508	G021249	mC*mAGAAUUGAmGAGmACUCAGCCCAGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
509	G021321	mG*mAGAAGCCGmUCAmCACAGAUCCACAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
510	G021844	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmC(L1)mGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
511	G000502	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
512	Направляющая РНК NmeCas9 дикого типа	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUGUAGCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGAGAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCUGAAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAGCUUCUGCUUUAAGGGGCAUCGUUUA
513	Укороченная/немодифицированная направляющая	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCA

	РНК NmeCas9	UCGUU
514	Укороченная/немодифицированная направляющая РНК NmeCas9	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCC GUCGAAAGAUGU GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU
515	Укороченная/немодифицированная направляющая РНК NmeCas9	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACAAUAAGG CCGUCGAAAGA UGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU
516	Только консервативная часть Mod-N77	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmG mCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGm AmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCm UGmGCmAmUC*mG*mU*mU
517	Только консервативная часть Mod-N78	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmG mCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGm AmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUG GCAUCG*mU*mU
518	Укороченная/немодифицированная направляющая РНК NmeCas9, содержащая линкеры	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUUC(L1)GACCGUUGCUACAAUAAG GCCGUC(L1)GAUGUGCCGCAACGCUCUGCC(L1)GGCA UCGUU
519	Укороченная/модифицированная РНК NmeCas9, содержащая линкеры	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNm NNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmC(L1)mGmAmC mCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mG mAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUC G*mU*mU
520	Укороченная направляющая РНК SpyCas9	mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGm UmGmC*mU
521	Укороченная направляющая	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAAAUGGCUAGUCCGUUAUCACGA

	РНК SpyCas9 (НЕМОДИФИЦИРОВАННАЯ)	AAGGGCACCGAGUCGGUGCU
522	Укороченная направляющая РНК NmeCas9	mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
523	Укороченная/модифицированная РНК spyCas9, содержащая внутренние линкеры	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmA(L1)mUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGC(L2)GUCCGUUAUCAC(L1)GGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
524	Укороченная РНК spyCas9, содержащая внутренние линкеры	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUA(L1)UAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU(L1)AAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUU
525-528		Не используется
529	G016788	mU*mU*mC*CCGGCCUUUUUACCUUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
530	G016030	mU*mC*mA*ACUGCGACCAGUUCAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
531	G016031	mA*mG*mC*GCAGGCAGUGGCAGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm

		AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
532	G016032	mA*mC*mC*UGCAACAACAGGAUUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
533	G016033	mC*mC*mA*GGAACACCUGCAACAACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
534	G016034	mC*mA*mG*CAGCAAGAGCCUGGAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
535	G016035	mG*mC*mA*GCAGCAAGAGCCUGGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
536	G016036	mC*mA*mA*UCUCUUCUUCUCCAGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
537	G016037	mA*mG*mC*AGCUCGCUGCCAGCCUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
538	G016038	mA*mG*mC*UCGCUGCCAGCCUUCGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA

		GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
539	G016039	mC*mU*mC*UGGACCAGGCGGCCCCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
540	G016040	mG*mC*mA*GCCCUCGACAGCCCCCCGUUUUAGAmGm CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mCmU*mU*mU*mU
541	G016041	mC*mA*mG*CCCUCGACAGCCCCCCCGUUUUAGAmGm CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mCmU*mU*mU*mU
542	G016042	mA*mG*mC*CAAGUACCCCCUCCCAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
543	G016043	mC*mA*mG*CCAACAGCACCUCAGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
544	G016044	mU*mG*mC*CGCGCCCGCAGUGUCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
545	G016045	mC*mG*mA*CAGCCCCCCCGGGGCCCGUUUUAGAmGm

		CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mCmU*mU*mU*mU
546	G016046	mG*mG*mC*AGCGAGCUGCUGGGCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
547	G016047	mG*mC*mC*AGCUCUGCCAGGGCCCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
548	G016048	mA*mG*mC*GAGCGAAGGCAGGGCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
549	G016049	mA*mA*mG*GCUGGCAGCGAGCUGCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
550	G016050	mA*mG*mC*CCUCGACAGCCCCCCCGGUUUUAGAmGm CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mCmU*mU*mU*mU
551	G016051	mG*mG*mA*UGCAGCGAGCGAAGGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

552	G016052	mU*mC*mC*ACCGAGGCAGCCGCCGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
553	G016053	mU*mC*mU*CCAACAAGCUUCCAAAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
554	G016054	mA*mG*mC*AGCCCCCGGAGGGAGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
555	G016055	mG*mC*mC*ACAGCCCUACUUUGUGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
556	G016056	mC*mU*mG*CGCCCACGAGGCCGAGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
557	G016057	mC*mA*mG*CCGCCGAUGGCCCGAGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
558	G016058	mC*mG*mA*GGCUCCCCAAUCCAGAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

559	G016059	mC*mU*mC*AACGAGGAACUGGAGAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
560	G016060	mC*mC*mA*CAGCCCUACUUUGUGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
561	G016061	mC*mA*mA*GAGCCUGGAGCGGGAACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
562	G016062	mG*mA*mC*UGCCAGUCACCACAGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
563	G016063	mG*mC*mC*CACGAGGCCGAGGAGGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
564	G016064	mA*mU*mC*AGCCCAGCCAGAAAGCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
565	G016065	mC*mA*mG*AGAAGACAAAGUCGUACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

566	G016066	mU*mG*mG*GAGUCCCUGCAGCAGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
567	G016067	mC*mA*mG*CAGGCUGUUGUGUGACAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
568	G016068	mC*mU*mG*GUCAGGGCAAGAGCUAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
569	G016069	mC*mA*mG*GUUCAGGCAUGCUGGGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
570	G016070	mU*mU*mU*CCAAGGACUUCAGCUGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
571	G016071	mA*mG*mG*CCGAGGAGGCUGGAAUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
572	G016072	mC*mA*mG*UGGCUGAUGGAGCGAAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

573	G016073	mG*mG*mG*AUGCAGCGAGCGAAGGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
574	G016074	mA*mA*mG*CUGCCCUCCACGCUCACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
575	G016075	mU*mU*mC*CUCCUGCAAUGCUUCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
576	G016076	mU*mC*mC*UCCUGCAAUGCUUCCUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
577	G016077	mC*mA*mA*GCUGCCCUCCACGCUCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
578	G016078	mU*mC*mC*CUGGACCUCCGCAGCACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
579	G016079	mU*mC*mC*AGCCUCCUCGGCCUCGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

580	G016080	mC*mU*mU*CUCCAGCCAGGUCCAUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
581	G016081	mC*mU*mU*CCUCCUGCAAUGCUUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
582	G016082	mC*mG*mU*CCUCCCCAAGCUCCAGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
583	G016083	mC*mC*mA*GCUCCUCGAAGCCGUCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
584	G016084	mC*mU*mU*UUCCUCCCUGCAGCAUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
585	G016085	mC*mG*mG*CCGCCACGAGUGGCUGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
586	G016086	mC*mG*mC*CCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

587	G016087	mC*mA*mC*GUGCGGACCGGCACCGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
588	G016088	mC*mA*mG*CUUGGCCAGCUCUGCCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
589	G016089	mU*mC*mG*GACUCUGCGGCCCGCGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
590	G016090	mC*mU*mU*CCCCCAGCUGAAGUCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
591	G016091	mG*mC*mC*CAGCUCCCAGGCCAGCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
592	G016092	mC*mC*mC*UCCAGCCAGUUGUCAUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
593	G016093	mG*mC*mC*CUCCAGCCAGUUGUCAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

594	G016094	mC*mC*mC*UGACGCUCCUCCGGGACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
595	G016095	mC*mA*mC*ACUGCCCGGCACAAAGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
596	G016096	mC*mA*mG*CUCACAGUGUGCCACCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
597	G016097	mA*mG*mC*UCGGACUCUGCGGCCCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
598	G016098	mG*mA*mC*GCCCUAUUUGAGCUGUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
599	G016099	mG*mC*mC*AGUGCUGCGGAGGUCCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
600	G016100	mA*mG*mG*GCUCCCAGGCAGCGGGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

601	G016101	mG*mC*mC*GAGCCCGCAGGCCCGGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
602	G016102	mG*mC*mU*CCCAGGCAGCGGGCGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
603	G016103	mC*mC*mU*CUCCAGCUGCCGGGCAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
604	G016104	mA*mG*mG*CUUUCCCCAAACUGGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
605	G016105	mC*mC*mA*UCUCCACUCUGCCCCAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
606	G016106	mU*mC*mC*UCCUCACAGCCCGGCCCGUUUUAGAmGm CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mCmU*mU*mU*mU
607	G016107	mC*mC*mA*CUCUGCCCCAUGGGCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

608	G016108	mC*mA*mG*CCUCCCGCCCGCUGCCUGUUUUAGAmGm CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mCmU*mU*mU*mU
609	G016109	mC*mC*mC*GGCCGCCUCUCUUUUCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
610	G016110	mC*mC*mU*GGGCCCACAGCCACUCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
611	G016111	mU*mC*mC*CCGGCUGCAGCCGCUUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
612	G016112	mC*mG*mC*GUUCUGCUCAUCCUAGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
613	G016113	mU*mU*mC*CACAUCCUUCAGGGACUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
614	G016114	mC*mU*mC*UCCAGCUGCCGGGCAUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

615	G016115	mG*mG*mG*CCCACAGCCACUCGUGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
616	G016116	mC*mC*mC*CGGCCGCCUCUCUUUUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
617	G016117	mU*mC*mC*AGCUGCCGGGCAUUGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
618	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016200, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 618)	CCACACCCAAAAGGCCACAC
619	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016174,	CCCACCAGCUCAGCUCCACG

	нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 619)	
620	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016263, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 620)	UCCCUAGCAGGAUCUCAUAG
621	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016270, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 621)	GGCUCAAACACAGCGACCUC
622	Иллюстративная направляющая последовательно	GGCACACCAGUGUGGCCUUU

	сть для гена TRBC (направляющая РНК G016212, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 622)	
623	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016207, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 623)	AGGUGGCCGAGACCCUCAGG
624	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016205, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO:	ACCUGCUCUACCCCAGGCCU

	624)	
625	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016245, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 625)	CAUAGAGGAUGGUGGCAGAC
626	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016232, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 626)	CCACGUGGAGCUGAGCUGGU
627	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016227, нацеленная на	GGAGAAUGACGAGUGGACCC

	TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 627)	
628	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016273, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 628)	CCAGUGUGGCCUUUUGGGUG
629	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016251, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 629)	CAAACACAGCGACCUCGGGU
630	Иллюстративная направляющая последовательность для гена	UACCAUGGCCAUCAACACAA

	TRBC (направляющая РНК G016276, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 630)	
631	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016167, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 631)	GCGCUGACGAUCUGGGUGAC
632	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016253, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 632)	CACGGACCCGCAGCCCCUCA

633	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016272, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 633)	UCAAACACAGCGACCUCGGG
634	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016258, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 634)	CAGGGAAGAAGCCUGUGGCC
635	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016183, нацеленная на TRBC, с	CAGUGUGGCCUUUUGGGUGU

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 635)	
636	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016222, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 636)	ACCACGUGGAGCUGAGCUGG
637	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016233, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 637)	GAGGGCGGGCUGCUCCUUGA
638	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC	AGCUCAGCUCCACGUGGUCA

	(направляющая РНК G016264, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 638)	
639	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016255, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 639)	GAACAAGGUGUUCCCACCCG
640	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016177, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 640)	GCACACCAGUGUGGCCUUUU
641	Иллюстративная	GAGCUGGUGGGUGAAUGGGA

	направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016283, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 641)	
642	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016194, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 642)	GGCUGCUCCUUGAGGGGCUG
643	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016266, нацеленная на TRBC, с направляющей	CGGGUGGGAACACCUUGUUC

	последовательностью SEQ ID NO: 643)	
644	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016196, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 644)	CAGCUCAGCUCCACGUGGUC
645	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016274, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 645)	GACGAUCUGGGUGACGGGUU
646	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая	UAGCAGGAUCUCAUAGAGGA

	РНК G016282, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 646)	
647	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016267, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 647)	GACCAGCACAGCAUACAGGG
648	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016261, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 648)	CUGACCACGUGGAGCUGAGC
649	Иллюстративная направляющая	CCAACAGUGUCCUACCAGCA

	последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016277, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 649)	
650	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016285, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 650)	CUGGUGGGUGAAUGGGAAGG
651	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016275, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательно	CUAUGAGAUCCUGCUAGGGA

	стью SEQ ID NO: 651)	
652	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016281, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 652)	CAGGAUCUCAUAGAGGAUGG
653	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016280, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 653)	GGCCACCCUGUAUGCUGUGC
654	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016279,	CAACAGUGUCCUACCAGCAA

	нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 654)	
655	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016250, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 655)	AGCUGAGCUGGUGGGUGAAU
656	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016278, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 656)	AACAGUGUCCUACCAGCAAG
657	Иллюстративная направляющая последовательно	AGGCUUCUUCCCUGACCACG

	сть для гена TRBC (направляющая РНК G016259, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 657)	
658	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016284, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 658)	UCUUCUGCAGGUCAAGAGAA
659	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016249, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO:	GAGCUGAGCUGGUGGGUGAA

	659)	
660	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016256, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 660)	GGUCAGCGCCCUUGUGUUGA
661	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016190, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 661)	AGAUCGUCAGCGCCGAGGCC
662	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016248, нацеленная на	GCUGCUCCUUGAGGGGCUGC

	TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 662)	
663	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016257, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 663)	GUAUCUGGAGUCAUUGAGGG
664	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016260, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 664)	AUCCUCUAUGAGAUCCUGCU
665	Иллюстративная направляющая последовательность для гена	UCCUCUAUGAGAUCCUGCUA

	TRBC (направляющая РНК G016262, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 665)	
666	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016242, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 666)	GCAGUAUCUGGAGUCAUUGA
667	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016268, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 667)	GCUGACCAGCACAGCAUACA

668	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016265, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 668)	ACAGGGUGGCCUUCCCUAGC
669	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016254, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 669)	CGCUGACCAGCACAGCAUAC
670	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G013015, нацеленная на TRBC, с	AGAGAUCUCCCACACCCAAA

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 670)	
671	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G014832, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 671)	GGCUCUCGGAGAAUGACGAG
672	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016168, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 672)	UGUGGCCAGGCACACCAGUG
673	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC	GCGGCUGCUCAGGCAGUAUC

	(направляющая РНК G016171, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 673)	
674	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016172, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 674)	ACACUGGUGUGCCUGGCCAC
675	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016179, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 675)	CGUAGAACUGGACUUGACAG
676	Иллюстративная	CUUGACAGCGGAAGUGGUUG

	направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016180, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 676)	
677	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016181, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 677)	ACUGGACUUGACAGCGGAAG
678	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016187, нацеленная на TRBC, с направляющей	UGAGGGUCUCGGCCACCUUC

	последовательностью SEQ ID NO: 678)	
679	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016188, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 679)	AGUCCAGUUCUACGGGCUCU
680	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016189, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 680)	CACCCAGAUCGUCAGCGCCG
681	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая	GAUCGUCAGCGCCGAGGCCU

	РНК G016191, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 681)	
682	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016192, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 682)	AUCGUCAGCGCCGAGGCCUG
683	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016193, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 683)	ACUGCCUGAGCAGCCGCCUG

684	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016195, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 684)	GAGCAGCCGCCUGAGGGUCU
685	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016197, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 685)	AGGGCGGGCUGCUCCUUGAG
686	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016199, нацеленная на TRBC, с	GCUGUCAAGUCCAGUUCUAC

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 686)	
687	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016201, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 687)	AGGCCUCGGCGCUGACGAUC
688	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016203, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 688)	CUGCCUGAGCAGCCGCCUGA
689	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC	AGACCCUCAGGCGGCUGCUC

	(направляющая РНК G016204, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 689)	
690	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016206, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 690)	CGCUGUCAAGUCCAGUUCUA
691	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016211, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 691)	AAAGGCCACACUGGUGUGCC

692	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016214, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 692)	UUGACAGCGGAAGUGGUUGC
693	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016216, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 693)	CCACUCACCUGCUCUACCCC
694	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016217, нацеленная на TRBC, с	UGGCUCAAACACAGCGACCU

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 694)	
695	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016219, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 695)	UGGCAGACAGGACCCCUUGC
696	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016228, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 696)	GUUGCGGGGGUUCUGCCAGA
697	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC	UGAGGGCGGGCUGCUCCUUG

	(направляющая РНК G016230, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 697)	
698	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016238, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 698)	UCUCCGAGAGCCCGUAGAAC
699	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016239, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 699)	GGCCUCGGCGCUGACGAUCU

700	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016240, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 700)	AUGACGAGUGGACCCAGGAU
701	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016241, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 701)	UGACGAGUGGACCCAGGAUA
702	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016243, нацеленная на TRBC, с	GCGGGGGUUCUGCCAGAAGG

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 702)	
703	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016252, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 703)	GGUGCACAGUGGGGUCAGCA
704	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC (направляющая РНК G016269, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 704)	GGCGCUGACGAUCUGGGUGA
705	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRBC	AGACAGGACCCCUUGCUGGU

	(направляющая РНК G016271, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 705)	
706	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016019, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 706)	AACAAAUGUGUCACAAAGUA
707	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016016, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 707)	UUUCAAAACCUGUCAGUGAU

708	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016026, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 708)	CUUACCUGGGCUGGGGAAGA
709	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016013, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 709)	CCGAAUCCUCCUCCUGAAAG
710	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016022, нацеленная на TRAC, с	CUGACAGGUUUUGAAAGUUU

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 710)	
711	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016023, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 711)	CUGGGGAAGAAGGUGUCUUC
712	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016010, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 712)	UCCUCCUCCUGAAAGUGGCC
713	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC	CCACUUUCAGGAGGAGGAUU

	(направляющая РНК G016014, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 713)	
714	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016020, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 714)	AUUUGUUUGAGAAUCAAAAU
715	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G015998, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 715)	CUUCAAGAGCAACAGUGCUG

716	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016025, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 716)	AGCUGCCCUUACCUGGGCUG
717	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G015997, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 717)	AGAGCAACAGUGCUGUGGCC
718	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016029, нацеленная на TRAC, с	AAAGCUGCCCUUACCUGGGC

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 718)	
719	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016028, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 719)	AAGCUGCCCUUACCUGGGCU
720	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016021, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 720)	UGGAAUAAUGCUGUUGUUGA
721	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC	CACCAAAGCUGCCCUUACCU

	(направляющая РНК G016015, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 721)	
722	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G012086, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 722)	AGAGUCUCUCAGCUGGUACA
723	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G013004, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 723)	ACACGGCAGGGUCAGGGUUC

724	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G013005, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 724)	AGCUGGUACACGGCAGGGUC
725	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G013006, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 725)	CUCUCAGCUGGUACACGGCA
726	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G013007, нацеленная на TRAC, с	UCUCUCAGCUGGUACACGGC

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 726)	
727	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G013008, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 727)	UGGAUUUAGAGUCUCUCAGC
728	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G013009, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 728)	UAGGCAGACAGACUUGUCAC
729	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC	UUCGGAACCCAAUCACUGAC

	(направляющая РНК G014831, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 729)	
730	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G015999, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 730)	GCUGGUACACGGCAGGGUCA
731	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016000, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 731)	ACAAAACUGUGCUAGACAUG

732	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016001, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 732)	GAGAAUCAAAAUCGGUGAAU
733	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016002, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 733)	AAGUUCCUGUGAUGUCAAGC
734	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016003, нацеленная на TRAC, с	UGCUCAUGACGCUGCGGCUG

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 734)	
735	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016004, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 735)	UUAAUCUGCUCAUGACGCUG
736	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016005, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 736)	GAUUAAACCCGGCCACUUUC
737	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC	CUCGACCAGCUUGACAUCAC

	(направляющая РНК G016006, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 737)	
738	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016007, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 738)	UAAACCCGGCCACUUUCAGG
739	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016008, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 739)	ACCCGGCCACUUUCAGGAGG

740	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016009, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 740)	AAAGUCAGAUUUGUUGCUCC
741	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016011, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 741)	GCACCAAAGCUGCCCUUACC
742	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016012, нацеленная на TRAC, с	AUCCUCCUCCUGAAAGUGGC

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 742)	
743	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016017, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 743)	UUCAAAACCUGUCAGUGAUU
744	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016018, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 744)	UGUGCUAGACAUGAGGUCUA
745	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC	CGUCAUGAGCAGAUUAAACC

	(направляющая РНК G016024, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 745)	
746	Иллюстративная направляющая последовательность для гена TRAC (направляющая РНК G016027, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 746)	UCAAGGCCCCUCACCUCAGC
763-800		Не используется
801	Направляющая РНК G016200, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 618	mC*mC*mA*CACCCAAAAGGCCACACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
802	Направляющая РНК G016174, нацеленная на TRBC, с	mC*mC*mC*ACCAGCUCAGCUCCACGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 619	GmCmU*mU*mU*mU
803	Направляющая РНК G016263, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 620	mU*mC*mC*CUAGCAGGAUCUCAUAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
804	Направляющая РНК G016270, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 621	mG*mG*mC*UCAAACACAGCGACCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
805	Направляющая РНК G016212, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 622	mG*mG*mC*ACACCAGUGUGGCCUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
806	Направляющая РНК G016207, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO:	mA*mG*mG*UGGCCGAGACCCUCAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

	623	
807	Направляющая РНК G016205, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 624	mA*mC*mC*UGCUCUACCCCAGGCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
808	Направляющая РНК G016245, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 625	mC*mA*mU*AGAGGAUGGUGGCAGACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
809	Направляющая РНК G016232, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 626	mC*mC*mA*CGUGGAGCUGAGCUGGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
810	Направляющая РНК G016227, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 627	mG*mG*mA*GAAUGACGAGUGGACCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
811	Направляющая РНК G016273,	mC*mC*mA*GUGUGGCCUUUUGGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA

	нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 628	GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
812	Направляющая РНК G016251, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 629	mC*mA*mA*ACACAGCGACCUCGGGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
813	Направляющая РНК G016276, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 630	mU*mA*mC*CAUGGCCAUCAACACAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
814	Направляющая РНК G016167, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 631	mG*mC*mG*CUGACGAUCUGGGUGACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
815	Направляющая РНК G016253, нацеленная на TRBC, с направляющей	mC*mA*mC*GGACCCGCAGCCCCUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

	последовательностью SEQ ID NO: 632	
816	Направляющая РНК G016272, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 633	mU*mC*mA*AACACAGCGACCUCGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
817	Направляющая РНК G016258, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 634	mC*mA*mG*GGAAGAAGCCUGUGGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
818	Направляющая РНК G016183, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 635	mC*mA*mG*UGUGGCCUUUUGGGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
819	Направляющая РНК G016222, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 636	mA*mC*mC*ACGUGGAGCUGAGCUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

820	Направляющая РНК G016233, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 637	mG*mA*mG*GGCGGGCUGCUCCUUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
821	Направляющая РНК G016264, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 638	mA*mG*mC*UCAGCUCCACGUGGUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
822	Направляющая РНК G016255, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 639	mG*mA*mA*CAAGGUGUUCCCACCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
823	Направляющая РНК G016177, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 640	mG*mC*mA*CACCAGUGUGGCCUUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
824	Направляющая РНК G016283, нацеленная на	mG*mA*mG*CUGGUGGGUGAAUGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm

	TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 641	AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
825	Направляющая РНК G016194, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 642	mG*mG*mC*UGCUCCUUGAGGGGCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
826	Направляющая РНК G016266, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 643	mC*mG*mG*GUGGGAACACCUUGUUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
827	Направляющая РНК G016196, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 644	mC*mA*mG*CUCAGCUCCACGUGGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
828	Направляющая РНК G016274, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательно	mG*mA*mC*GAUCUGGGUGACGGGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

	стью SEQ ID NO: 645	
829	Направляющая РНК G016282, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 646	mU*mA*mG*CAGGAUCUCAUAGAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
830	Направляющая РНК G016267, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 647	mG*mA*mC*CAGCACAGCAUACAGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
831	Направляющая РНК G016261, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 648	mC*mU*mG*ACCACGUGGAGCUGAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
832	Направляющая РНК G016277, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 649	mC*mC*mA*ACAGUGUCCUACCAGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
833	Направляющая	mC*mU*mG*GUGGGUGAAUGGGAAGGGUUUUAGAmG

	РНК G016285, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 650	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
834	Направляющая РНК G016275, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 651	mC*mU*mA*UGAGAUCCUGCUAGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
835	Направляющая РНК G016281, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 652	mC*mA*mG*GAUCUCAUAGAGGAUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
836	Направляющая РНК G016280, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 653	mG*mG*mC*CACCCUGUAUGCUGUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
837	Направляющая РНК G016279, нацеленная на TRBC, с	mC*mA*mA*CAGUGUCCUACCAGCAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm

	направляющей последовательностью SEQ ID NO: 654	GmCmU*mU*mU*mU
838	Направляющая РНК G016250, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 655	mA*mG*mC*UGAGCUGGUGGGUGAAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
839	Направляющая РНК G016278, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 656	mA*mA*mC*AGUGUCCUACCAGCAAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
840	Направляющая РНК G016259, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 657	mA*mG*mG*CUUCUUCCCUGACCACGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
841	Направляющая РНК G016284, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO:	mU*mC*mU*UCUGCAGGUCAAGAGAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

	658	
842	Направляющая РНК G016249, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 659	mG*mA*mG*CUGAGCUGGUGGGUGAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
843	Направляющая РНК G016256, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 660	mG*mG*mU*CAGCGCCCUUGUGUUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
844	Направляющая РНК G016190, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 661	mA*mG*mA*UCGUCAGCGCCGAGGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
845	Направляющая РНК G016248, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 662	mG*mC*mU*GCUCCUUGAGGGGCUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
846	Направляющая РНК G016257,	mG*mU*mA*UCUGGAGUCAUUGAGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA

	нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 663	GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
847	Направляющая РНК G016260, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 664	mA*mU*mC*CUCUAUGAGAUCCUGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
848	Направляющая РНК G016262, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 665	mU*mC*mC*UCUAUGAGAUCCUGCUAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
849	Направляющая РНК G016242, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 666	mG*mC*mA*GUAUCUGGAGUCAUUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
850	Направляющая РНК G016268, нацеленная на TRBC, с направляющей	mG*mC*mU*GACCAGCACAGCAUACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

	последовательностью SEQ ID NO: 667	
851	Направляющая РНК G016265, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 668	mA*mC*mA*GGGUGGCCUUCCCUAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
852	Направляющая РНК G016254, нацеленная на TRBC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 669	mC*mG*mC*UGACCAGCACAGCAUACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
853	Направляющая РНК G016019, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 706	mA*mA*mC*AAAUGUGUCACAAAGUAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
854	Направляющая РНК G016016, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 707	mU*mU*mU*CAAAACCUGUCAGUGAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

855	Направляющая РНК G016026, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 708	mC*mU*mU*ACCUGGGCUGGGGAAGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
856	Направляющая РНК G016013, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 709	mC*mC*mG*AAUCCUCCUCCUGAAAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
857	Направляющая РНК G016022, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 710	mC*mU*mG*ACAGGUUUUGAAAGUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
858	Направляющая РНК G016023, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 711	mC*mU*mG*GGGAAGAAGGUGUCUUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
859	Направляющая РНК G016010, нацеленная на	mU*mC*mC*UCCUCCUGAAAGUGGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm

	TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 712	AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
860	Направляющая РНК G016014, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 713	mC*mC*mA*CUUUCAGGAGGAGGAUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
861	Направляющая РНК G016020, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 714	mA*mU*mU*UGUUUGAGAAUCAAAAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
862	Направляющая РНК G015998, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 715	mC*mU*mU*CAAGAGCAACAGUGCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
863	Направляющая РНК G016025, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательно	mA*mG*mC*UGCCCUUACCUGGGCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

	стью SEQ ID NO: 716	
864	Направляющая РНК G015997, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 717	mA*mG*mA*GCAACAGUGCUGUGGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
865	Направляющая РНК G016029, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 718	mA*mA*mA*GCUGCCCUUACCUGGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
866	Направляющая РНК G016028, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 719	mA*mA*mG*CUGCCCUUACCUGGGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
867	Направляющая РНК G016021, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 720	mU*mG*mG*AAUAAUGCUGUUGUUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
868	Направляющая	mC*mA*mC*CAAAGCUGCCCUUACCUGUUUUAGAmG

	РНК G016015, нацеленная на TRAC, с направляющей последовательностью SEQ ID NO: 721	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
869	Направляющая РНК G019761, нацеленная на CD38	mG*mA*mU*CCUCGUCGUGGUGCUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
870	Направляющая РНК G019762, нацеленная на CD38	mC*mC*mU*CGUCGUGGUGCUCGCGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
871	Направляющая РНК G019763, нацеленная на CD38	mG*mC*mA*UCGCGCCAGGACGGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
872	Направляющая РНК G019764, нацеленная на CD38	mU*mG*mU*ACUUGACGCAUCGCGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
873	Направляющая РНК G019765, нацеленная на CD38	mC*mA*mC*CGGGCUGAACUCGCAGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
874	Направляющая РНК G019766, нацеленная на	mU*mC*mG*CGGUGGUCGUCCCGAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm

	CD38	AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
875	Направляющая РНК G019767, нацеленная на CD38	mC*mC*mA*CCGCGAGCACCACGACGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
876	Направляющая РНК G019768, нацеленная на CD38	mC*mA*mU*CGCGCCAGGACGGUCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
877	Направляющая РНК G019769, нацеленная на CD38	mG*mA*mC*GGUCUCGGGAAAGCGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
878	Направляющая РНК G019770, нацеленная на CD38	mG*mC*mG*CUUUCCCGAGACCGUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
879	Направляющая РНК G019771, нацеленная на CD38	mC*mU*mU*GACGCAUCGCGCCAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
880	Направляющая РНК G019772, нацеленная на CD38	mU*mG*mC*GAGUUCAGCCCGGUGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
881	Направляющая РНК G019773,	mU*mG*mC*UCGCGGUGGUCGUCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA

	нацеленная на CD38	GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
882	Направляющая РНК G019774, нацеленная на CD38	mA*mG*mG*GUUUGUCCCCGGACACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
883	Направляющая РНК G019775, нацеленная на CD38	mG*mC*mG*AGUUCAGCCCGGUGUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
884	Направляющая РНК G019776, нацеленная на CD38	mG*mG*mU*CUCGGGAAAGCGCUUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
885	Направляющая РНК G019777, нацеленная на CD38	mC*mG*mA*GUUCAGCCCGGUGUCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
886	Направляющая РНК G019778, нацеленная на CD38	mC*mC*mG*GCAGCAGGGUUUGUCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
887	Направляющая РНК G019779, нацеленная на CD38	mG*mU*mU*GGGCUCUCCUAGAGAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
888	Направляющая	mC*mG*mA*GCACCACGACGAGGAUCGUUUUAGAmG

	РНК G019780, нацеленная на CD38	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
889	Направляющая РНК G019781, нацеленная на CD38	mG*mG*mC*CAACUGCGAGUUCAGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
890	Направляющая РНК G019782, нацеленная на CD38	mU*mA*mC*UGACGCCAAGACAGAGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
891	Направляющая РНК G019783, нацеленная на CD38	mU*mC*mG*CCAACCCACCUCAUCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
892	Направляющая РНК G019784, нацеленная на CD38	mC*mC*mG*GGGACAAACCCUGCUGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
893	Направляющая РНК G019785, нацеленная на CD38	mG*mG*mA*AAGCGCUUGGUGGUGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
894	Направляющая РНК G019786, нацеленная на CD38	mU*mC*mU*CCUAGAGAGCCGGCAGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

895	Направляющая РНК G019787, нацеленная на CD38	mC*mG*mC*CAGCAGUGGAGCGGUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
896	Направляющая РНК G019788, нацеленная на CD38	mC*mU*mC*CACUGCUGGCGCCACCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
897	Направляющая РНК G019789, нацеленная на CD38	mC*mA*mG*GGUUUGUCCCCGGACACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
898	Направляющая РНК G019790, нацеленная на CD38	mC*mU*mG*UCUUGGCGUCAGUAUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
899	Направляющая РНК G019791, нацеленная на CD38	mU*mG*mC*CCGGACCGCUCCACUGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
900	Направляющая РНК G019792, нацеленная на CD38	mC*mU*mC*CUAGAGAGCCGGCAGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
901	Направляющая РНК G019793, нацеленная на CD38	mC*mC*mU*GGUCCUGAUCCUCGUCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

902	Направляющая РНК G019794, нацеленная на CD38	mU*mC*mC*CGAGGUGGCGCCAGCAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
903	Направляющая РНК G019795, нацеленная на CD38	mG*mC*mG*CCAGCAGUGGAGCGGUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
904	Направляющая РНК G019796, нацеленная на CD38	mU*mC*mC*ACUGCUGGCGCCACCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
905	Направляющая РНК G019797, нацеленная на CD38	mA*mG*mG*AGAGCCCAACUCUGUCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
906	Направляющая РНК G019798, нацеленная на CD38	mA*mC*mU*GACGCCAAGACAGAGUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
907	Направляющая РНК G019799, нацеленная на CD38	mA*mA*mC*CCUGCUGCCGGCUCUCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
908	Направляющая РНК G019800, нацеленная на CD38	mU*mA*mU*CAGCCACUAAUGAAGUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

909	Направляющая РНК G019801, нацеленная на CD38	mU*mG*mA*AAGCAUCCCAUACACUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
910	Направляющая РНК G019802, нацеленная на CD38	mC*mC*mC*CCAAUUACCUUGUUGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
911	Направляющая РНК G019803, нацеленная на CD38	mA*mU*mG*UAGACUGCCAAAGUGUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
912	Направляющая РНК G019804, нацеленная на CD38	mA*mA*mG*UGUAUGGGAUGCUUUCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
913	Направляющая РНК G019805, нацеленная на CD38	mA*mA*mU*UACCUUGUUGCAAGGUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
914	Направляющая РНК G019806, нацеленная на CD38	mU*mG*mA*GUUCCCAACUUCAUUAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
915	Направляющая РНК G019807, нацеленная на CD38	mU*mG*mU*AGACUGCCAAAGUGUAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

916	Направляющая РНК G019808, нацеленная на CD38	mA*mG*mU*GUAUGGGAUGCUUUCAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
917	Направляющая РНК G019809, нацеленная на CD38	mC*mU*mA*UCAGCCACUAAUGAAGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
918	Направляющая РНК G019810, нацеленная на CD38	mU*mC*mU*UCUUCAGUAAUGUUGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
919	Направляющая РНК G019811, нацеленная на CD38	mU*mC*mU*GGCCCAUCAGUUCACACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
920	Направляющая РНК G019812, нацеленная на CD38	mG*mC*mG*GGACAUGUUCACCCUGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
921	Направляющая РНК G019813, нацеленная на CD38	mC*mC*mA*GCGGGACAUGUUCACCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
922	Направляющая РНК G019814, нацеленная на CD38	mA*mG*mC*CUAGCAGCGUGUCCUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

923	Направляющая РНК G019815, нацеленная на CD38	mU*mG*mA*AUUCACCACACCAUGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
924	Направляющая РНК G019816, нацеленная на CD38	mA*mU*mC*AGUUCACACAGGUCCAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
925	Направляющая РНК G019817, нацеленная на CD38	mG*mC*mU*GAUGACCUCACAUGGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
926	Направляющая РНК G019818, нацеленная на CD38	mG*mC*mC*UAGCAGCGUGUCCUCCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
927	Направляющая РНК G019819, нацеленная на CD38	mA*mC*mC*AUGUGAGGUCAUCAGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
928	Направляющая РНК G019820, нацеленная на CD38	mU*mC*mA*GUUCACACAGGUCCAGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
929	Направляющая РНК G019821, нацеленная на CD38	mC*mC*mA*GGGUGAACAUGUCCCGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

930	Направляющая РНК G019822, нацеленная на CD38	mG*mC*mU*GGACCUGUGUGAACUGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
931	Направляющая РНК G019823, нацеленная на CD38	mA*mC*mC*CUGGAGGACACGCUGCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
932	Направляющая РНК G019824, нацеленная на CD38	mC*mU*mG*GACCUGUGUGAACUGAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
933	Направляющая РНК G019825, нацеленная на CD38	mU*mC*mU*GGAAAACGGUUUCCCGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
937	Направляющая РНК G019829, нацеленная на CD38	mG*mU*mU*UUCCAGAAUACUGAAACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
938	Направляющая РНК G019830, нацеленная на CD38	mG*mG*mG*AUCCAUUGAGCAUCACAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
939	Направляющая РНК G019831, нацеленная на CD38	mC*mA*mU*CACAUGGACCACAUCACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

940	Направляющая РНК G019832, нацеленная на CD38	mG*mU*mG*GUCCAUGUGAUGCUCAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
941	Направляющая РНК G019833, нацеленная на CD38	mA*mG*mA*GAAGGUUCAGACACUAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
942	Направляющая РНК G019834, нацеленная на CD38	mU*mC*mU*AGUGUCUGAACCUUCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
943	Направляющая РНК G019835, нацеленная на CD38	mG*mG*mU*UCAGACACUAGAGGCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
944	Направляющая РНК G019836, нацеленная на CD38	mC*mC*mA*UAAUUUGCAACCAGAGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
945	Направляющая РНК G019837, нацеленная на CD38	mC*mC*mU*UCUCUGGUUGCAAAUUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
946	Направляющая РНК G019838, нацеленная на CD38	mA*mG*mG*UUCAGACACUAGAGGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

947	Направляющая РНК G019839, нацеленная на CD38	mC*mU*mA*GAGGCCUGGGUGAUACAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
948	Направляющая РНК G019840, нацеленная на CD38	mU*mU*mU*UAGCACUUUUGGGAGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
949	Направляющая РНК G019841, нацеленная на CD38	mU*mC*mU*UCCACCAUGUAUCACCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
950	Направляющая РНК G019842, нацеленная на CD38	mC*mU*mU*CCCCAGAGACUUAUGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
951	Направляющая РНК G019843, нацеленная на CD38	mU*mU*mA*CCUGUAGAUAUUCUUGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
952	Направляющая РНК G019844, нацеленная на CD38	mG*mC*mU*CUUUUAUGGUGGGAUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
953	Направляющая РНК G019845, нацеленная на CD38	mG*mG*mA*UCCCACCAUAAAAGAGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

954	Направляющая РНК G019846, нацеленная на CD38	mC*mG*mA*UUCCAGCUCUUUUAUGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
955	Направляющая РНК G019847, нацеленная на CD38	mG*mA*mU*UCCAGCUCUUUUAUGGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
956	Направляющая РНК G019848, нацеленная на CD38	mA*mA*mU*CGAUUCCAGCUCUUUUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
957-959		Не используется
960	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC01	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLY EINWGGRHSVWRHTSQNTSNHVEVNFLEKFTTERYFRP NTRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRHPYVTLF
961	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC02	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLY EINWGGRHSVWRHTSQNTSNHVEVNFLEKFTTERYFRP NTRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRHPYVTLFIYIARL YH
962	Аминокислотная последовательно	MNWNALRSKAIEVSRHAYAPYSGFPVGAAALVDDGRT VTGCNVENVSYGLGLCAECAVVCALHSGGGGRLVALS

	сть иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC03	CVGPDGGVLMPCGRCRQVLLEHGGPELLIDHAHGPRPL RELLPDAFGPDDLGRR
963	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC04	MTHHALIEAAKAAREKAYAPYSNFKVGAALVTNDGKV FHGCNVENASYGLCNCAERTALFSALAAGYRPGEFAAI AVVGETHGPIAPCGACRQVMIELGKPTLEVVLTNMQGD VRVTSAGDLLPDAFYLA
964	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC05	MPDIDWKQLRDKATQVAAGAYAPYSRFPVGAAALVDD GRVVTGCNVENVSYGLALCAECGVVCALHATGGGRLV ALACVDGRGAPLMPCGRCRQLLFEHGGPELLVDHLAGP RRLGDLLPEPFHADLTGEPT
965	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC06	MNSKQLIQEAIEARKQAYVPYSKFQVGAALLTQDGKVY RGCNVENASYGLCNCAERTALFKAVSEGDKEFVAIAIVA DTKRPVPPCGACRQVMVELCKQDTKVYLSNLHGDVQE TTVGELLPGAFLAEDLHE
966	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезамин	MPDVDWNMLRGNATQAAAGAYVPYSRFAVGAAALVD DGRVVTGCNVENVSYGLTLCAECAVVCALHSTGGGRLL ALACVDGHGSVLMPCGRCRQVLLEHGGSELLIDHPVRP RRLGDLLPDAFGLDDLPRERR

	азы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC07	
967	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC08	MGDVNWDTLQKAAVAARANSYAPYSNFPVGVAGFVN DGRLITGVNVENASYGLALCAECSMISALYATGGGRLV AVYCVDGNGDSLMPCGRCRQLLYEHGGPELKIMTPKGV QTMAQLLPQAFNPQERIFGNDE
968	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC09	MNRQELITEALKARDMAYAPYSKFQVGAALLTKDGKV YRGCNIENAAYSMCNCAERTALFKAVSEGDTEFQMLAV AADTPGPVSPCGACRQVISELCTKDVIVVLTNLQGQIKE MTVEELLPGAFSSEDLHDERKL
969	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC10	MKVGGIEDRQLEALKRAALKACELSYSPYSHFRVGCSIL TNNDVIFTGANVENASYSNCICAERSAMIQVLMAGHRS GWKCMVICGDSEDQCVSPCGVCRQFINEFVVKDFPIVM LNSTGSRSKVMTMGELLPMAFGPSHLN
970	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC11	MNIEQQLYDVVKQLIEQRYPNDWGGAAAIRVEDGTIYT SVAPDVINASTELCMETGAILEAHKFQKKVTHSICLARE NEHSELKVLSPCGVCQERLFYWGPEVQCAITNAKQDIIF KPLKELQPYHWTEAYHDEMVKEWSTR

971	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC12	MAQERPSCAVEPEHVQRLLLSSREAKKSAYCPYSRFPVG AALLTGDGRIFSGCNIENACYPLGVCAERTAIQKAISEGY KDFRAIAISSDLQEEFISPCGACRQVMREFGTDWAVYMT KPDGTFVVRTVQELLPASFGPEDLQKIQ
972	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC13	MAQKRPACTLKPECVQQLLVCSQEAKKSAYCPYSHFPV GAALLTQEGRIFKGCNIENACYPLGICAERTAIQKAVSEG YKDFRAIAIASDMQDDFISPCGACRQVMREFGTNWPVY MTKPDGTYIVMTVQELLPSSFGPEDLQKTQ
973	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC14	MVTGGMASKWDQKGMDIAYEEAALGYKEGGVPIGGCL INNKDGSVLGRGHNMRFQKGSATLHGEISTLENCGRLEG KVYKDTTLYTTLSPCDMCTGAIIMYGIPRCVVGENVNFK SKGEKYLQTRGHEVVVVDDERCKKIMKQFIDERPQDWF EDIGE
974	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC15	MTTTKANLTEFEQQLVDKAIGAMENAYCKYSNFKVGA ALVCDDGEIIIGANHENASYGATICAERSAIVTALTKGHR KFKYIVVATELEAPCSPCGVCRQVLIEFGDYKVILGSSTS DQIIETTTYELLPYAFTPKSLDDHEKETEERKHHNDHNN KE
975	Аминокислотная последовательность	MAANSLPQDISDVELVHLARAAMKRAHCPYSKFPVGAA LLTESGEIVQGCNVENASYGGTICAERSAIVSAVSQGYT KFRAIAVVTELSEPASPCGLCRQFLVEFGDYKVVVGTAS

	иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC16	NNKILITSTRALLPFAFTPESLDTFEQEKASEAKGLKQDD ATEHNVTVVS
976	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC17	MNPQIRNPMKAMYPGTFYFQFKNLWEANDRNETWLCF TVEGIKRRSVVSWKTGVFRNQVDSETHCHAERCFLSWF CDDILSPNTKYQVTWYTSWSPCPDCAGEVAEFLARHSN VNLTIFTARLYYFQYPCYQEGLRSLSQEGVAVEIMDYED FKYCWENFVYNDNEPFKPWKGLKTNFRLLKRRLRESLQ
977	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC18	MNPQIRNPMEAMYPHIFYFHFKNLLKACGRNESWLCFT MEVTKHHSAVFRKRGVFRNQVDPETHCHAERCFLSWFC DDILSPNTNYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLARHSNV NLTIFTARLCYFWDTDYQEGLCSLSQEGASVKIMGYKDF VSCWKNFVYSDDEPFKPWKGLQTNFRLLKRRLREILQ
978	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC19	MNDALHIGLPPFLVQANNEPRVLAAPEARMGYVLELVR ANIAADGGPFAAAVFERDSGLLIAAGTNRVVPGRCSAA HAEILALSLAQAKLDTHDLSADGLPACELVTSAEPCVMC FGAVIWSGVRSLVCAARSDDVEAIGFDEGPRPENWMGG LEARGITVTTGLLRDAACALLREYNACNGVIYNARCGV HK
979	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см.	MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLCYVVKRRD SATSFSLDFGYLRNKNGCHVELLFLRYISDWDLDPGRCY RVTWFTSWSPCYDCARHVADFLRGNPNLSLRIFTARLYF CEDRKAEPEGLRRLHRAGVQIAIMTFKDYFYCWNTFVE NHERTFKAWEGLHENSVRLSRQLRRILLPLYEVDDLRDA FRTLGL

	ТАБЛИЦУ 58, BC20	
980	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC21	MDSLLMKQKKFLYHFKNVRWAKGRHETYLCYVVKRR DSATSCSLDFGHLRNKSGCHVELLFLRYISDWDLDPGRC YRVTWFTSWSPCYDCARHVAEFLRWNPNLSLRIFTARL YFCEDRKAEPEGLRRLHRAGVQIGIMTFKDYFYCWNTF VENRERTFKAWEGLHENSVRLTRQLRRILLPLYEVDDLR DAFRMLGF
981	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC23	MALLTAETFRLQFNNKRRLRRPYYPRKALLCYQLTPQN GSTPTRGYFENKKKCHAEICFINEIKSMGLDETQCYQVT CYLTWSPCSSCAWELVDFIKAHDHLNLGIFASRLYYHW CKPQQKGLRLLCGSQVPVEVMGFPKFADCWENFVDHE KPLSFNPYKMLEELDKNSRAIKRRLERIKIPGVRAQGRY MDILCDAEV
982	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC24	MAQKEEAAVATEAASQNGEDLENLDDPEKLKELIELPPF EIVTGERLPANFFKFQFRNVEYSSGRNKTFLCYVVEAQG KGGQVQASRGYLEDEHAAAHAEEAFFNTILPAFDPALR YNVTWYVSSSPCAACADRIIKTLSKTKNLRLLILVGRLF MWEEPEIQAALKKLKEAGCKLRIMKPQDFEYVWQNFVE QEEGESKAFQPWEDIQENFLYYEEKLADILK
983	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC25	MAQKEEAAEAAAPASQNGDDLENLEDPEKLKELIDLPPF EIVTGVRLPVNFFKFQFRNVEYSSGRNKTFLCYVVEVQS KGGQAQATQGYLEDEHAGAHAEEAFFNTILPAFDPALK YNVTWYVSSSPCAACADRILKTLSKTKNLRLLILVSRLF MWEEPEVQAALKKLKEAGCKLRIMKPQDFEYIWQNFVE QEEGESKAFEPWEDIQENFLYYEEKLADILK
984	Аминокислотная	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLY

	последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC26	EINWGGRHSVWRHTSQNTSNHVEVNFLEKFTTERYFRP NTRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRHPYVTLFIYIARL YHHTDQRNRQGLRDLISSGVTIQIMTEQEYCYCWRNFV NYPPSNEAYWPRYPHLWVKLYVLELYCIILGLPPCLKILR RKQPQLTFFTITLQTCHYQRIPPHLLWATGLK
985	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC28	MNSKTGPSVGDATLRRRIKPWEFVAFFNPQELRKETCLL YEIKWGNQNIWRHSNQNTSQHAEINFMEKFTAERHFNSS VRCSITWFLSWSPCWECSKAIRKFLDHYPNVTLAIFISRL YWHMDQQHRQGLKELVHSGVTIQIMSYSEYHYCWRNF VDYPQGEEDYWPKYPYLWIMLYVLELHCIILGLPPCLKI SGSHSNQLALFSLDLQDCHYQKIPYNVLVATGLVQPFVT WR
986	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC29	MTSEKGPSTGDPTLRRRIEPWEFDVFYDPRELRKEACLL YEIKWGMSRKIWRSSGKNTTNHVEVNFIKKFTSERDFHP SMSCSITWFLSWSPCWECSQAIREFLSRHPGVTLVIYVAR LFWHMDQQNRQGLRDLVNSGVTIQIMRASEYYHCWRN FVNYPPGDEAHWPQYPPLWMMLYALELHCIILSLPPCLK ISRRWQNHLTFFRLHLQNCHYQTIPPHILLATGLIHPSVA WR
987	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC30	MASEKGPSNKDYTLRRRIEPWEFEVFFDPQELRKEACLL YEIKWGASSKTWRSSGKNTTNHVEVNFLEKLTSEGRLG PSTCCSITWFLSWSPCWECSMAIREFLSQHPGVTLIIFVAR LFQHMDRRNRQGLKDLVTSGVTVRVMSVSEYCYCWEN FVNYPPGKAAQWPRYPPRWMLMYALELYCIILGLPPCL KISRRHQKQLTFFSLTPQYCHYKMIPPYILLATGLLQPSV PWR
988	Аминокислотная последовательность иллюстративной	MKVSLAGQTVDVKKILNEIPKRTVTAALLEGGEIVAVEE ADDEHAERKLVRRHDVEGKVVFVTARPCLYCARELAE AGVAGVVYLGRGRGLGPYYLARSGVEVVEVHPDEPLG YDPVDRLDVLLTFGGNPYLTEEDVAARVYCLLTGRGFD

	цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC31	ADIAPAPENLSGRVEIMVTRGDPDEAVELLKEELPVFRIR RFLISGEFDRDELRERILEDIEPRILDPFAVRARIARAGAFS SSREAEVFIGDVLTSVGREVNLNDPRTVVTVDVLGPRVS VGVEKR
989	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC32	MHPRFQTAFAQLADNLQSALEPILADKYFPALLTGEQVS SLKSATGLDEDALAFALLPLAAACARTPLSNFNVGAIAR GVSGTWYFGANMEFIGATMQQTVHAEQSAISHAWLSGE KALAAITVNYTPCGHCRQFMNELNSGLDLRIHLPGREAH ALRDYLPDAFGPKDLEIKTLLMDEQDHGYALTGDALSQ AAIAAANRSHMPYSKSPSGVALECKDGRIFSGSYAENAA FNPTLPPLQGALILLNLKGYDYPDIQRAVLAEKADAPLIQ WDATSATLKALGCHSIDRVLLA
990	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC33	MRNRIEQALQQMPASFAPYLRELVLAKDFDATFSAEQY QQLLTLSGLEDADLRVALLPIAAAYSYAPISEFYVGAIVR GISGRLYLGANMEFTGAQLGQTVHAEQCAISHAWMKG EKGVADITINFSPCGHCRQFMNELTTASSLKIQLPKRAAK TLQEYLPESFGPADLGIDSGLMSPVNHGKTSDDEELIQ QALRAMNISHSPYTQNFSGVALKMRSGAIYLGAYAENA AFNPSLPPLQVALAQAMMMGESFEDIEAAALVESATGKI SHLADTQATLEVINPDIPLSYLSL
991	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC34	MSWSPCFECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSSRLYNVQDPET QQNLCRLVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVDNGGRR FRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRRMDPLSEEEFYSQFYN QRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEK GKQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQL AAFKRDRPDLILHIYTSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQSGI LVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQ RRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPPMS
992	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58,	MDKPSFVIQSKEAESAAKQLGVSVIQLLPSLVKPAQSYA RTPISKFNVAVVGLGSSGRIFLGVNVEFPNLPLHHSIHAE QFLVTNLTLNGERHLNFFAVSAAPCGHCRQFLQEIRDAP EIKILITDPNNSADSDSAADSDGFLRLGSFLPHRFGPDDLL GKDHPLLLESHDNHLKISDLDSICNGNTDSSADLKQTAL AAANRSYAPYSLCPSGVSLVDCDGKVYRGWYMESAAY NPSMGPVQAALVDYVANGGGGGYERIVGAVLVEKEDA

	BC35	VVRQEHTARLLLETISPKCEFKVFHCYEA
993	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC36	MVEPMDPRTFVSNFNNRPILSGLNTVWLCCEVKTKDPS GPPLDAKIFQGKVYSKAKYHPEMRFLRWFHKWRQLHH DQEYKVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAKDPKVTLTIFV ARLYYFWKPDYQQALRILCQKRGGPHATMKIMNYNEF QDCWNKFVDGRGKPFKPRNNLPKHYTLLQATLGELLRH LMDPGTFTSNFNNKPWVSGQHETYLCYKVERLHNDTW VPLNQHRGFLRNQAPNIHGFPKGRHAELCFLDLIPFWKL DGQQYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISNNEHVSLCIFA ARIYDDQGRYQEGLRALHRDGAKIAMMNYSEFEYCWD TFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAI
994	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC37	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYE VKTKGPSRPRLDAKIFRGQVYSQPEHHAEMCFLSWFCG NQLPAYKCFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLAEHPNVT LTISAARLYYYWERDYRRALCRLSQAGARVKIMDDEEF AYCWENFVYSEGQPFMPWYKFDDNYAFLHRTLKEILRN PMEAMYPHIFYFHFKNLRKAYGRNESWLCFTMEVVKH HSPVSWKRGVFRNQVDPETHCHAERCFLSWFCDDILSPN TNYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLARHSNVNLTIFTAR LYYFWDTDYQEGLRSLSQEGASVEIMGYKDFKYCWENF VYNDDEPFKPWKGLKYNFLFLDSKLQEILE
995	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC38	MNPQIRNMVEQMEPDIFVYYFNNRPILSGRNTVWLCYE VKTKDPSGPPLDANIFQGKLYPEAKDHPEMKFLHWFRK WRQLHRDQEYEVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAEDPK VTLTIFVARLYYFWKPDYQQALRILCQERGGPHATMKI MNYNEFQHCWNEFVDGQGKPFKPRKNLPKHYTLLHAT LGELLRHVMDPGTFTSNFNNKPWVSGQRETYLCYKVER SHNDTWVLLNQHRGFLRNQAPDRHGFPKGRHAELCFLD LIPFWKLDDQQYRVTCFTSWSPCFSCAQKMAKFISNNKH VSLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLHRDGAKIAVMNYSEF EYCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAI
996	Аминокислотная последовательность иллюстративной	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYE VKIKRGRSNLLWDTGVFRGQVYFKPQYHAEMCFLSWFC GNQLPAYKCFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLSEHPNVT LTISAARLYYYWERDYRRALCRLSQAGARVTIMDYEEF

	цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC39	AYCWENFVYNEGQQFMPWYKFDENYAFLHRTLKEILR YLMDPDTFTFNFNNDPLVLRRRQTYLCYEVERLDNGTW VLMDQHMGFLCNEAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQ LDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRL RIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFEYC WDTFVYRQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAILQNQGN
997	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC40	MKPQIRNMVEPMDPRTFVSNFNNRPILSGLDTVWLCCE VKTKDPSGPPLDAKIFQGKVYPKAKYHPEMRFLRWFHK WRQLHHDQEYKVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAKDPK VTLTIFVARLYYFWKPDYQQALRILCQKRDGPHATMKI MNYNEFQDCWNKFVDGRGKPFKPWNNLPKHYTLLQAT LGELLRHLMDPGTFTSNFNNKPWVSGQHETYLCYKVER LHNDTWVPLNQHRGFLRNQAPNIHGFPKGRHAELCFLD LIPFWKLDGQQYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISNNEH VSLCIFAARIYDDQGRYQEGLRTLHRDGAKIAMMNYSE FEYCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAILQ NQGN
998	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC41	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYE VKTKGPSRPPLDAKIFRGQVYSELKYHPEMRFFHWFSK WRKLHRDQEYEVTWYISWSPCTKCTRDMATFLAEDPK VTLTIFVARLYYFWDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKI MNYDEFQHCWSKFVYSQRELFEPWNNLPKYYILLHIML GEILRHSMDPPTFTFNFNNEPWVRGRHETYLCYEVERM HNDTWVLLNQRRGFLCNQAPHKHGFLEGRHAELCFLD VIPFWKLDLDQDYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISKNK HVSLCIFTARIYDDQGRCQEGLRTLAEAGAKISIMTYSEF KHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQDLSGRLRAILQN QEN
999	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58,	MKPHFRNPVERMYQDTFSDNFYNRPILSHRNTVWLCYE VKTKGPSRPPLDAKIFRGQVYSKLKYHPEMRFFHWFSK WRKLHRDQEYEVTWYISWSPCTKCTRDVATFLAEDPKV TLTIFVARLYYFWDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKIM NYDEFQHCWSKFVYSQRELFEPWNNLPKYYILLHIMLG EILRHSMDPPTFTSNFNNELWVRGRHETYLCYEVERLHN DTWVLLNQRRGFLCNQAPHKHGFLEGRHAELCFLDVIP

	BC42	FWKLDLHQDYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISNNKHV SLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLAKAGAKISIMTYSEFKH CWDTFVDHQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAILQNQG N
1000	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC43	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYE VKIKRGRSNLLWDTGVFRGPVLPKRQSNHRQEVYFRFE NHAEMCFLSWFCGNRLPANRRFQITWFVSWNPCLPCVV KVTKFLAEHPNVTLTISAARLYYYRDRDWRWVLLRLHK AGARVKIMDYEDFAYCWENFVCNEGQPFMPWYKFDDN YASLHRTLKEILRNPMEAMYPHIFYFHFKNLLKACGRNE SWLCFTMEVTKHHSAVFRKRGVFRNQVDPETHCHAERC FLSWFCDDILSPNTNYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLA RHSNVNLTIFTARLCYFWDTDYQEGLCSLSQEGASVKIM GYKDFVSCWKNFVYSDDEPFKPWKGLQTNFRLLKRRLR EILQ
1001	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC44	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKF HFKNLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKN KDNIHAEICFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPC FECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCR LVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKR LLTNFRYQDSKLQEILRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHL CYYHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEI LFLDKIRSMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDR PDLILHIYTSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDL PQFTDCWTNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKES RSHAS
1002	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC45	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKF HFKNLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKN KDNIHAEICFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPC FECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCR LVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKR LLTNFRYQDSKLQEILRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHL CYYHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEI LFLDKIRSMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDR PDLILHIYTSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDL

		PQFTDCWTNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKES WGLQDLVNDFGNLQLGPPMS
1003	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC46	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLGYAKGR KDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLY WFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLA THHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAA MDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSK LQEILRPCYISVPSSSSSTLSNICLTKGLPETRFWVEGRRM DPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFN GQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYL TWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYFHWKRPF QKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPFWP WKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPP MS
1004	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC47	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLGYAKGR KDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLY WFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLA THHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAA MDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSK LQEILRPCYIPVPSSSSSTLSNICLTKGLPETRFCVEGRRM DPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFN GQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYL TWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYFHWKRPF QKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPFWP WKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPP MS
1005	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC48	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKF HFKNLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKN KDNIHAEICFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPC FECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCR LVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKR LLTNFRYQDSKLQEILRPCYISVPSSSSSTLSNICLTKGLPE TRFWVEGRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHRMK PYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRS MELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIY

		TSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCW TNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKEVRTTLLQG PAS
1006	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC49	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKF HFKNLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKN KDNIHAEICFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPC FECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCR LVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKR LLTNFRYQDSKLQEILRPCYISVPSSSSSTLSNICLTKGLPE TRFWVVEGRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHRMK PYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRS MELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIY TSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCW TNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDL VNDFGNLQLGPPMS
1007	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC50	MKETDQMQSLEGSGAERSVGTQTGSMTGQIPRLSKVNL FTLLSLWMELFPGVEAQGQKSQKTEEESRGPLGDNEELT RVSTEKKQVKKTGLVVVKNMKIIGLHCSSEDLHTGQIAL IKHGSRLKNCDLYFSRKPCSACLKMIVNAGVNRISYWPS DPEISLLTEASSSEDAKLDAKAAERLKSNSRAHVCVLLQ PLVCYMVQFVEETSYKCDFIQKTAKALPGADTDFYSEC KQERIKEYEMLFLVSNEERHKQILMTIGLESLCEDPYFSN LRQNMKDLILLLATVASSVPNLKHFGFYCSSPEQINEIHN QSLPQEVARHCMVQARLLAYRTEDHKTGVGAVIWAEA KSRSCDGTGAMYFIGCGYNAFPVGSEYADFPHMDDKHK DREIRKFRYIIHAEQNALTFRCQDIKPEERSMIFVTKCPCD ECVPLIKGAGIKQIYAGDVDVGKKKADISYMKFGELEGV RKFTWQLNPSEAYSLDPNEPERRENGVLRRRSAKDEQRS SKRPRLETRSAGSATTACF
1008	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см.	MSNNALQTIINARLPGEEGLWQIHLQDGKISAIDAQSGV MPITENSLDAEQGLVIPPFVEPHIHLDTTQTAGQPNWNQS GTLFEGIERWAERKALLTHDDVKQRAWQTLKWQIANGI QHVRTHVDVSDATLTALKAMLEVKQEVAPWIDLQIVAF PQEGILSYPNGEALLEEALRLGADVVGAIPHFEFTREYGV ESLHKTFALAQKYDRLIDVHCDEIDDEQSRFVETVAALA

	ТАБЛИЦУ 58, BC51	HHEGMGARVTASHTTAMHSYNGAYTSRLFRLLKMSGIN FVANPLVNIHLQGRFDTYPKRRGITRVKEMLESGINVCF GHDDVFDPWYPLGTANMLQVLHMGLHVCQLMGYGQI NDGLNLITHHSARTLNLQDYGIAAGNSANLIILPAENGFD ALRRQVPVRYSVRGGKVIASTQPAQTTVYLEQPEAIDYK R
1009	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC52	MALLTAKTFSLQFNNKRRVNKPYYPRKALLCYQLTPQN GSTPTRGHLKNKKKDHAEIRFINKIKSMGLDETQCYQVT CYLTWSPCPSCAGELVDFIKAHRHLNLRIFASRLYYHWR PNYQEGLLLLCGSQVPVEVMGLPEFTDCWENFVDHKEP PSFNPSEKLEELDKNSQAIKRRLERIKSRSVDVLENGLRS LQLGPVTPSSSIRNSR
1010	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC53	MEKDINLKIFKGNLIFTKTSDKFTIMKDSYIVVIDGKIASV SSNLPDKYKGNPIIDFRNNIIIPGMNDLHAHASQYKNLGI GMDKELLPWLNNYTFPEEAKFLNVDYAKKTYGRLIKDL IKNGTTRVALFATLHKDSTIELFNMLIKSGIGAYVGKVN MDYNCPDYLTENYITSLNDTEEIILKYKDKSNIVKPIITPR FVPSCSNELMDGLGKLSYKYRLPVQSHLSENLDEIAVVK SLHKKSNFYGEVYDKFGLFGNTPTLMAHCIHSSKEEINLI KRNNVTIVHCPTSNFNLGSGMMPVRKYLNLGINVVLGS DISAGHTCSLFKVIAYAIQNSKIKWQESGKKDMFLSTSEA FYMATKKGGSFFGKVGSFEEGYDFDALVINDSNLYPED YDLTERLERFIYLGDDRNIMKRYVCGNEIFGPKF
1011	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC54	MKIINARLRRQEALFTLDLQDGIIHRITAQAAMQTADAG AIDAQGRLAIPPFVEPHIHLDATLTAGEPEWNRSGTLFEG ITRWSQRKASITPEDTRQRALKTIGMLRDFGVQHVRTHV DVTDPSLAALQALLAVKQEAADLIDLQIVAFPQEGIESYP NGRELMTRAIEMGADVVGGIPHYENTRDKGVSSVMFL MDLAQRYGRLVDVHCDEIDDPQSRFLEVLAEEARVRGM GAQVTASHTCAMGSYDNAYCSKLFRLLKASGINFISCPT ESIHLQGRFDSWPKRRGVTRVAELDRAGINVCFAQDSIQ DPWYPLGNGNILRILDAGLHICHMLGYDDLQRCLDFVT DNSARALCLGDNYGLAEGRPANLLILDAENDYEAVRRQ

		ARVLTSIRHGKVILQREVEHIRYPA
1012	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC55	MGRKLDPTKEKRGPGRKARKQKGAETELVRFLPAVSDE NSKRLSSRARKRAAKRRLGSVEAPKTNKSPEAKPLPGKL PKGISAGAVQTAGKKGPQSLFNAPRGKKRPAPGSDEEEE EEDSEEDGMVNHGDLWGSEDDADTVDDYGADSNSEDE EEGEALLPIERAARKQKAREAAAGIQWSEEETEDEEEEK EVTPESGPPKVEEADGGLQINVDEEPFVLPPAGEMEQDA QAPDLQRVHKRIQDIVGILRDFGAQREEGRSRSEYLNRL KKDLAIYYSYGDFLLGKLMDLFPLSELVEFLEANEVPRP VTLRTNTLKTRRRDLAQALINRGVNLDPLGKWSKTGLV VYDSSVPIGATPEYLAGHYMLQGASSMLPVMALAPQEH ERILDMCCAPGGKTSYMAQLMKNTGVILANDANAERL KSVVGNLHRLGVTNTIISHYDGRQFPKVVGGFDRVLLD APCSGTGVISKDPAVKTNKDEKDILRCAHLQKELLLSAI DSVNATSKTGGYLVYCTCSITVEENEWVVDYALKKRNV RLVPTGLDFGQEGFTRFRERRFHPSLRSTRRFYPHTHNM DGFFIAKFKKFSNSIPQSQTGNSETATPTNVDLPQVIPKSE NSSQPAKKAKGAAKTKQQLQKQQHPKKASFQKLNGISK GADSELSTVPSVTKTQASSSFQDSSQPAGKAEGIREPKVT GKLKQRSPKLQSSKKVAFLRQNAPPKGTDTQTPAVLSPS KTQATLKPKDHHQPLGRAKGVEKQQLPEQPFEKAAFQK QNDTPKGPQPPTVSPIRSSRPPPAKRKKSQSRGNSQLLLS
1013	Аминокислотная последовательность иллюстративной цитидиндезаминазы; см. ТАБЛИЦУ 58, BC56	MGRRSRGRRLQQQQRPEDAEDGAEGGGKRGEAGWEG GYPEIVKENKLFEHYYQELKIVPEGEWGQFMDALREPLP ATLRITGYKSHAKEILHCLKNKYFKELEDLEVDGQKVEV PQPLSWYPEELAWHTNLSRKILRKSPHLEKFHQFLVSET ESGNISRQEAVSMIPPLLLNVRPHHKILDMCAAPGSKTTQ LIEMLHADMNVPFPEGFVIANDVDNKRCYLLVHQAKRL SSPCIMVVNHDASSIPRLQIDVDGRKEILFYDRILCDVPCS GDGTMRKNIDVWKKWTTLNSLQLHGLQLRIATRGAEQ LAEGGRMVYSTCSLNPIEDEAVIASLLEKSEGALELADV SNELPGLKWMPGITQWKVMTKDGQWFTDWDAVPHSR HTQIRPTMFPPKDPEKLQAMHLERCLRILPHHQNTGGFF VAVLVKKSSMPWNKRQPKLQGKSAETRESTQLSPADLT EGKPTDPSKLESPSFTGTGDTEIAHATEDLENNGSKKDG

		VCGPPPSKKMKLFGFKEDPFVFIPEDDPLFPPIEKFYALDP SFPRMNLLTRTTEGKKRQLYMVSKELRNVLLNNSEKMK VINTGIKVWCRNNSGEEFDCAFRLAQEGIYTLYPFINSRII TVSMEDVKILLTQENPFFRKLSSETYSQAKDLAKGSIVLK YEPDSANPDALQCPIVLCGWRGKASIRTFVPKNERLHYL RMMGLEVLGEKKKEGVILTNESAASTGQPDNDVTEGQR AGEPNSPDAEEANSPDVTAGCDPAGVHPPR
1014	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLGYAKGR KDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLY WFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLA THHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAA MDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSK LQEILRPCYIPVPSSSSSTLSNICLTKGLPETRFCVEGRRM DPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFN GQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYL TWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYFHWKRPF QKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPFWP WKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPP MS
1015	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLRYAIDRK DTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLYW FHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQVLRFLAT HHNLSLDIFSSRLYNIRDPENQQNLCRLVQEGAQVAAM DLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKKLLTNFRYQDSKL QEILRPCYIPVPSSSSSTLSNICLTKGLPETRFCVERRRVHL LSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHGVKPYLCYQLEQFNGQ APLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSMELSQVIITCYLTW SPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYFHWKRPFQK GLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPFWPW KGLEIISRRTQRRLHRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPPM S
1016	Аминокислотная последовательность иллюстративной	MVEPMDPRTFVSNFNNRPILSGLNTVWLCCEVKTKDPS GPPLDAKIFQGKVYSKAKYHPEMRFLRWFHKWRQLHH DQEYKVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAKDPKVTLTIFV ARLYYFWKPDYQQALRILCQKRGGPHATMKIMNYNEF

	дезаминазы семейства APOBEC	QDCWNKFVDGRGKPFKPRNNLPKHYTLLQATLGELLRH LMDPGTFTSNFNNKPWVSGQHETYLCYKVERLHNDTW VPLNQHRGFLRNQAPNIHGFPKGRHAELCFLDLIPFWKL DGQQYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISNNEHVSLCIFA ARIYDDQGRYQEGLRALHRDGAKIAMMNYSEFEYCWD TFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAI
1017	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MKPHFRNPVERMYQDTFSDNFYNRPILSHRNTVWLCYE VKTKGPSRPPLDAKIFRGQVYSKLKYHPEMRFFHWFSK WRKLHRDQEYEVTWYISWSPCTKCTRDVATFLAEDPKV TLTIFVARLYYFWDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKIM NYDEFQHCWSKFVYSQRELFEPWNNLPKYYILLHIMLG EILRHSMDPPTFTSNFNNELWVRGRHETYLCYEVERLHN DTWVLLNQRRGFLCNQAPHKHGFLEGRHAELCFLDVIP FWKLDLHQDYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISNNKHV SLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLAKAGAKISIMTYSEFKH CWDTFVDHQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAILQNQG N
1018	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MNPQIRNMVEQMEPDIFVYYFNNRPILSGRNTVWLCYE VKTKDPSGPPLDANIFQGKLYPEAKDHPEMKFLHWFRK WRQLHRDQEYEVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAEDPK VTLTIFVARLYYFWKPDYQQALRILCQERGGPHATMKI MNYNEFQHCWNEFVDGQGKPFKPRKNLPKHYTLLHAT LGELLRHVMDPGTFTSNFNNKPWVSGQRETYLCYKVER SHNDTWVLLNQHRGFLRNQAPDRHGFPKGRHAELCFLD LIPFWKLDDQQYRVTCFTSWSPCFSCAQKMAKFISNNKH VSLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLHRDGAKIAVMNYSEF EYCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAI
1019	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYE VKTKGPSRPPLDAKIFRGQVYSELKYHPEMRFFHWFSK WRKLHRDQEYEVTWYISWSPCTKCTRDMATFLAEDPK VTLTIFVARLYYFWDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKI MNYDEFQHCWSKFVYSQRELFEPWNNLPKYYILLHIML GEILRHSMDPPTFTFNFNNEPWVRGRHETYLCYEVERM HNDTWVLLNQRRGFLCNQAPHKHGFLEGRHAELCFLD VIPFWKLDLDQDYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISKNK

		HVSLCIFTARIYDDQGRCQEGLRTLAEAGAKISIMTYSEF KHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQDLSGRLRAILQN QEN
1020	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYE VKTKGPSRPRLDAKIFRGQVYSQPEHHAEMCFLSWFCG NQLPAYKCFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLAEHPNVT LTISAARLYYYWERDYRRALCRLSQAGARVKIMDDEEF AYCWENFVYSEGQPFMPWYKFDDNYAFLHRTLKEILRN PMEAMYPHIFYFHFKNLRKAYGRNESWLCFTMEVVKH HSPVSWKRGVFRNQVDPETHCHAERCFLSWFCDDILSPN TNYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLARHSNVNLTIFTAR LYYFWDTDYQEGLRSLSQEGASVEIMGYKDFKYCWENF VYNDDEPFKPWKGLKYNFLFLDSKLQEILE
1021	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYE VKIKRGRSNLLWDTGVFRGQVYFKPQYHAEMCFLSWFC GNQLPAYKCFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLSEHPNVT LTISAARLYYYWERDYRRALCRLSQAGARVTIMDYEEF AYCWENFVYNEGQQFMPWYKFDENYAFLHRTLKEILR YLMDPDTFTFNFNNDPLVLRRRQTYLCYEVERLDNGTW VLMDQHMGFLCNEAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQ LDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRL RIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFEYC WDTFVYRQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAILQNQGN
1022	Аминокислотная последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYE VKIKRGRSNLLWDTGVFRGPVLPKRQSNHRQEVYFRFE NHAEMCFLSWFCGNRLPANRRFQITWFVSWNPCLPCVV KVTKFLAEHPNVTLTISAARLYYYRDRDWRWVLLRLHK AGARVKIMDYEDFAYCWENFVCNEGQPFMPWYKFDDN YASLHRTLKEILRNPMEAMYPHIFYFHFKNLLKACGRNE SWLCFTMEVTKHHSAVFRKRGVFRNQVDPETHCHAERC FLSWFCDDILSPNTNYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLA RHSNVNLTIFTARLCYFWDTDYQEGLCSLSQEGASVKIM GYKDFVSCWKNFVYSDDEPFKPWKGLQTNFRLLKRRLR EILQ
1023	Аминокислотная	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLY

	последовательность иллюстративной дезаминазы семейства APOBEC	EINWGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPN TRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLY HHADPRNRQGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNY SPSNEAHWPRYPHLWVRLYVL ELYCIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHI LWATGLK
1076	Направляющая РНК G018021, нацеленная на ген CIITA	mU*mC*mC*UACCUGUCAGAGCCCCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1077	Направляющая РНК G018022, нацеленная на ген CIITA	mG*mA*mG*CCCCAAGGUAAAAAGGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1078	Направляющая РНК G018023, нацеленная на ген CIITA	mA*mG*mC*CCCAAGGUAAAAAGGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1079	Направляющая РНК G018024, нацеленная на ген CIITA	mU*mU*mU*CCCGGCCUUUUUACCUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1080	Направляющая РНК G018025, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mU*UCCCGGCCUUUUUACCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1081	Направляющая РНК G018026, нацеленная на ген CIITA	mA*mC*mA*CUGUGAGCUGCCUGGGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm

		GmCmU*mU*mU*mU
1082	Направляющая РНК G018027, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mC*ACUGUGAGCUGCCUGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1083	Направляющая РНК G018028, нацеленная на ген CIITA	mG*mU*mG*GCACACUGUGAGCUGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1084	Направляющая РНК G018029, нацеленная на ген CIITA	mG*mA*mG*AUUGAGCUCUACUCAGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1085	Направляющая РНК G018030, нацеленная на ген CIITA	mA*mG*mA*UUGAGCUCUACUCAGGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1086	Направляющая РНК G018031, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mG*GUGGGCCCUCCUCCCUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1087	Направляющая РНК G018032, нацеленная на ген CIITA	mC*mG*mG*AAGAGACCAGAGGGAGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1088	Направляющая РНК G018033, нацеленная на	mU*mA*mC*CGGAAGAGACCAGAGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm

	ген CIITA	AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1089	Направляющая РНК G018034, нацеленная на ген CIITA	mA*mG*mG*GAGGCUUAUGCCAAUAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1090	Направляющая РНК G018035, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mC*UUAUGCCAAUAUCGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1091	Направляющая РНК G018036, нацеленная на ген CIITA	mU*mG*mA*CUGCGCUUUUCCUUGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1092	Направляющая РНК G018037, нацеленная на ген CIITA	mG*mA*mC*UGCGCUUUUCCUUGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1093	Направляющая РНК G018038, нацеленная на ген CIITA	mG*mC*mU*UUUCCUUGUCUGGGCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1094	Направляющая РНК G018039, нацеленная на ген CIITA	mC*mC*mA*GUUCCGCUGCCCAGACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1095	Направляющая РНК G018040,	mG*mA*mC*CUGAAGCACUGGAAGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA

	нацеленная на ген CIITA	GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1096	Направляющая РНК G018041, нацеленная на ген CIITA	mG*mC*mA*CUGGAAGCCAGGUGUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1097	Направляющая РНК G018042, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mC*UGGAAGCCAGGUGUGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1098	Направляющая РНК G018043, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mA*AGCCAGGUGUGCAGGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1099	Направляющая РНК G018044, нацеленная на ген CIITA	mA*mG*mC*CAGGUGUGCAGGGCAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1100	Направляющая РНК G018045, нацеленная на ген CIITA	mG*mC*mC*CACCUGCCCUGCACACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1101	Направляющая РНК G018046, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mG*CUCAGCUGUGAGGAAGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
1102	Направляющая	mG*mG*mG*GCUCAGCUGUGAGGAAGGUUUUAGAmG

	РНК G018047, нацеленная на ген CIITA	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1103	Направляющая РНК G018048, нацеленная на ген CIITA	mG*mA*mC*CAGAUUCCCAGUAUGUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1104	Направляющая РНК G018049, нацеленная на ген CIITA	mC*mC*mA*GAUUCCCAGUAUGUUAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1105	Направляющая РНК G018050, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mG*AUUCCCAGUAUGUUAGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1106	Направляющая РНК G018051, нацеленная на ген CIITA	mU*mC*mC*CAGUAUGUUAGGGGGCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1107	Направляющая РНК G018052, нацеленная на ген CIITA	mU*mC*mC*AAGCCCCCUAACAUACUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1108	Направляющая РНК G018053, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mC*CAAGCCCCCUAACAUACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1109	Направляющая РНК G018054, нацеленная на ген CIITA	mA*mA*mA*GGCACUGCAAGAGACAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1110	Направляющая РНК G018055, нацеленная на ген CIITA	mU*mC*mC*AGUAUAUUCAUCUACCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1111	Направляющая РНК G018056, нацеленная на ген CIITA	mU*mU*mC*AUCUACCAUGGUGAGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1112	Направляющая РНК G018057, нацеленная на ген CIITA	mU*mC*mA*UCUACCAUGGUGAGUGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1113	Направляющая РНК G018058, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mU*CUACCAUGGUGAGUGCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1114	Направляющая РНК G018059, нацеленная на ген CIITA	mA*mC*mC*AUGGUGAGUGCGGGGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1115	Направляющая РНК G018060, нацеленная на ген CIITA	mG*mC*mC*AGGCCCCGCACUCACCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1116	Направляющая РНК G018061, нацеленная на ген CIITA	mC*mC*mA*CUCUCCACCCCCAAUGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1117	Направляющая РНК G018062, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mC*CACCCCCAAUGUAGGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1118	Направляющая РНК G018063, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mC*CUCACCUACAUUGGGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1119	Направляющая РНК G018064, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mG*CACCUCACCUACAUUGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1120	Направляющая РНК G018065, нацеленная на ген CIITA	mU*mG*mG*GGCACCUCACCUACAUUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1121	Направляющая РНК G018066, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mG*GGGCACCUCACCUACAUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1122	Направляющая РНК G018067, нацеленная на ген CIITA	mA*mC*mC*UCCCGAGCAAACAUGACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1123	Направляющая РНК G018068, нацеленная на ген CIITA	mC*mC*mG*AGCAAACAUGACAGGUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1124	Направляющая РНК G018069, нацеленная на ген CIITA	mG*mU*mA*CCUCUCACAGGCCCUAAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1125	Направляющая РНК G018070, нацеленная на ген CIITA	mA*mG*mU*ACCUCUCACAGGCCCUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1126	Направляющая РНК G018071, нацеленная на ген CIITA	mG*mA*mC*GUCUUGUGCUCUGGAGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1127	Направляющая РНК G018072, нацеленная на ген CIITA	mA*mA*mC*AAGCUUCCAAAAUGGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1128	Направляющая РНК G018073, нацеленная на ген CIITA	mG*mA*mG*AUCCCGCAUCACUCACCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1129	Направляющая РНК G018074, нацеленная на ген CIITA	mG*mC*mC*CCUGGCCUUUGCAGAGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1130	Направляющая РНК G018079, нацеленная на ген CIITA	mU*mC*mA*GCUGUGUCACCCGUUUCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1131	Направляющая РНК G018080, нацеленная на ген CIITA	mG*mC*mU*GUGUCACCCGUUUCAGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1132	Направляющая РНК G018083, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mC*CCGUUUCAGGUGGGGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1133	Направляющая РНК G018086, нацеленная на ген CIITA	mG*mU*mC*UGAGGCCCUCCCUCCACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1134	Направляющая РНК G018087, нацеленная на ген CIITA	mU*mC*mU*GAGGCCCUCCCUCCACAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1135	Направляющая РНК G018088, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mA*GGCAGCCCUGUGGAGGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1136	Направляющая РНК G018089, нацеленная на ген CIITA	mG*mC*mU*CAAGGCAGCCCUGUGGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1137	Направляющая РНК G018090, нацеленная на ген CIITA	mC*mG*mC*UCAAGGCAGCCCUGUGGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1138	Направляющая РНК G018092, нацеленная на ген CIITA	mU*mA*mA*CAUUGCCUGUUCUCUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1139	Направляющая РНК G018093, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mU*CUCGUCCUGGAGAGAACGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1140	Направляющая РНК G018094, нацеленная на ген CIITA	mU*mU*mC*CGAGGAACUUCUCGUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1141	Направляющая РНК G018095, нацеленная на ген CIITA	mA*mC*mC*CUUGCUCUUUGCCUCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1142	Направляющая РНК G018096, нацеленная на ген CIITA	mU*mU*mG*CUCUUUGCCUCCUAGGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1143	Направляющая РНК G018097, нацеленная на ген CIITA	mU*mG*mC*UCUUUGCCUCCUAGGCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1144	Направляющая РНК G018098, нацеленная на ген CIITA	mC*mC*mU*GAGACAGGGCCCAGCCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1145	Направляющая РНК G018099, нацеленная на ген CIITA	mA*mU*mC*UGAUUCCACCUGCAGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1146	Направляющая РНК G018101, нацеленная на ген CIITA	mA*mC*mU*CAGCGCAUCCAGGCUGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1147	Направляющая РНК G018102, нацеленная на ген CIITA	mA*mA*mA*CCCUCAAGUGAGUGAGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1148	Направляющая РНК G018103, нацеленная на ген CIITA	mA*mA*mC*CCUCAAGUGAGUGAGCUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1149	Направляющая РНК G018104, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mC*CCAGCUCACUCACUUGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1150	Направляющая РНК G018105, нацеленная на ген CIITA	mA*mG*mG*CCCAGCUCACUCACUUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1151	Направляющая РНК G018106, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mG*ACUGCGGGGACACAGUGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1152	Направляющая РНК G018107, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mG*CAUCCCUGCUCAGGCUAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1153	Направляющая РНК G018108, нацеленная на ген CIITA	mC*mC*mU*GCUCAGGCUAAGGUGAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1154	Направляющая РНК G018109, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mG*CUCAGGCUAAGGUGAGUGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1155	Направляющая РНК G018110, нацеленная на ген CIITA	mC*mA*mG*CACCUGACCGGUAUCCGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1156	Направляющая РНК G018111, нацеленная на ген CIITA	mG*mU*mA*CAAGCUGUCGGAAACAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1157	Направляющая РНК G018112, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mA*GACGCUGGCGUAAGUCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

1158	Направляющая РНК G018113, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mC*GUAAGUCCAGGCAACCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1159	Направляющая РНК G018114, нацеленная на ген CIITA	mC*mU*mC*CACCCACCAGGGUUGCCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1160	Направляющая РНК G018115, нацеленная на ген CIITA	mU*mG*mA*GUCCCAUCCCCCCUUGCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1161	Направляющая РНК G018116, нацеленная на ген CIITA	mC*mC*mA*CAUCCUGCAAGGGGGGAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1162	Направляющая РНК G018119, нацеленная на ген CIITA	mG*mG*mG*CGUCCACAUCCUGCAAGGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
1163	Направляющая РНК G018121, нацеленная на ген CIITA	mG*mU*mG*GGCGUCCACAUCCUGCAGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU

(В каждой из последовательностей, приведенных в таблице выше или описанных в настоящем документе, модифицированная последовательность может быть немодифицированной или модифицирована альтернативным образом.)

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представлены для иллюстрации некоторых описанных

вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем данного изобретения.

Используемый в приведенных ниже примерах, термин «редактор» относится к агенту, содержащему полипептид, способный дезаминировать основание в молекуле ДНК, и он является редактором оснований. Редактор может дезаминировать цитидин (С) в ДНК. Редактор может включать РНК-направляемую никазу (например, никазу Cas9), слитую с цитидиндезаминазой (например, дезаминазой APOBEC3A (A3A)) с помощью необязательного линкера. В некоторых случаях редактор включает UGI. В некоторых вариантах осуществления в редакторе отсутствует UGI.

Примером редактора, используемого в приведенных ниже примерах, является BC22n (SEQ ID NO:3), который состоит из APOBEC3A H. sapiens, слитого с никазой S. pyogenes-D10A SpyCas9 с помощью линкера XTEN, и мРНК, кодирующей BC22n. Также использовали мРНК, кодирующую BC22n (SEQ ID NO:1).

Пример 1. Общие методы

1.1. Получение липидных наночастиц

В общем, липидные компоненты растворяли в 100% этаноле в различных молярных соотношениях. Нагрузку РНК (*например*, мРНК Cas9 и онРНК) растворяли в 25 мМ цитратном буфере, 100 мМ NaCl, pH 5,0, в результате чего концентрация нагрузки РНК составляла приблизительно 0,45 мг/мл.

Если не указано иное, составные композиции липид-нуклеиновая кислота содержали ионизируемый липид A ((9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3- (диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропилоктадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат), холестерин, DSPC и PEG2k-DMG в молярном соотношении 50:38:9:3, соответственно. Составные композиции липид-нуклеиновая кислота были составлены с молярным соотношением амина липида к фосфату РНК (N:P) около 6 и соотношением нРНК к мРНК 1:1 по массе, если не указано иное.

LNP были приготовлены с использованием метода перекрестного потока с использованием ударно-струйного смешивания липида в этаноле с двумя объемами растворов РНК и одним объемом воды. Липиды в этаноле смешивали перекрестным смешиванием с двумя объемами раствора РНК. Четвертый поток воды смешивали с выходным потоком перекрестного смешивания через Т-образное соединение (*см.* WO 2016010840, Фиг. 2). LNP выдерживали в течение 1 часа при комнатной температуре и дополнительно разбавляли водой (приблизительно 1:1 об./об.). LNP концентрировали с использованием тангенциальной проточной фильтрации на картридже с плоским листом (Sartorius, MWCO 100 кДа) и заменяли буфер с использованием колонок для обессоливания PD-10 (GE) на 50 мМ Трис, 45 мМ NaCl, 5% (масс./об.) сахарозы, pH 7,5 (TSS). Альтернативно, LNP необязательно концентрировали с применением центрифужного фильтра Amicon 100 кДа, а буфер заменяли с применением колонок для

обессоливания PD-10 (GE) на TSS. Полученную смесь затем фильтровали с применением 0,2 мкм стерильного фильтра. Конечный LNP хранили при 4°C или -80°C до дальнейшего применения.

1.2. Транскрипция in vitro («IVT») мРНК

Кэпированную и полиаденилированную мРНК, содержащую N1-метил-псевдо-U, получали путем транскрипции in vitro с применением матрицы линеаризованной плазмидной ДНК и РНК-полимеразы T7. Плазмидную ДНК, содержащую промотор T7, последовательность для транскрипции и область полиаденилирования, линеаризовали путем инкубации при 37°C в течение 2 часов с XbaI при следующих условиях: 200 нг/мкл плазмиды, 2 Ед/мкл XbaI (NEB) и 1x реакционный буфер. XbaI инактивировали нагреванием реакционной смеси при 65°C в течение 20 мин. Линеаризованную плазмиду очищали от фермента и солей буфера. Реакцию IVT для получения модифицированной мРНК проводили путем инкубации при 37°C в течение 1,5-4 часов в следующих условиях: 50 нг/мкл линеаризованной плазмиды; 2-5 мМ каждого из GTP, ATP, CTP и N1-метил-псевдо-UTP (Trilink); 10-25 мМ ARCA (Trilink); 5 Ед/мкл РНК-полимеразы T7 (NEB); 1 Ед/мкл мышиного ингибитора РНКазы (NEB); 0,004 Ед/мкл неорганической пирофосфатазы E. coli (NEB); и 1x реакционный буфер. TURBO ДНКазу (ThermoFisher) добавляли до конечной концентрации 0,01 Ед/мкл и реакционную смесь инкубировали в течение дополнительных 30 минут для удаления матрицы ДНК. мРНК очищали с применением набора для очистки транскрипции MegaClear (ThermoFisher) или набора RNeasy Maxi (Qiagen) в соответствии с протоколами производителей. Альтернативно, мРНК очищали по протоколу преципитации, за которым в некоторых случаях следовала очистка на основе ВЭЖХ. Вкратце, после расщепления ДНКазой мРНК очищают с применением преципитации LiCl, преципитации ацетатом аммония и преципитации ацетатом натрия. В случае мРНК, очищенной ВЭЖХ, после преципитации и восстановления LiCl мРНК очищали с помощью RP-IP ВЭЖХ (см., *например*, Kariko, et al. Nucleic Acids Research, 2011, Vol. 39, No. 21 e142). Фракции, выбранные для объединения, объединяли и обессоливали осаждением ацетатом натрия/этанола, как описано выше. В еще одном альтернативном методе мРНК очищали методом преципитации LiCl с последующей дополнительной очисткой фильтрацией с тангенциальным потоком. Концентрации РНК определяли путем измерения поглощения света при 260 нм (Nanodrop), а транскрипты анализировали с помощью капиллярного электрофореза с помощью Bioanlayzer (Agilent).

мРНК Nme2Cas9 получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в соответствии с SEQ ID NO: 360 (см. последовательности в **Таблице 5C**). мРНК Cas9 Streptococcus pyogenes («Spy») получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в соответствии с SEQ ID NO: 8, 11 или 23 (см. последовательности в **Таблице 5C**). мРНК BC22n получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в соответствии с SEQ ID NO: 2 или 5. мРНК BC22 получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в

соответствии с SEQ ID NO: 20. BC22 с 2x мРНК UGI получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в соответствии с SEQ ID NO: 29. мРНК UGI получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в соответствии с SEQ ID NO: 26 или 35. мРНК BE3 получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в соответствии с SEQ ID NO: 14 или 17. мРНК BE4Max получали из плазмидной ДНК, кодирующей открытую рамку считывания в соответствии с SEQ ID NO: 32. Когда последовательности, цитируемые в этом абзаце, упоминаются ниже в отношении РНК, подразумевается, что T следует заменить на U (которые представляли собой N1-метилпсевдоуридины, как описано выше). Информационные РНК, используемые в примерах, включают 5'-кэп и 3'-область полиаденилирования, например, до 100 нуклеотидов.

1.3. Секвенирование нового поколения («NGS»; англ.: Next-generation sequencing) и анализ эффективности целевого редактирования.

Геномную ДНК экстрагировали с применением раствора для экстракции ДНК QuickExtract™ (Lucigen, кат. QE09050) в соответствии с протоколом производителя. Чтобы количественно определить эффективность редактирования в целевом месте генома, было использовано глубокое секвенирование для выявления наличия вставок и делеций, введенных при редактировании генов. Праймеры для ПЦР конструировали вокруг целевого сайта внутри интересующего гена (например, TRAC) и амплифицировали интересующую область генома. Схема последовательности праймера была выполнена в соответствии со стандартом в данной области техники.

Дополнительную ПЦР проводили в соответствии с протоколами производителя (Illumina) для добавления химических компонентов для секвенирования. Ампликоны секвенировали на приборе Illumina MiSeq. Чтения были выровнены в отношении эталонного генома человека (например, hg38) после исключения тех, которые имели низкие баллы качества. Считывания, которые перекрывали интересующую целевую область, повторно выравнивали с локальной последовательностью генома для улучшения выравнивания. Затем рассчитывали количество считываний дикого типа по сравнению с количеством считываний, содержащих мутации C-в-T, мутации C-в-A/G или вставки. Вставки и делеции оценивали в области 20 bp с центром в предполагаемом сайте расщепления Cas9. Процент вставок определяли как общее количество считываний секвенирования с одним или большим количеством вставленных или удаленных оснований в оцениваемой области 20 bp, деленное на общее количество считываний секвенирования, включая дикий тип. Мутации C-в-T или C-в-A/G оценивали в области 40 bp, включая 10 bp выше и 10 bp ниже целевой последовательности онРНК длиной 20 bp. Процент редактирования C-в-T определяли как общее количество считываний секвенирования с одной или большим количеством мутаций C-в-T в области 40 bp, деленное на общее количество считываний секвенирования, включая дикий тип.Аналогичным образом рассчитывают процент мутаций C-в-A/G.

Пример 1A - преобразование C-в-T

Редактор дезаминазы-Cas9D10A APOBEC3A оценивали на предмет эффективности активности преобразования C-в-T и диапазона окна преобразования C в T. Активность преобразования C-в-T и результаты окна сравнивали с конструкцией BC27, кодирующей BE3 (Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA, Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. Nature. 2016;533(7603):420-424.) Каждую конструкцию оценивали в трех экземплярах против 5 онРНК в одном эксперименте.

Плазмида A с использованием каркаса pUC19 (номер доступа в GenBank® U47119) экспрессирует одиночную направляющую РНК S. pyogenes (онРНК) от промотора U6. Плазмида B, называемая pCI, экспрессирует конструкции редактора оснований из промотора CMV, которые состоят из потенциальной дезаминазы, слитой с S. pyogenes-D10A-Cas9 с помощью линкера XTEN, который впоследствии слит с одной копией UGI и одной копией NLS SV40. Клетки U-2OS, растущие в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) в 96-луночных планшетах, трансфицировали с использованием Mirus TransIT-X2® со 100 нг каждой из плазмиды A и плазмиды B. Клетки промывали и ресуспендировали в свежей среде через 24 часа после первоначальной трансфекции. Еще через 48 часов среду удаляли и клетки лизировали раствором для выделения ДНК QuickExtract™ (Lucigen, кат. QE09050).

Конструкцию BC22, кодирующую дезаминазу APOBEC3A H. sapiens (Uniprot ID P31941), в слитом продукте обладала значительно большей активностью преобразования C-в-T, чем BC27, кодирующий дезаминазу APOBEC1 крысы (Uniprot ID P38483), с более чем одной направляющей (sg000296: значение P 0,0303; sg001373, значение P 0,0263). Средняя активность BC22 была сравнима с активностью BC27 во всех направляющих (таблица 6, Фиг. 1A-1E).

Среди всех 5 протестированных онРНК, BC22 со значительно большей вероятностью превращал все цитозины-мишени в тимидины, чем BC27 (таблица 7, Фиг. 2A-2E, значение P <0,005). Цитозин-мишень представляет собой любой цитозин в положениях 1-10 целевой последовательности протоспейсера (подчеркнуто) или в первом положении 5’ целевой последовательности. Направляющая последовательность для sg000296 представляет собой CCUUCCGAAAGAGGCCCCCC (SEQ ID NO: 156), и локус имеет 4 цитозина-мишени. Целевая направляющая последовательность для sg001373 представляет собой UCCCUGGCUGAGGAUCCCCA (SEQ ID NO: 157), и локус имеет 5 цитозинов-мишеней, включая первое положение 5' целевой последовательности. Целевая направляющая последовательность для sg001400 представляет собой ACUCACGAUGAAAUCCUGGA (SEQ ID NO: 158), и локус имеет 4 цитозина-мишени, включая первое положение 5' целевой последовательности. Целевая направляющая последовательность для sg003018 представляет собой GAGCCCCCCACUGUGGUGAC (SEQ ID NO: 160), и локус имеет 6 цитозинов-мишеней. Направляющая последовательность для sg005883 представляет собой CCCCCCGCCGUGUUUGUGGG (SEQ ID NO: 159), и локус имеет 8 цитозинов-мишеней.

BC22 преобразовывал значительно большую долю и диапазон положений целевого цитозина, чем BC27 (Фиг. 3A-3E). преобразовал значительно большую долю и позиционный диапазон цитозинов-мишеней, чем BC27 (Фиг. 3A-3E). Это более широкое окно преобразования C-в-T сохранялось даже для направляющих, на которых BC22 имел меньшую общую активность преобразования C-в-T, таких как sg001400, sg003018 (таблица 7, Фиг. 3C-3E).

Таблица 6. Процент от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин. (n=3)

	sg000296		**sg0001373**		**sg001400**		**sg003018**		**sg005883**	
Конструкция	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
1XNLS Cas9	0,3	0,2	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
3XNLS Cas9	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
BC22	16,0	0,9	20,3	2,6	24,2	1,1	12,6	1,7	46,0	7,7
BC27	14,2	0,3	13,0	2,6	30,6	1,4	19,6	1,9	40,8	5,2
GFP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1

Таблица 7. Процент отредактированных C-в-T прочтений, в которых все цитозины-мишени были преобразованы в тимидины (sg000296, sg001373, sg001400, sg003018). Для sg005883 процент отредактированных прочтений, в которых по меньшей мере 6 из 8 целевых цитозинов были преобразованы в тимидины. (н/п=не проводили)

	sg000296		**sg001373**		**sg001400**		**sg003018**		**sg005883**	
Конструкция	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
1XNLS Cas9	0	0	н/п	н/п	0	0	0	0	9,4	9,5
3XNLS Cas9	0	0	0	0	0	0	0	0	7,0	3,9
BC22	45,1	2,1	34,6	5,5	11,1	0,9	80,2	1,4	61,8	10,1
BC27	0,6	0	3,3	0,3	0,1	0,2	43,2	6,7	15,2	4,8
GFP	0	0	н/п	н/п	0	0	0	0	0	0

Пример 2. Влияние генов эксцизионной репарации на редактирование

Эффекты дополнительной экспрессии гена UGI в *транс*-положении на активность преобразования C-в-T по сравнению с активностью репарации нежелательных оснований были исследованы в различных клеточных линиях.

Клетки U-2OS и HuH-7, выращенные в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 10% FBS в 96-луночных планшетах, котрансфицировали с использованием Mirus TransIT-X2® со 100 нг BC22 или BC27, 100 нг другой CMV-

управляемой сверхэкспрессионной плазмиды (pcDNA3.1) или контрольной плазмиды (pMAX) и 6,25 пмоль однонаправленного G000297. ORF, протестированные в тандеме с BC22 и BC27, представляли собой зеленый флуоресцентный белок (pMAX-GFP, отрицательный контроль), урацил-ДНК-гликозилаза (pCDNA3.1-UNG), одноцепочечная селективная монофункциональная урацил-ДНК-гликозилаза 1 (pcDNA3.1-SMUG1) и ингибитор урацилгликозилазы (pCDNA3.1-UGI). UNG и SMUG1 представляют собой белки эксцизионной репарации оснований, которые удаляют урацил из ДНК. UGI - это небольшой белок, который связывает и ингибирует UDG. Сообщалось, что когда UGI сливают с конструкциями, это увеличивает скорость мутаций C-в-T по сравнению с другими результатами мутаций C-в-A/G и инделей (Liu et al, Nature 2016). Чтобы определить, приводит ли добавление нокдауна транскрипта UNG к дальнейшему обогащению только C-в-T-редактирований, дополнительные условия трансфекции включали либо BC22, либо BC27, pcDNA3.1-UGI, G000297 и пул миРНК, нацеленных на UNG (Dharmacon, № M-011795-00). Через три дня после трансфекции среду удаляли и клетки лизировали раствором для выделения ДНК QuickExtract™ (Lucigen, кат. QE09050).

В клетках HuH-7 сверхэкспрессия белков эксцизионной репарации оснований UNG или SMUG1 либо с BC22, либо с BC27 приводила к значительному увеличению в 1,3-1,7 раза доли мутаций C-в-A/G и инделей по сравнению с C-в-T только мутации по сравнению со сверхэкспрессией отрицательного контроля GFP (таблица 11, Фиг. 5B). И наоборот, блокирование UNG с помощью сверхэкспрессии UGI приводило к уменьшению в 4,5-10,8 раза прочтений, содержащих мутации C-в-A/G и индели со значительным увеличением в 1,56-2,2 раза мутаций C-в-T (таблица 11, Фиг. 5B). Дополнительная сверхэкспрессия UGI привела к тому, что в среднем 94% от общего числа редактирований представляли собой изменения только C-в-T, независимо от того, использовался ли BC22 или BC27 (Фиг. 4B). Аналогичные тенденции наблюдались с U-2OS (таблица 8, Фиг. 4A, 5A) с одним выдающимся отличием, заключающимся в том, что сверхэкспрессия SMUG1 и UNG не приводила к значительным изменениям относительных пропорций результатов редактирования. В обеих клеточных линиях добавление миРНК, нацеленных на ген UNG, к плазмиде сверхэкспрессии UGI не увеличивало долю редактирования только C-в-T по сравнению с одной сверхэкспрессией UGI (таблица 8). Наконец, в обеих клеточных линиях общая активность преобразования C-в-T у BC22 была выше, чем у BC27 (Фиг. 4A, 4B), что позволяет предположить, что BC22 имеет более высокую врожденную активность преобразования C-в-T, чем BC27.

Таблица 8 - Редактирование в % от общего числа прочтений в клетках U-2OS (n=3)

U-2OS		**% C-в-T**		**% C-в-A/G**		**% инделей**	
Конструкция	**Сверхэкспрессия/ миРНК**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
BC27	GFP+	1,57	0,99	0,86	0,14	1,18	0,16

U-2OS		% С-в-Т		% С-в-A/G		% инделей	
Конструкция	Сверхэкспрессия/ миРНК	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
	SMUG1+	2,13	0,45	2,4	0,39	2,59	0,09
	UDG+	0,3	0,26	0,36	0,22	1,05	0,04
	UGI+	4,77	0,75	0,29	0,08	0,8	0,34
	siUDG, UGI+	4,9	0,75	0,22	0,05	0,76	0,03
BC22	GFP+	10,87	1,58	1,78	0,61	1,64	0,8
	SMUG1+	6,17	0,4	6,21	1,42	4,85	0,9
	UDG+	1,57	0,06	0,4	0,13	1,21	0,32
	UGI+	12,7	1,93	0,24	0,13	0,86	0,05
	siUDG, UGI+	16,97	0,93	0,36	0,25	0,9	0,04

Таблица 9. Кратность изменения относительно GFP в % отредактированных прочтений в клетках U-2OS

Конструкция	Сверхэкспрессия/миРНК	С-в-Т	Р-значение	С-в-A/G или индел	Р-значение
BC27	GFP+	Не применимо			
	SMUG1+	-1,37	0,1953	1,20	0,1953
	UDG+	-1,75	0,0864	1,31	0,0864
	UGI+	1,92	0,0091	-3,09	0,0091
	siUDG, UGI+	1,97	0,0042	-3,48	0,0042
BC22	GFP+	Не применимо			
	SMUG1+	-2,08	0,0004	2,67	0,0004
	UDG+	-1,52	0,0031	2,10	0,0031
	UGI+	1,21	0,0048	-2,97	0,0048
	siUDG, UGI+	1,22	0,0041	-3,46	0,0041

Таблица 10. Процент редактирования при различных условиях пути репарации ДНК в клетках HuH-7

HuH-7		% С-в-Т		% С-в-A/G		% инделей	
Конструкция	Сверхрэкспрессия/ миРНК	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
BC27	GFP+	18,70	0,70	13,24	0,95	10,55	1,11
	SMUG1+	9,57	1,91	14,78	1,64	13,23	1,24

HuH-7		% C-в-T		% C-в-A/G		% инделей	
Конструкция	Сверхрэкспрессия/ миРНК	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
	UDG+	4,57	0,46	7,45	0,23	7,74	0,49
	UGI+	42,40	2,10	0,82	0,34	1,88	0,47
	siUDG, UGI+	41,37	2,73	0,94	0,37	1,32	0,30
BC22	GFP+	41,77	2,30	15,02	0,73	15,00	1,06
	SMUG1+	19,20	1,61	21,89	2,17	25,98	1,86
	UDG+	12,97	1,89	8,27	0,82	12,11	1,14
	UGI+	64,53	1,32	2,50	0,30	4,05	1,45
	siUDG, UGI+	65,33	2,28	2,05	1,45	4,24	1,53

Таблица 11. Кратность изменения относительно GFP в % отредактированных прочтений в клетках Huh-7

Конструкция	Сверхэкспрессия/ миРНК	C-в-T	P-значение	C-в-A/G или индел	P-значение
BC27	GFP+	Не применимо			
	SMUG1+	-1,73	0,0014	1,33	0,001
	UDG+	-1,86	<0,0001	1,37	<0,0001
	UGI+	2,13	<0,0001	-9,30	<0,0001
	siUDG, UGI+	2,15	<0,0001	-10,81	<0,0001
BC22	GFP+	Не применимо			
	SMUG1+	-2,03	<0,0001	1,71	<0,0001
	UDG+	-1,50	0,0001	1,46	0,0001
	UGI+	1,56	<0,0001	-4,53	<0,0001
	siUDG, UGI+	1,57	<0,0001	-4,76	<0,0001

Пример 3 - титрование мРНК UGI в Т-клетках

мРНК кодирует слитый белок BC22n (SEQ ID NO: 3), который от N-конца к C-концу представляет собой APOBEC3A H. sapiens, линкер XTEN, никазу D10ACas9, линкер и SV40 NLS. Примечательно, что полипептид BC22n не имеет UGI. Т-клетки редактировали с использованием BC22n и переменного количества мРНК UGI для определения влияния уровней транс-UGI на профиль редактирования. Этот эксперимент проводили с использованием 2 разных мРНК UGI, каждая из которых кодирует один и тот же белок, с использованием другой открытой рамки считывания (SEQ ID NO: 26 и 35).

3.1 Подготовка Т-клеток

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были

промыты и ресуспендированы в буфере PBS/EDTA CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. Т-клетки выделяли с помощью положительной селекции с использованием магнитных гранул с CD4 и CD8 (Miltenyi Biotec кат. № 130-030-401/130-030-801) с использованием одноразовых наборов CliniMACS® Plus и CliniMACS® LS. Т-клетки были разделены на аликвоты во флаконы и криоконсервированы в составе 1:1 Cryostor® CS10 (StemCell Technologies, кат. № 07930) и Plasmalyte A (Baxter, кат. № 2B2522X) для будущего использования.После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в основную среду для Т-клеток, состоящую из среды для гемопоэтических клеток без сыворотки X-VIVO 15™ (Lonza Bioscience), содержащей 5% (об./об.) фетальной бычьей сыворотки, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 10 мМ N-ацетил-L-(+)-цистеина, 10 ЕД/мл пенициллин-стрептомицина, в дополнение к 1X цитокинов (200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека, 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-7 человека и 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-15 человека).Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec). Клетки размножали в основной среде для Т-клеток в течение 72 часов перед электропорацией.

3.2 Электропорация Т-клеток с использованием мРНК и онРНК

Раствор, содержащий мРНК, кодирующие BC22n (SEQ ID NO: 2) и один вид UGI (SEQ ID NO: 26 или 35), готовили в стерильной воде. 50 мкМ TRAC, направленный на онРНК G016017 (SEQ ID NO: 184), удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением на льду. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки, предназначенной для электропорации, 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг мРНК BC22n, 20 пмоль онРНК и мРНК UGI в диапазоне от 0,02 нг до 26 нг (коэффициент разведения 12,24) в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь мРНК+онРНК+Т-клетка в трех повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл основной среды для Т-клеток без цитокинов в течение 10 минут, а затем переносили в новый плоскодонный 96-луночный планшет, содержащий дополнительные 100 мкл основной среды для Т-клеток с добавлением 2X концентрации цитокинов. Затем электропорированные Т-клетки культивировали в течение 3 дополнительных дней и собирали для секвенирования NGS, как описано в примере 1.

Постоянная доза 200 нг мРНК BC22n приводила к высокому общему редактированию (> 92%) во всех условиях (таблицы 12 и 13, сумма делеций, C-в-A/G и C-в-T). Доля редактирований, которые были только C-в-T, увеличивалась дозозависимым образом от концентрации мРНК UGI в электропорации. При самой высокой дозе любой мРНК UGI SEQ ID NO: 25 или 34 процент прочтений секвенирования, содержащих вставки и мутации C-в-A/G, упал до 7,4±0,4, 7,4±0,6 и 2,9±0,2, 3,6±0,3, соответственно

(табл. 12 и 13).

Таблица 12. Редактирование в процентах от общего числа прочтений с использованием мРНК UGI (SEQ ID NO: 26)

мРНК UGI (нг)	% редактирования					
	Индел		C-в-A/G		C-в-T	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Без обработки	0,2	0,1	2,1	0,0	0,2	0,0
0,000	51,2	0,8	27,2	0,4	18,3	0,3
0,025	50,0	1,1	28,2	0,6	18,6	0,6
0,051	48,2	2,0	28,4	0,3	19,0	1,0
0,102	49,8	0,5	28,1	0,3	18,7	0,8
0,203	49,5	1,1	27,9	0,6	18,7	0,3
0,406	47,7	2,0	27,5	0,5	19,4	0,7
0,813	47,8	0,6	28,0	0,5	19,5	0,9
1,625	47,9	0,1	26,6	0,5	21,5	0,3
3,250	41,9	0,6	24,7	0,8	28,9	0,7
6,500	30,0	0,5	21,1	0,6	44,1	1,0
13,000	18,7	2,6	15,5	0,6	58,3	1,0
26,000	7,4	0,4	7,4	0,6	80,1	2,1

Таблица 13. Редактирование в процентах от общего числа прочтений с использованием мРНК UGI (SEQ ID NO: 35)

мРНК UGI (нг)	% редактирования					
	Индел		C-в-A/G		C-в-T	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
Без обработки	0,2	0,1	2,1	0,0	0,2	0,0
0,000	51,2	0,8	27,2	0,4	18,3	0,3
0,025	48,2	1,7	27,0	0,7	19,0	0,5
0,051	48,7	1,3	27,3	0,7	19,4	0,4
0,102	47,5	2,3	27,1	0,2	18,5	0,5
0,203	49,7	1,3	27,4	0,9	18,7	0,7
0,406	49,4	0,7	28,0	0,6	19,4	0,4
0,813	47,1	2,3	26,6	2,2	19,6	0,5
1,625	43,8	2,5	27,3	2,0	25,2	1,0
3,250	33,1	3,0	22,8	0,8	38,4	0,7

6,500	24,0	0,4	18,2	0,3	53,9	0,8
13,000	11,2	1,9	10,5	0,6	73,1	1,6
26,000	2,9	0,2	3,6	0,3	89,1	1,6

Пример 4: Редактирование in vivo с UGI в цис

LNP, составленные с мРНК редактора и онРНК G000282 при массовом соотношении РНК 1:1, тестировали на эффективность редактирования и результаты редактирования in vivo. Экспериментальные группы включали только буфер TSS; мРНК, кодирующую кливазу-spCas9 (SEQ ID NO: 8), мРНК, кодирующую BC22, который включает человеческий APOBEC3A, слитый с D10A SpyCas9, и одну копию UGI (SEQ ID NO: 20); и мРНК, кодирующие BE3, который включает крысиный APOBEC1, слитый с D10A SpyCas9, и одну копию UGI (SEQ ID NO: 14 и 17).

В этом исследовании использовали самок мышей CD-1 в возрасте от 6 до 10 недель (n=5/группа). LNP вводили внутривенно через хвостовую вену в дозе 1 мг/кг общей РНК на массу тела. Животных периодически наблюдали на предмет побочных эффектов в течение по меньшей мере 24 часов после введения дозы. Через шесть дней после лечения животных усыпляли путем пункции сердца под анестезией изофлураном; кровь и ткань печени были собраны для дальнейшего анализа. Кровь собирали в пробирки для отделения сыворотки или в пробирки, содержащие забуференный раствор цитрата натрия, для получения плазмы. Образцы печени массой от 5 до 15 мг собирали для выделения геномной ДНК и общей РНК.

В таблице 14 и на Фиг. 7A описаны результаты редактирования печени мыши. Конструкция, содержащая человеческий APOBEC3A (BC22), показала общие уровни редактирования, сравнимые с таковыми для конструкции расщепляющей Cas9, в то время как конструкции крысиного APOBEC1 (BE3) показали менее половины этой общей активности редактирования. Конструкция, содержащая человеческий APOBEC3A, также достигла более чем в два раза более высокого абсолютного процента преобразования оснований C-в-T по сравнению с конструкциями крысиного APOBEC1 (BE3).

Таблица 14. Редактирование TTR в ткани печени (индел=вставки или делеции; SD=стандартное отклонение)

	% редактирования					
	C-в-T		**C-в-A/G**		**Индел**	
Редактор	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
TSS	**0,15**	**0,04**	**1,95**	**0,26**	**0,31**	**0,11**
Cas9 (SEQ ID NO: 8)	**0,05**	**0,02**	**0,72**	**0,23**	**69,59**	**1,28**
BE3 (SEQ ID NO: 14)	16,53	7,49	8,69	3,01	4,31	1,79
BE3 (SEQ ID	10,23	2,72	7,41	1,90	4,71	1,92

NO: 17)						
BC22 (SEQ ID NO: 20)	45,75	1,17	4,98	0,49	22,0	1,82

Пример 5- Редактирование in vivo с UGI в транс

Профили редактирования in vivo конструкций, содержащих дезаминазу, сравнивали с Cas9, когда UGI доставлялся *в транс* (в виде отдельной мРНК).Используемые конструкции кодировали слитый белок, содержащий D10A SpyCas9 с дезаминазой. Кроме того, различия в экспрессии генов между этими условиями редактирования были проанализированы с помощью транскриптомного анализа.

5.1 Редактирование in vivo с помощью NGS

В этом исследовании использовали 45 коммерчески доступных самок мышей CD-1 в возрасте от 6 до 10 недель (n=5 на группа). Животных взвешивали перед введением дозы для расчета дозы. Каждый вид РНК был составлен отдельно в LNP. Составы, содержащие мРНК редактора, мРНК UGI и онРНК, смешивали в массовом соотношении грузов РНК 6:3:2 (мРНК редактора:онРНК:мРНК UGI). Смесь составов для группы 3 содержала только мРНК редактора и онРНК, и они были смешаны в массовом соотношении 2:1 (мРНК редактора:онРНК). За исключением группы отрицательного контроля, которой вводили только буфер TSS, все группы получали онРНК G000282. Составы вводили внутривенно посредством инъекции в хвостовую вену в соответствии с дозами, перечисленными в Таблице 15. Животных периодически осматривали наличие побочных эффектов в течение по меньшей мере 24 часов после введения дозы. Через шесть дней после лечения животных усыпляли путем пункции сердца под анестезией изофлураном; ткань печени собирали для дальнейшего анализа. Образцы печени массой от 5 до 15 мг собирали для выделения геномной ДНК и общей РНК. Образцы геномной ДНК анализировали с помощью секвенирования NGS, как описано в примере 1.

Таблица 15 - Группы животных и соответствующие LNP.

Образец	**Грузы LNP**	**Доза мРНК редактора+онРНК (мг/кг)**
TSS	Отсутствует	0
Cas9, UGI	Cas9 (SEQ ID NO: 11)	0,3 мг/кг
	UGI (SEQ ID NO: 26)	
	G0000282	
BC22n	BC22n (SEQ ID NO: 2)	0,3 мг/кг
	G0000282	
BC22n, UGI	BC22n (SEQ ID NO: 2)	0,3 мг/кг или 0,1 мг/кг
	UGI (SEQ ID NO: 26)	
	G0000282	

Данные редактирования показаны в таблице 16 и на Фиг 8. Обработка мРНК Cas9 привела к редактированию гена Ttr на 58,2%. Животные, обработанные мРНК BC22n в

отсутствие мРНК UGI *в транс*, демонстрировали 29,26% преобразований C-в-T и 28% инделов, в то время как животные, обработанные мРНК BC22n и UGI, показали более высокую чистоту редактирования C-в-T (56,67% преобразования C-в-T и только 5,6% инделов).

Снижение дозы липидов с 0,3 до 0,1 мг/кг привело к более низким уровням редактирования (31,39% преобразования C-в-T и 3,67% инделов).

Таблица 16 - Уровни редактирования Ttr у мышей, получавших различные комбинации LNP (SD=стандартное отклонение).

		мРНК (ы)	**TSS**	**Cas9, UGI**	**BC22n**	**BC22n, UGI**	**BC22n, UGI**
		Доза (редактор +онРНК)	**0**	**0,3 мг/кг**	**0,3 мг/кг**	**0,3 мг/кг**	**0,1 мг/кг**
% редактирования Ttr	**C-в-T**	Среднее значение	0,2%	0,1%	29,3%	56,7%	31,4%
		SD	0,0%	0,1%	5,7%	2,9%	4,9%
	C-в-A/G	Среднее значение	0,5%	0,3%	8,1%	1,8%	1,7%
		SD	0,1%	0,1%	1,3%	0,2%	0,1%
	Индел	Среднее значение	0,2%	58,2%	28,0%	5,7%	3,7%
		SD	0,0%	4,0%	5,0%	0,5%	0,1%
		SD	14,1%	6,7%	9,6%	3,5%	9,0%

5.2 Секвенирование всего транскриптома

Печеночные пробы смешивали с 800 мкл реагента TRIzol (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15596026) в пробирках Lysing Matrix D (MPBio, № по каталогу 116913100), которые содержат керамические шарики. Ткань гомогенизировали в шариковой мешалке в течение 45 секунд и переносили на лед. Пробирки с лизирующей матрицей D вращали на максимальной скорости в течение 5 мин при 4C и ~600 мкл TRIzol (без остатков ткани) смешивали с равным объемом абсолютного этанола. Смесь загружали в колонку Directzol RNA miniprep (Zymo Research, № по каталогу R2051) и экстрагировали РНК в соответствии с протоколом производителя. Очищенные образцы РНК количественно определяли на спектрофотометре NanoDrop™ 8000 (Thermo Fisher Scientific) и разбавляли до 41,67 нг/мкл водой, не содержащей нуклеаз. Из каждой экспериментальной группы для транскриптомного анализа случайным образом отбирали по две пробы на группу. 500 нг (12 мкл) очищенной общей РНК истощали по компонентам рибосомной РНК (рРНК) с использованием набора NEBNext® rRNA Depletion Kit (New England Biolabs, кат. № E6350L) в соответствии с инструкциями производителя. Истощенные по рРНК образцы были преобразованы в библиотеки двухцепочечной ДНК с использованием набора РНК NEBNext® Ultra™ II Directional RNA Library Prep Kit для Illumina® (New England Biolabs, кат. № E7765S) в соответствии с протоколом производителя. Амплифицированные

библиотеки количественно определяли на флуорометре Qubit 4 и определяли средний размер фрагмента каждой библиотеки с помощью капиллярного электрофореза. Библиотеки объединяли в эквимолярной концентрации 4 нМ и секвенировали со спаренными концами с использованием высокопроизводительного набора на 300 циклов (Illumina, кат. № 20024908) на платформе для секвенирования NextSeq550 (Illumina).

Обработка данных для дифференциального анализа экспрессии генов

Считывания секвенирования в формате FASTQ были сгенерированы и демультиплексированы с использованием программы bcl2fastq (Illumina, v2.20). Считывания были отнесены к образцу, если расстояние Хэмминга (Хемминг, R.W. Bell Syst. Tech. J. 29, 147-160) между каждым индексом считывания и индексами образца было меньше или равно единице. Качество секвенирования проверяли с помощью программы FastQC (v0.11.9) (Andrews S. Babraham Inst.). Считывания рибосомной РНК идентифицировали путем сопоставления всех считываний с последовательностями рРНК человека (GenBank U13369.1) с Bowtie2 (v2.3.5.1) (Langmead, B. and Salzberg, S.L. Nat. Methods 9, 357-359). Количественную оценку транскриптома проводили с использованием Salmon (v0.14.1) (Patro R., et al. Nat. Methods 14, 417-419) с считываниями нерибосомных РНК. Дифференциальный анализ экспрессии генов проводили с использованием DESeq2 (v1.26.0) (Love, M.I., et al. Genome Biol. 15, 550) на продуктах выхода Salmon. Было определено, что гены или транскрипты с скорректированным p-значениями Бенджамина-Хохберга менее 0,05 имеют дифференциальную экспрессию.

Анализ RNA-Seq показал, что обработка мРНК BC22n и мРНК UGI *в trans* привела к дифференциальной экспрессии только 53 генов по сравнению с 223 событиями у животных, получавших только BC22n (т.е. без мРНК UGI), и 127 событиями у животных, получавших как Cas9, так и мРНК UGI *в транс* (Фиг. 9A-9C).

Пример 6- Редактирование в Т-клетках с помощью UGI в транс

6.1 Редактирование Т-клеток

Т-клетки редактировали в локусе CIITA с UGI в транс и либо BC22n, либо Cas9, чтобы оценить влияние типа редактирования на антигены MHC II.

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/EDTA CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. Т-клетки выделяли с помощью положительной селекции с использованием магнитных гранул с CD4 и CD8 (Miltenyi Biotec кат. № 130-030-401/130-030-801) с использованием одноразовых наборов CliniMACS® Plus и CliniMACS® LS. Т-клетки были разделены на аликвоты во флаконы и криоконсервированы в составе 1:1 Cryostor® CS10 (StemCell Technologies, кат. № 07930) и Plasmalyte A (Baxter, кат. № 2B2522X) для будущего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в основную среду для Т-клеток, состоящую из среды для гемопоэтических клеток без сыворотки X-VIVO 15™ (Lonza Bioscience), содержащей 5% (об./об.) фетальной бычьей сыворотки, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 10 мМ N-ацетил-L-(+)-цистеина, 10 ЕД/мл пенициллин-стрептомицина,

в дополнение к 1X цитокинов (200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека, 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-7 человека и 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-15 человека). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec). Клетки размножали в основной среде для Т-клеток, содержащей TransAct™, в течение 72 часов перед электропорацией.

Электропорация Т-клеток

Раствор, содержащий мРНК, кодирующие Cas9 (SEQ ID NO: 11), BC22n (SEQ ID NO: 2) или UGI (SEQ ID NO: 26), готовили в стерильной воде. 50 мкМ онРНК CIITA удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением на льду. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки, предназначенной для электропорации, 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг редактора мРНК, 200 нг мРНК UGI и 20 пмоль онРНК, как описано в таблице 17, в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь в трех повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл основной среды для Т-клеток без цитокинов в течение 10 минут, а затем переносили в новый плоскодонный 96-луночный планшет, содержащий дополнительные 100 мкл основной среды для Т-клеток с добавлением 2X цитокинов. Полученный планшет инкубировали при 37°C в течение 4 дней. Через 96 часов Т-клетки разбавляли 1:3 свежей основной средой для Т-клеток с 1X цитокинами. Затем электропорированные Т-клетки культивировали в течение 3 дополнительных дней и собирали для анализа проточной цитометрии, NGS-секвенирования , и транскриптомики, как описано в Примере 1.

Проточная цитометрия и NGS-секвенирование.

На 7-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белка MHC класса II. Вкратце, Т-клетки инкубировали в а коктейлях антител, нацеленных на HLA-DR, DQ, DP-PE (BioLegend® кат. № 361704), и с изотипическим контролем-PE (BioLegend® кат. № 400234).Затем клетки промывали, обрабатывали на проточном цитометре Cytoflex (Beckman Coulter) и анализировали с использованием пакета программного обеспечения FlowJo.Т-клетки были отобраны на основе размера, формы, жизнеспособности и экспрессии MHC II. Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в Примере 1. В Таблице 17 и на Фиг. 10 показано редактирование гена CIITA. Как для условий Cas9, так и для условий BC22n полное редактирование почти завершилось, превысив 95%. В Таблице 17 и на Фиг. 11 показана экспрессия белка MHC класса II после электропорации с мРНК UGI в сочетании с мРНК Cas9 или BC22n. Для G018117 редактирование с помощью BC22n привело к 80,50% отрицательных по MHC II клеток, а редактирование с помощью Cas9 привело к 51,63% отрицательных по антигену MHC II клеток.

Таблица 17. Редактирование CIITA в Т-клетках, представленное в процентах от общего числа прочтений NGS; Проточная цитометрия оценка процента клеток, лишенных поверхностных маркеров HLA DQ/DP/DR

Редактор	Направляющая	% С-в-Т		% С-в-A/G		% инделов		% отр. по MHC II		
		Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	N
Cas9	G018117	0,0	0,0	0,1	0,0	98,0	0,2	70,3	1,5	3
	G018118	0,0	0,0	0,1	0,1	97,5	0,5	73,7	0,5	3
	G018120	0,1	0,1	0,2	0,0	92,3	0,3	83,1	1,1	3
	G018076	0,0	0,0	0,1	0,0	98,3	0,1	62,8	1,1	3
	G018100	0,0	0,0	0,1	0,0	98,9	0,2	84,1	1,3	3
	G018091	0,0	0,0	0,0	0,0	99,4	0,2	96,2	0,4	3
	Без направляющей	Не сообщалось						10,5	0,0	1
BC22n	G018117	95,7	0,2	2,3	0,1	1,1	0,1	99,2	0,1	3
	G018118	95,8	0,3	2,3	0,1	1,2	0,3	99,0	0,1	3
	G018120	95,7	0,5	2,6	0,4	0,7	0,1	99,0	0,1	3
	G018076	96,5	0,4	1,2	0,2	1,1	0,3	98,5	0,2	3
	G018100	90,7	0,3	2,8	0,3	5,1	0,7	95,7	0,6	3
	G018091	95,4	0,6	2,8	0,1	1,1	0,3	98,7	0,2	3
	Без направляющей	Не сообщалось						10,8	0,0	1

6.2. Анализ экспрессии генов в Т-клетках

Секвенирование всего транскриптома

На 7-й день после редактирования Т-клетки, обработанные G018117 и G18078, собирали и сохраняли при -80C для дальнейшей обработки. Общую РНК экстрагировали из образцов в реагенте TRIzol™ с использованием набора для выделения РНК Direct-zol microprep (Zymo Research, кат. № R2062) в соответствии с протоколом производителя. Очищенные образцы РНК количественно определяли на спектрофотометре NanoDrop™ 8000 (Thermo Fisher Scientific) и разбавляли до 41,67 нг/мкл водой, не содержащей нуклеаз. Из каждой экспериментальной тройки, показанной на Фиг. 13A-15B, два образца на группу были выбраны случайным образом для транскриптомного анализа. 500 нг (12 мкл) очищенной тотальной РНК удаляли по компонентам рибосомной РНК (рРНК) с

использованием набора NEBNext® rRNA Depletion Kit (New England Biolabs, кат. № E6350L) в соответствии с инструкциями производителя. Истощенные по рРНК образцы были преобразованы в библиотеки двухцепочечной ДНК с использованием набора для подготовки направленной библиотеки РНК NEBNext® Ultra™ II для Illumina® (New England Biolabs, кат. № E7765S) в соответствии с протоколом производителя. Амплифицированные библиотеки количественно определяли на флуорометре Qubit 4 и определяли средний размер фрагмента каждой библиотеки с помощью капиллярного электрофореза. Библиотеки объединяли в эквимолярной концентрации 4 нМ и секвенировали со спаренными концами с использованием высокопроизводительного набора на 300 циклов (Illumina, кат. № 20024908) на платформе для секвенирования NextSeq550 (Illumina). **Обработка данных для дифференциального анализа экспрессии генов**

Считывания секвенирования в формате FASTQ были сгенерированы и демультиплексированы с использованием программы bcl2fastq (Illumina, v2.20). Считывания были отнесены к образцу, если расстояние Хэмминга (Хемминг, R.W. Bell Syst. Tech. J. 29, 147-160) между каждым индексом считывания и индексами образца было меньше или равно единице. Качество секвенирования проверяли с помощью программы FastQC (v0.11.9) (Andrews S. Babraham Inst.). Считывания рибосомной РНК идентифицировали путем сопоставления всех считываний с последовательностями рРНК человека (GenBank U13369.1) с Bowtie2 (v2.3.5.1) (Langmead, B. and Salzberg, S.L. Nat. Methods 9, 357-359). Количественную оценку транскриптома проводили с использованием Salmon (v0.14.1) (Patro R., et al. Nat. Methods 14, 417-419) с считываниями нерибосомных РНК. Дифференциальный анализ экспрессии генов проводили с использованием DESeq2 (v1.26.0) (Love, M.I., et al. Genome Biol. 15, 550) на продуктах выхода Salmon. Было определено, что гены или транскрипты с скорректированным p-значениями Бенджамина-Хохберга менее 0,05 имеют дифференциальную экспрессию. Списки дифференциально экспрессируемых генов анализировали с точки зрения онтологии генов с использованием Metascape (Zhou, Y., et al. Nat. Comm. 10, 1523). Белок-белковые взаимодействия определяли с использованием баз данных BioGrid, InWeb_IM и OmniPath8 (Li, T., et al. Nat. Methods 14, 61-64; Stark, C., et al. Nucleic Acids Res. 34, 535-539; Türei, D., et al. Nat. Methods 13, 966-967). Плотно связанные сети были идентифицированы с использованием алгоритма обнаружения молекулярных комплексов (MCODE) (Bader, G.D., et al. BMC Bioinformatics 4, 1-27), и три члена с наилучшей оценкой по p-значению были сохранены в качестве функционального описания соответствующих компонентов сети.

По сравнению с образцами, обработанными мРНК, кодирующей мРНК Cas9, Т-клетки, подвергнутые электропорации мРНК BC22n демонстрировали значительно более сильное подавление генов MHC класса II и HLA-ассоциированного гена CD74 (Таблица 18 и Таблица 19). Наблюдали минимальное влияние на гены MHC класса I (Таблица 20 и Таблица 21). Что касается событий дифференциальной экспрессии генов по всему транскриптому, обработка мРНК BC22n приводила к меньшему количеству

дифференциально экспрессируемых генов (скорректированное p-значение <0,05) по сравнению с мРНК Cas9. В Т-клетках, подвергнутых электропорации онРНК G018076, наблюдали в общей сложности 553 и 65 событий дифференциальной экспрессии генов при обработке мРНК Cas9 и BC22n, соответственно (Фиг. 12A-12B). Аналогичная тенденция наблюдалась в Т-клетках, подвергнутых электропорации онРНК G018117, которые демонстрировали 303 и 30 событий дифференциальной экспрессии генов при обработке мРНК Cas9 и BC22n, соответственно (Фиг. 13A-13B). Среди списка дифференциально экспрессируемых генов в Т-клетках, обработанных мРНК BC22n, было идентифицировано меньшее количество сетей белок-белковых взаимодействий, по сравнению с клетками, обработанными мРНК Cas9 (Фиг. 14A-14B и 15A-15B).

Таблица 18 - Дифференциальная экспрессия генов HLA класса II в Т-клетках (н/з=не значимо, *=p.скор.<0,05, **=p.скор.<0,01, ***=p.скор.<0,001). Данные количественного анализа транскриптов см. в Таблице 19.

	онРНК G018076				**онРНК G018117**			
	Cas9 в сравнении с контролем		**BC22n в сравнении с контролем**		**Cas9 в сравнении с контролем**		**BC22n в сравнении с контролем**	
Ген	**Кратность изменения**	**p. скор.**	**Кратность изменения**	**p. скор.**	**Кратность изменения**	**p. скор.**	**Кратность изменения**	**p. скор.**
CD74	0,446	***	0,116	***	0,360	***	0,100	***
HLA-DMA	0,457	***	0,150	***	0,356	***	0,146	***
HLA-DMB	0,363	***	0,113	***	0,267	***	0,091	***
HLA-DOA	0,450	***	0,299	***	0,420	***	0,280	***
HLA-DPA1	0,474	***	0,181	***	0,385	***	0,170	***
HLA-DPB1	0,381	***	0,087	***	0,300	***	0,073	***
HLA-DQA1	0,316	***	0,017	***	0,214	***	0,009	***
HLA-DQA2	0,215	***	0,007	***	0,221	***	0,011	***
HLA-DQB1	0,383	***	0,069	***	0,290	***	0,069	***
HLA-DQB1-AS1	0,323	***	0,102	***	0,311	***	0,097	***
HLA-DRA	0,288	***	0,004	***	0,205	***	0,002	***
HLA-DRB1	0,287	***	0,029	***	0,207	***	0,027	***
HLA-DRB3	0,268	***	0,012	***	0,219	***	0,004	***
HLA-DRB4	0,282	***	0,024	***	0,224	***	0,026	***

Таблица 19 - Количественная оценка экспрессии генов класса II HLA в Т-клетках. Каждый квадрат содержит среднее количество транскриптов данного гена на один миллион молекул мРНК. Статистическая значимость представлена в Таблице 19.

Направляющая	**отсутсвует**	**G0188117**		**G018076**	
мРНК	**UGI**	**Cas9 UGI**	**BC22n UGI**	**Cas9 UGI**	**BC22n UGI**
CD74	385	154	38	174	45
HLA-DMA	27	11	4	12	4
HLA-DMB	11	3	1	4	1
HLA-DOA	3	2	1	2	1
HLA-DPA1	70	30	12	34	13
HLA-DPB1	16	5	1	6	1
HLA-DQA1	12	3	0	4	0
HLA-DQA2	3	1	0	1	0
HLA-DQB1	60	19	4	23	4
HLA-DQB1-AS1	9	3	1	3	1
HLA-DRA	120	27	0	35	1
HLA-DRB1	117	27	3	34	3
HLA-DRB3	17	4	0	5	0
HLA-DRB4	13	3	0	4	0

Таблица 20 - Дифференциальная экспрессия генов HLA класса I в Т-клетках, собранных через 7 дней после обработки различными комбинациями мРНК и онРНК, нацеленными на CIITA (н/з=не значимо, *=р.скор.<0,05, **=р.скор.<0,01, ***=р.скор.<0,001). Данные количественного анализа транскриптов см. в Таблице 21.

	онРНК G018076				**онРНК G018117**			
	Cas9 в сравнении с контролем		**BC22n в сравнении с контролем**		**Cas9 в сравнении с контролем**		**BC22n в сравнении с контролем**	
Ген	**Кратность изменения**	**р. скор.**	**Кратность изменения**	**р. скор.**	**Кратность изменения**	**р. скор.**	**Кратность изменения**	**р. скор.**
HLA A	0,995	н/з	0,910	*	0,969	н/з	0,926	н/з
HLA B	1,001	н/з	0,881	**	1,043	н/з	0,913	н/з
HLA C	1,013	н/з	0,917	н/з	0,995	н/з	0,922	н/з

HLA-E	0,925	н/з	0,919	н/з	0,870	***	0,949	н/з
HLA-F	0,897	н/з	0,812	**	0,930	н/з	0,891	н/з

Таблица 21 - Количественная оценка экспрессии генов класса I HLA в Т-клетках. Каждый квадрат содержит среднее количество транскриптов данного гена на один миллион молекул мРНК. Статистическая значимость представлена в Таблице 20.

Направляющая	**отсутсвует**	**G0188117**		**G018076**	
мРНК	**UGI**	**Cas9 UGI**	**BC22n UGI**	**Cas9 UGI**	**BC22n UGI**
HLA A	880	947	797	887	814
HLA B	457	528	407	463	409
HLA C	479	528	430	490	445
HLA-E	166	161	154	156	155
HLA-F	68	70	59	61	56

Пример 7 - Оценка редактирования в «горячих точках» APOBEC3A

Подготовка Т-клеток

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/ЭДТА CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. Т-клетки выделяли с помощью положительной селекции с использованием магнитных гранул с CD4 и CD8 (Miltenyi Biotec кат. № 130-030-401/130-030-801) с использованием одноразовых наборов CliniMACS® Plus и CliniMACS® LS. Аликвоты Т-клеток распределяли по флаконам и криоконсервировали в составе Cryostor® CS10 в соотношении 1:1 (StemCell Technologies кат. № 07930) и Plasmalyte A (Baxter кат. № 2B2522X) для дальнейшего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в основную среду для Т-клеток, состоящую из среды для гемопоэтических клеток без сыворотки X-VIVO 15™ (Lonza Bioscience), содержащей 5% (об./об.) фетальной бычьей сыворотки, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 10 мМ N-ацетил-L-(+)-цистеина, 10 ЕД/мл пенициллин-стрептомицина, в дополнение к 1X цитокинов (200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека, 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-7 человека и 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-15 человека). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec). Клетки размножали в основной среде для Т-клеток, содержащей TransAct™, в течение 72 часов перед электропорацией.

Электропорация Т-клеток мРНК и онРНК

Раствор, содержащий мРНК, кодирующую Cas9 (SEQ ID NO: 11), BC22n (SEQ ID NO: 2) или UGI (SEQ ID NO: 26), готовили в стерильной воде. 50 мкМ TRAC, направленный на онРНК (G016017), удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением на льду. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в

концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки для электропорации 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг каждой мРНК и 20 пмоль онРНК в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Смесь в трех повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл основной среды для Т-клеток без цитокинов в течение 10 минут, а затем переносили в новый плоскодонный 96-луночный планшет, содержащий дополнительные 100 мкл основной среды для Т-клеток с добавлением 2X цитокинов. Полученный планшет инкубировали при 37°C в течение 4 дней. Через 96 часов Т-клетки разбавляли 1:3 свежей основной средой для Т-клеток с 1X цитокинами. Затем электропорированные Т-клетки культивировали в течение 3 дополнительных дней и собирали для секвенирования NGS.

Секвенирование нового поколения

На 7 день после редактирования, образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в Примере 1. Это исследование охарактеризовало целевой локус TRAC в дополнение к 10 геномным локусам, ранее описанным как горячие точки мутаций в образцах опухолей, положительных на ферменты APOBEC (Buisson et al., 2019). Хромосомное расположение этих сайтов указано в таблице 22.

В таблицах 23, 24 и 25 показаны уровни редактирования C-в-T, C-в-A/G и деления в целевом локусе, а также прогнозируемые сайты горячих точек APOBEC для всех групп образцов. Графическое представление этих результатов показано на Фиг. 16A-16C. По сравнению с контрольными образцами, обработанными мРНК Cas9, Т-клетки, подвергнутые электропорации с мРНК BC22n, мРНК UGI или мРНК BC22n в дополнение к мРНК UGI и онРНК G016017, не продемонстрировали каких-либо значительных изменений в профиле редактирования 10 геномных локусов, ранее описанных как горячие точки мутаций в образцах опухолей, положительных на ферменты APOBEC (Buisson R., et al. (2019). Science 364, 1-8.,). Высокие уровни дезаминирования в целевом локусе TRAC наблюдались в образцах, обработанных мРНК BC22n, мРНК UGI и онРНК G016017, но отсутствовали в образцах, обработанных только мРНК BC22n, только мРНК Cas9 или только мРНК UGI.

Таблица 22 - Список мутационных горячих точек, оцененных в этом исследовании, их идентификаторы генов Entrez и геномные местоположения.

Генный символ	**Идентификатор гена Entrez**	**Хромосома**	**Геномное местоположение**	**Цепь**
FAM83G	644815	17	18 907 093	-
PCNT	5116	21	47 783 764	-
CUEDC2	79004	10	104 184 490	-
PANX2	56666	22	50 615 649	-
GSE1	23199	16	85 691 140	-

ZNF672	79894	1	249 142 293	+
NLRP1	22861	17	5 461 801	+
MLLT4/AFDN	4301	6	168 352 586	+
OR5A1	219982	11	59 211 279	+
KIAA1522	57648	1	33 237 497	+

Таблица 23 - Уровни преобразования оснований C-в-T в целевом локусе TRAC в дополнение к 10 ранее описанным горячим точкам APOBEC в геноме человека. SD=стандартное отклонение; НО=не определено.

	Редактирование C-в-T							
	мРНК Cas9		**мРНК BC22n**		**мРНК UGI**		**мРНК BC22n+мРНК UGI+G016017**	
Ген	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
TRAC (целевой)	0,14%	0,02%	0,13%	0,01%	0,19%	0,02%	96,26%	0,25%
FAM83G	0,23%	0,05%	0,22%	0,03%	0,22%	0,04%	0,28%	0,05%
PCNT	2,02%	НО	1,97%	0,09%	1,92%	0,04%	1,99%	0,00%
CUEDC2	0,32%	0,12%	0,36%	0,04%	0,27%	0,01%	0,28%	0,00%
PANX2	0,16%	0,01%	0,19%	0,00%	0,21%	НО	0,26%	0,01%
GSE1	0,20%	0,03%	0,11%	НО	0,15%	НО	0,12%	0,02%
ZNF672	0,15%	0,02%	0,19%	0,03%	0,20%	0,01%	0,18%	0,02%
NLRP1	0,14%	0,00%	0,15%	0,01%	0,15%	0,00%	0,16%	0,02%
MLLT4	0,12%	0,01%	0,13%	0,03%	0,13%	0,01%	0,14%	0,00%
OR5A1	0,12%	0,03%	0,13%	0,01%	0,13%	0,02%	0,14%	0,04%
KIAA1522	0,24%	0,03%	0,29%	0,08%	0,25%	0,02%	0,24%	0,01%

Таблица 24 - Уровни тансверсий C-в-A/G целевом локусе TRAC в дополнение к 10 ранее описанным горячим точкам APOBEC в геноме человека. SD=стандартное отклонение; НО=не определено.

	Редактирование C-в-A/G							
	мРНК Cas9		**мРНК BC22n**		**мРНК UGI**		**мРНК BC22n+мРНК UGI+G016017**	
Ген	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
TRAC	0,29%	0,03%	0,30%	0,03%	2,73%	0,69%	2,38%	0,20%

(целевой)								
FAM83G	4,22%	0,11%	4,11%	0,22%	4,66%	0,03%	4,13%	0,06%
PCNT	0,45%	НО	0,53%	0,01%	0,52%	0,13%	0,53%	0,04%
CUEDC2	1,28%	0,01%	1,34%	0,11%	1,27%	0,20%	1,36%	0,01%
PANX2	2,18%	0,15%	2,32%	0,24%	2,48%	НО	2,37%	0,27%
GSE1	0,72%	0,06%	0,58%	НО	0,70%	НО	0,66%	0,03%
ZNF672	0,39%	0,03%	0,42%	0,02%	0,36%	0,04%	0,39%	0,02%
NLRP1	0,62%	0,06%	0,62%	0,01%	0,60%	0,02%	0,57%	0,08%
MLLT4	1,27%	0,09%	1,21%	0,01%	1,26%	0,03%	1,32%	0,03%
OR5A1	0,72%	0,02%	0,75%	0,06%	0,70%	0,04%	0,73%	0,03%
KIAA1522	0,72%	0,08%	0,70%	0,07%	0,76%	0,04%	0,74%	0,04%

Таблица 25 - Уровни инсерций и делеций (инделы) в целевом локусе TRAC в дополнение к 10 ранее описанным горячим точкам APOBEC в геноме человека. SD=стандартное отклонение; НО=не определено.

	Индел							
	мРНК Cas9		**мРНК BC22n**		**мРНК UGI**		**мРНК BC22n+мРНК UGI+G016017**	
Ген	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
TRAC (целевой)	0,08%	0,00%	0,11%	0,01%	0,11%	0,02%	0,95%	0,26%
FAM83G	3,78%	0,10%	3,63%	0,11%	3,90%	0,13%	3,67%	0,50%
PCNT	0,11%	НО	0,23%	0,00%	0,18%	0,02%	0,21%	0,02%
CUEDC2	0,09%	0,05%	0,14%	0,03%	0,13%	0,03%	0,14%	0,02%
PANX2	0,47%	0,01%	0,54%	0,10%	0,26%	НО	0,52%	0,02%
GSE1	0,23%	0,06%	0,13%	НО	0,15%	НО	0,36%	0,05%
ZNF672	0,71%	0,06%	0,80%	0,08%	0,72%	0,01%	0,78%	0,15%
NLRP1	0,07%	0,03%	0,07%	0,03%	0,08%	0,01%	0,07%	0,01%
MLLT4	0,26%	0,00%	0,25%	0,01%	0,25%	0,02%	0,27%	0,01%
OR5A1	0,07%	0,02%	0,08%	0,01%	0,08%	0,01%	0,07%	0,01%
KIAA1522	0,38%	0,01%	0,46%	0,02%	0,42%	0,02%	0,41%	0,00%

Пример 8 - Титрование LNP в Т-клетках с фиксированным соотношением BC22n:UGI

Используя доставку LNP к активированным Т-клеткам человека, эффективность

одноцелевого и многоцелевого редактирования оценивали либо с помощью Cas9, либо с BC22n.

8.1 Подготовка Т-клеток

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/ЭДТА CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. Т-клетки выделяли с помощью положительной селекции с использованием магнитных гранул с CD4 и CD8 (Miltenyi Biotec кат. № 130-030-401/130-030-801) с использованием одноразовых наборов CliniMACS® Plus и CliniMACS® LS. Аликвоты Т-клеток распределяли по флаконам и криоконсервировали в составе Cryostor® CS10 в соотношении 1:1 (StemCell Technologies кат. № 07930) и Plasmalyte A (Baxter кат. № 2B2522X) для дальнейшего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в основную среду для Т-клеток, состоящую из среды для гемопоэтических клеток без сыворотки X-VIVO 15™ (Lonza Bioscience), содержащей 5% (об./об.) фетальной бычьей сыворотки, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 10 мМ N-ацетил-L-(+)-цистеина, 10 ЕД/мл пенициллин-стрептомицина, в дополнение к 1X цитокинов (200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека, 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-7 человека и 5 мкг/мл рекомбинантного интерлейкина-15 человека). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec). Клетки размножали в основной среде для Т-клеток в течение 72 часов перед трансфекцией LNP.

8.2 Редактирование Т-клеток

Каждый вид РНК, т.е. мРНК UGI, онРНК или мРНК редактора, готовили отдельно в LNP, как описано в Примере 1. мРНК редактора кодировали либо BC22n (SEQ ID NO: 5), либо Cas9 (SEQ ID NO: 23). Руководства, ориентированные на B2M (G015995), TRAC (G016017), TRBC1/2 (G016206) и CIITA (G018117 и G016086), использовались по отдельности или в комбинации. Информационная РНК, кодирующая UGI (SEQ ID NO: 26), доставляется как в Cas9, так и в BC22n ветви эксперимента для нормализации количества липидов. Предыдущие эксперименты установили, что мРНК UGI не влияет на общее редактирование или профиль редактирования при использовании с мРНК Cas9. LNP смешивали с фиксированной общей РНК в массовом соотношении 6:3:2 для мРНК редактора, направляющей РНК и мРНК UGI соответственно, как описано в Таблице 26. В эксперименте с 4 направляющими, описанном в Таблице 27, дозы LNP с отдельными направляющими уменьшают в 4 раза, чтобы сохранить общее массовое соотношение мРНК редактора:направляющая 6:3 и обеспечить возможность сравнения с эффективностью отдельной направляющей на основе общей доставки липидов. Смеси LNP инкубировали в течение 5 минут при 37°C в основной среде для Т-клеток с заменой 6% сыворотки яванского макака (Bioreclamation IVT, кат. № CYN220760) на фетальную бычью сыворотку.

Через семьдесят два часа после активации Т-клетки промывали и суспендировали в основной среде для Т-клеток. В каждую лунку добавляли предварительно

инкубированную смесь LNP в количестве 1×10e5 Т-клеток/лунка. Т-клетки инкубировали при 37°C с 5% CO2 в течение всего эксперимента. Среду для Т-клеток меняли через 6 дней и 8 дней после активации, а на десятый день после активации клетки собирали для анализа с помощью NGS и проточной цитометрии. NGS-анализ проводили, как описано в Примере 1.

Таблица 26 и Фиг. 17A-E описывают профиль редактирования Т-клеток, когда для редактирования использовалось отдельная направляющая. Полное редактирование и редактирование C в T продемонстрировали прямую дозозависимую связь с увеличением количества мРНК BC22n, мРНК UGI и направляющей для всех исследованных направляющих. Индел и преобразование C в A или G находится в обратной зависимости от дозы, где более низкие дозы приводили к более высокому проценту этих мутаций. В образцах, отредактированных с помощью Cas9, общее редактирование и активность инделирования увеличиваются с увеличением общей дозы РНК.

Таблица 26 Редактирование в процентах от общего числа считываний доставка одной направляющей

Направляющая	**Редактор**	**Общая РНК (нг)**	**% C-в-T**		**% C-в-A/G**		**% инделов**		**N**
			среднее	**SD**	**среднее**	**SD**	**среднее**	**SD**	
G015995 B2M	BC22n	0,0	0,3	0,0	1,5	0,1	0,2	0,0	2
		8,6	49,5	3,5	7,7	0,6	6,0	0,4	2
		17,2	68,5	1,7	6,7	1,3	4,3	0,1	2
		34,4	79,0	0,9	5,7	0,3	3,8	0,0	2
		68,8	88,2	0,8	4,6	0,0	2,5	0,2	2
		137,5	90,6	1,8	4,1	0,4	2,2	0,5	2
		275,0	92,6	0,8	3,7	0,3	2,2	0,3	2
		550,0	95,2	0,4	2,8	0,0	1,6	0,2	2
	Cas9	0,0	0,3	0,0	1,5	0,2	0,2	0,0	2
		8,6	0,3	0,0	1,2	0,1	23,7	2,1	2
		17,2	0,3	0,0	0,9	0,1	41,1	0,2	2
		34,4	0,3	0,0	0,6	0,0	59,4	0,6	2
		68,8	0,2	0,1	0,4	0,0	76,8	1,2	2
		137,5	0,1	0,1	0,2	0,0	88,2	2,0	2
		275,0	0,1	0,0	0,1	0,1	95,1	0,5	2
		550,0	0,1	0,0	0,1	0,0	97,5	0,3	2
G016017 TRAC	BC22n	0,0	0,2	0,0	2,2	0,1	0,2	0,1	2
		8,6	34,6	1,1	5,6	0,8	6,6	0,2	2

		17,2	51,3	0,8	5,7	0,1	6,7	1,0	2
		34,4	66,9	2,6	5,4	0,2	4,7	0,4	2
		68,8	79,0	0,6	4,4	0,7	4,5	0,9	2
		137,5	89,2	0,4	3,6	0,9	2,5	0,2	2
		275,0	92,8	0,9	2,9	0,0	2,3	0,0	2
		550,0	94,5	1,3	3,4	1,0	1,6	0,2	2
	Cas9	0,0	0,2	0,0	2,3	0,1	0,1	0,0	2
		8,6	0,2	0,0	2,1	0,2	20,7	0,5	2
		17,2	0,1	0,0	1,4	0,0	34,6	0,7	2
		34,4	0,1	0,0	1,5	0,4	49,8	0,4	2
		68,8	0,1	0,0	1,0	0,0	62,3	0,1	2
		137,5	0,1	0,0	0,6	0,1	77,0	0,1	2
		275,0	0,0	0,0	0,3	0,0	87,8	0,2	2
		550,0	0,0	0,0	0,2	0,0	93,8	0,6	2
G016206 TRBC1/2	BC22n	0,0	0,4	0,1	0,6	0,1	0,1	0,1	2
		8,6	23,7	1,3	6,1	0,0	6,1	0,8	2
		17,2	42,4	2,2	6,8	0,1	6,8	0,3	2
		34,4	60,1	2,2	5,7	0,3	5,9	0,7	2
		68,8	73,2	4,2	4,3	0,1	4,7	1,1	2
		137,5	81,7	0,8	3,6	0,2	3,7	0,4	2
		275,0	91,0	1,7	2,3	0,1	2,8	0,8	2
		550,0	93,6	1,9	2,0	0,2	1,7	0,6	2
	Cas9	0,0	0,3	0,0	0,5	0,0	0,1	0,0	1
		8,6	0,3	0,2	0,5	0,1	8,1	0,2	2
		17,2	0,3	0,1	0,7	0,1	14,9	0,6	2
		34,4	0,2	0,0	0,8	0,0	24,1	0,0	1
		68,8	0,2	0,0	0,4	0,0	35,9	0,0	1
		137,5	0,2	0,0	0,5	0,0	48,6	2,1	2
		275,0	0,1	0,0	0,4	0,0	63,8	0,0	1
		550,0	Не проанализировано						
G018117 CIITA	BC22n	0,0	0,3	0,0	2,7	0,1	0,3	0,0	2
		8,6	14,5	1,5	3,8	0,3	3,5	0,3	2
		17,2	28,1	0,6	3,5	0,3	3,9	1,0	2
		34,4	45,9	0,4	3,3	0,4	3,6	0,0	2

		68,8	62,8	5,3	3,6	0,1	3,7	1,2	2
		137,5	78,9	1,3	2,7	0,1	2,7	0,7	2
		275,0	86,3	1,8	2,6	0,1	2,0	0,1	2
		550,0	92,3	1,2	2,6	0,2	1,1	0,2	2
	Cas9	0,0	0,2	0,0	2,8	0,1	0,3	0,0	2
		8,6	0,3	0,0	2,5	0,0	6,0	0,2	2
		17,2	0,2	0,0	2,4	0,1	11,2	1,6	2
		34,4	0,2	0,0	2,1	0,0	20,8	0,3	2
		68,8	0,2	0,0	1,9	0,1	33,2	0,4	2
		137,5	0,1	0,0	1,3	0,1	51,2	0,0	2
		275,0	0,1	0,0	0,9	0,2	64,5	0,9	2
		550,0	0,1	0,0	0,6	0,0	78,4	1,1	2
G016086 CIITA	BC22n	0,0	0,2	0,0	1,0	0,1	0,1	0,0	2
		8,6	23,5	1,8	3,2	0,1	3,7	0,1	2
		17,2	40,9	1,1	4,4	0,7	4,6	1,0	2
		34,4	58,0	0,5	4,6	0,3	3,8	0,6	2
		68,8	73,5	0,7	3,7	0,0	2,8	0,5	2
		137,5	83,8	1,1	3,7	0,5	2,0	0,7	2
		275,0	90,1	2,4	3,1	0,1	1,9	0,8	2
		550,0	93,4	0,9	3,0	0,2	1,2	0,3	2
	Cas9	0,0	0,2	0,0	1,0	0,1	0,1	0,0	2
		8,6	0,2	0,0	1,1	0,2	7,4	0,7	2
		17,2	0,2	0,0	1,1	0,3	17,7	1,0	2
		34,4	0,2	0,0	0,8	0,1	32,1	0,1	2
		68,8	0,2	0,0	0,7	0,2	51,5	0,8	2
		137,5	0,2	0,0	0,4	0,0	69,3	0,1	2
		275,0	0,3	0,1	0,3	0,1	84,2	0,1	2
		550,0	0,3	0,0	0,1	0,1	90,0	0,7	2

В Таблице 27 и на Фиг. 18A-18D описывается профиль редактирования для Т-клеток в процентах от общего числа считываний, когда для редактирования одновременно использовались четыре направляющих. В этой ветви эксперимента каждую направляющую используют в концентрации 25% по сравнению с экспериментом по редактированию одной направляющей. Всего на Т-клетки одновременно воздействовали 6 различных LNP (мРНК редактора, мРНК UGI, 4 направляющих). Редактирование с помощью BC22n и транс-UGI приводит к более высокому проценту максимального

общего редактирования для каждого локуса по сравнению с редактированием с помощью Cas9.

Таблица 27 - Редактирование в процентах от общего числа считываний - доставка нескольких направляющих

Проанализированный локус	**Редактор**	**Общая РНК (нг)**	**% C-в-T**		**% C-в-A/G**		**% инделов**		**N**
			среднее	**SD**	**среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	
G015995 B2M	BC22n	0,0	0,3	0,0	1,5	0,2	0,2	0,0	2
		8,6	27,3	0,2	3,8	0,1	2,6	0,1	2
		17,2	47,2	2,2	4,1	0,4	3,0	0,1	2
		34,4	61,2	3,0	3,9	0,1	2,6	0,3	2
		68,8	81,4	0,1	2,9	0,1	1,4	0,1	2
		137,5	90,0	1,1	2,6	0,3	1,3	0,5	2
		275,0	94,7	0,1	2,2	0,1	0,8	0,0	2
		550,0	95,9	0,9	2,9	1,0	0,4	0,3	2
	Cas9	0,0	0,3	0,0	1,4	0,1	0,2	0,0	2
		8,6	0,3	0,0	1,4	0,0	5,0	0,1	2
		17,2	0,3	0,0	1,3	0,0	10,5	0,4	2
		34,4	0,3	0,0	1,1	0,0	19,3	0,6	2
		68,8	0,3	0,0	0,9	0,0	34,4	0,1	2
		137,5	0,2	0,0	0,7	0,0	51,1	1,3	2
		275,0	0,2	0,1	0,5	0,0	68,0	0,1	2
		550,0	0,3	0,1	0,4	0,1	76,7	2,0	2
G016017 TRAC	BC22n	0,0	0,1	0,1	1,9	0,6	0,2	0,0	2
		8,6	12,1	1,3	4,3	0,2	2,4	0,2	2
		17,2	25,7	2,2	4,2	0,5	3,8	0,7	2
		34,4	44,7	1,4	4,7	1,0	3,0	0,3	2
		68,8	64,2	1,9	4,4	0,6	2,5	0,1	2
		137,5	79,3	1,1	3,6	0,4	2,1	0,1	2
		275,0	90,7	0,0	3,0	0,1	1,5	0,0	2
		550,0	93,3	0,6	2,4	0,1	0,9	0,4	2
	Cas9	0,0	0,1	0,1	2,1	0,2	0,1	0,0	2
		8,6	0,2	0,1	2,3	0,2	6,1	0,2	2
		17,2	0,1	0,0	1,8	0,2	11,5	0,5	2

		34,4	0,1	0,0	2,0	0,4	21,0	0,4	2
		68,8	0,1	0,0	1,4	0,0	33,5	0,1	2
		137,5	0,1	0,0	1,2	0,1	47,5	0,5	2
		275,0	0,1	0,0	0,9	0,1	64,8	0,2	2
		550,0	0,1	0,0	0,6	0,1	76,1	1,3	2
G016206 TRBC1/2	BC22n	0,0	Нет данных						
		8,6	11,6	0,3	2,6	0,2	2,8	0,3	2
		17,2	23,4	0,4	3,6	0,3	2,6	0,5	2
		34,4	38,5	1,4	3,7	0,2	2,9	0,7	2
		68,8	55,6	1,7	2,3	0,4	2,4	0,0	2
		137,5	72,4	1,2	1,8	0,5	1,7	0,5	2
		275,0	85,1	1,0	1,9	0,5	1,7	0,6	2
		550,0	89,8	2,8	2,2	0,1	0,9	0,3	2
	Cas9	0,0	0,2	0,0	0,6	0,0	0,1	0,0	1
		8,6	0,2	0,1	0,7	0,1	2,3	0,3	2
		17,2	0,3	0,0	0,7	0,3	4,2	0,4	2
		34,4	0,1	0,0	0,5	0,1	6,6	0,5	2
		68,8	0,4	0,0	0,5	0,0	12,3	0,0	1
		137,5	0,2	0,0	0,5	0,0	17,8	0,0	1
		275,0	0,1	0,0	0,5	0,0	33,0	0,0	1
		550,0	0,3	0,2	0,3	0,0	43,3	1,7	2
G018117 CIITA	BC22n	0,0	0,2	0,0	2,6	0,1	0,3	0,0	2
		8,6	4,6	0,9	3,1	0,2	0,8	0,2	2
		17,2	10,5	0,2	2,9	0,1	1,1	0,2	2
		34,4	18,8	0,3	2,9	0,2	1,6	0,2	2
		68,8	35,1	0,6	2,7	0,2	1,6	0,7	2
		137,5	52,9	0,2	2,9	0,3	1,5	0,0	2
		275,0	71,9	2,4	2,5	0,3	1,3	0,1	2
		550,0	81,1	1,9	2,6	0,1	1,1	0,6	2
	Cas9	0,0	0,3	0,0	2,7	0,1	0,3	0,0	2
		8,6	0,2	0,0	2,6	0,2	1,4	0,0	2
		17,2	0,2	0,0	2,5	0,0	2,1	0,3	2
		34,4	0,3	0,0	2,5	0,0	3,9	0,1	2
		68,8	0,2	0,0	2,5	0,2	7,7	0,6	2

		137,5	0,2	0,0	2,2	0,1	13,3	0,2	2
		275,0	0,1	0,0	1,9	0,0	26,7	1,3	2
		550,0	0,1	0,0	1,7	0,1	42,3	0,3	2

На 10-й день после активации Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии, чтобы определить, приводит ли редактирование к потере белков на клеточной поверхности. Вкратце, Т-клетки инкубировали в смеси следующих антител: B2M-FITC (BioLegend, кат. № 316304), CD3-AF700 (BioLegend, кат. № 317322), HLA DR DQ DP-PE (BioLegend, кат. № 361704) и DAPI (BioLegend, кат. № 422801). Подмножество неотредактированных клеток инкубировали с изотипическим контролем-PE (BioLegend®, кат. № 400234). Затем клетки промывали, обрабатывали на приборе Cytoflex (Beckman Coulter) и анализировали с использованием программного пакета FlowJo. Т-клетки были отобраны на основе размера, формы, жизнеспособности и экспрессии антигена.

В Таблице 28 и на На Фиг. 19A-19I представлены результаты фенотипирования в виде процента клеток, отрицательных в отношении связывания антител. Процент антиген-негативных клеток увеличивался дозозависимым образом с увеличением общей РНК как для образцов BC22n, так и для образцов Cas9. Клетки, отредактированные с помощью BC22n, показали сравнимый или более высокий нокаут белка по сравнению с клетками, отредактированными с помощью Cas9, для всех исследованных направляющих. В мультиредактированных клетках BC22n с транс-UGI показали значительно более высокий процент антиген-негативных клеток, чем Cas9 с транс-UGI. Например, образцы, отредактированные с BC22n, при самой высокой дозе общей РНК 550 нг показали, что 84,2% клеток лишены всех трех антигенов, в то время как редактирование с Cas9 привело только к 46,8% таких клеток с тройным нокаутом. Для образцов, обработанных только одной направляющей, корреляция между редактированием ДНК и снижением антигена была надежной. BC22n имел значение R-квадрата 0,93 при сравнении превращений C в T с нокаутом антигена. Cas9 имел значение R-квадрата 0,95 при сравнении инделей с нокаутом антигена.

Таблица 28 - Данные проточной цитометрии - процент отрицательных по антигену клеток (n=2)

Направляющая(ие)	**Фенотип**	**Общая РНК (нг)**	**BC22n**		**Cas9**	
			Средний %	**SD**	**Средний %**	**SD**
G015995 B2M	B2M-отриц.	550,0	95,7	0,1	91,3	0,6
		275,0	94,4	0,4	89,3	0,1
		137,5	91,2	0,1	82,1	3,3
		68,8	83,9	0,4	68,7	3,3
		34,4	75,7	1,4	53,4	0,2
		17,2	60,8	2,0	30,7	1,3

		8,6	44,0	2,3	13,9	2,0
		0,0	14,1	4,1	9,9	1,9
G015995 G016017 G016206 G018117	B2M-отриц.	550,0	94,4	0,1	74,2	0,4
		275,0	91,3	0,1	65,2	0,1
		137,5	84,3	0,2	45,4	1,9
		68,8	72,7	0,4	24,5	0,8
		34,4	56,2	1,2	14,1	2,3
		17,2	38,5	0,2	9,9	0,8
		8,6	20,6	0,7	7,6	2,4
		0,0	14,1	4,1	9,9	1,9
G016017 TRAC	CD3-отриц.	550,0	97,3	0,3	94,8	0,4
		275,0	96,0	0,2	87,0	4,9
		137,5	91,9	0,2	72,7	0,9
		68,8	85,7	0,5	65,6	0,1
		34,4	76,6	0,8	51,7	3,0
		17,2	61,8	1,7	35,7	1,1
		8,6	42,1	0,7	20,1	1,5
		0,0	1,0	0,1	0,9	0,1
G016206 TRBC1/2	CD3-отриц.	550,0	97,9	0,1	86,6	0,3
		275,0	96,0	0,1	77,3	0,1
		137,5	90,4	0,8	59,4	0,4
		68,8	82,9	0,1	40,6	1,2
		34,4	71,9	1,5	27,0	1,6
		17,2	53,4	0,3	16,1	0,1
		8,6	32,6	0,6	7,9	0,4
		0,0	0,8	0,0	0,9	0,4
G015995 G016017 G016206 G018117	CD3-отриц.	550,0	98,3	0,2	84,2	0,1
		275,0	96,3	0,1	74,6	0,5
		137,5	90,4	0,3	57,4	1,0
		68,8	81,3	0,3	39,4	0,1
		34,4	66,3	1,6	25,6	0,8
		17,2	48,2	1,0	15,3	0,5
		8,6	27,3	0,7	8,6	0,5
		0,0	0,9	0,1	0,9	0,2

G018117 CIITA	отр. по MHC II	550,0	95,7	0,4	72,0	0,1
		275,0	92,5	1,1	65,6	0,4
		137,5	85,2	0,6	55,5	0,6
		68,8	74,5	1,1	48,9	0,0
		34,4	65,8	3,7	40,7	0,6
		17,2	49,9	0,1	36,2	0,6
		8,6	41,6	0,8	34,2	1,3
		0,0	30,1	1,6	35,2	0,4
G015995 G016017 G016206 G018117	отр. по MHC II	550,0	88,0	0,2	52,8	1,1
		275,0	81,2	0,2	46,4	0,4
		137,5	70,4	1,3	39,9	1,8
		68,8	60,0	0,4	39,1	3,3
		34,4	48,8	0,6	37,7	2,9
		17,2	43,0	4,2	37,5	0,6
		8,6	37,8	2,1	35,0	0,0
		0,0	33,0	1,9	37,3	2,1
G015995 G016017 G016206 G018117	отриц. По B2M отриц. по CD3 отриц. по MHC II	550,0	84,2	0,0	46,8	1,1
		275,0	76,2	0,0	37,8	0,2
		137,5	63,0	1,3	23,4	2,4
		68,8	48,2	0,2	10,8	0,9
		34,4	31,5	1,1	3,6	0,9
		17,2	17,8	1,7	1,1	0,2
		8,6	6,4	0,0	0,4	0,1
		0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
G016086 CIITA	HLA DR DP DQ-отриц.	550,0	96,0	0,1	90,9	0,7
		275,0	93,7	0,1	87,4	0,3
		137,5	88,4	0,5	76,3	0,6
		68,8	80,0	0,7	66,1	1,8
		34,4	69,2	1,5	53,4	1,1
		17,2	56,4	0,4	41,9	0,8
		8,6	45,2	2,9	37,3	0,1
		0,0	30,1	0,9	36,8	0,4

Пример 9 - Редактирование в Т-клетках с титрованием транс-UGI

Профили редактирования оценивали для определения концентрации мРНК UGI,

необходимой для достижения высокочистого редактирования C-в-T в T-клетках с различными конструкциями для редактирования. Чистоту редактирования C-в-T (% отредактированных прочтений, содержащих только преобразования C-в-T) измеряли с использованием насыщающей дозы редакторской мРНК и онРНК и различных количеств мРНК UGI. мРНК редактора включали мРНК, кодирующую BC22n (SEQ ID NO: 5), мРНК, кодирующую BC22 с двумя слитыми фрагментами UGI (SEQ ID NO: 29), и мРНК, кодирующую BE4Max, который включает 2 слитых фрагмента UGI (SEQ ID NO: 32) (Koblan LW, Doman JL, Wilson C, et al. Nat Biotechnol. 2018;36(9):843-846.).

Растворы, содержащие мРНК редактора, как указано в Таблице 29, или мРНК UGI (SEQ ID NO: 26), готовили в стерильной воде. 50 мкМ B2M, нацеленный на онРНК G015995, удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением на льду. Через семьдесят два часа после активации T-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 T-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки для электропорации 1×10^5 T-клеток смешивали с 200 нг мРНК редактора, 20 пмоль онРНК и различными концентрациями мРНК UGI в диапазоне от 0,8 нг до 600,0 нг (от 0,8 нМ до 597,0 нМ) в конечный объем 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь мРНК+онРНК+T-клетка в трех повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные T-клетки немедленно выдерживали в бессывороточной среде CTS™ OpTmizer™ T Cell Expansion (SFM) (ThermoFisher, кат. A1048501) без цитокинов в течение 10 минут перед переносом в новый 96-луночный планшет с плоским дном, содержащий дополнительные 100 мкл той же среды с двукратной концентрацией цитокинов. Полученный планшет инкубировали при 37 °C в течение 9 дней, в течение которых клетки разделяли и дважды обновляли среду. T-клетки собирали и обрабатывали для секвенирования NGS, как описано в примере 1.

Таблица 29 и Фиг. 20A-20C показывают процент считываний для каждого типа редактирования. Повышение уровня мРНК UGI в транс уменьшало вставки для всех трех конструкций редактора. При 199 нМ мРНК UGI или выше вставки уменьшались до менее чем 2% от общего числа прочтений для каждой тестируемой конструкции редактора. При низких концентрациях мРНК UGI в транс, конструкции редактора, кодирующие UGI, демонстрировали больше преобразований C в T, чем конструкция BC22n, в которой отсутствовал кодируемый UGI. В таблице 30 и на Фиг. 21 представлены данные, полученные в таблице 29 и на Фиг. 20A-20C в процентах от общего числа редактирований, которые представляли собой преобразования C в T, также известные как чистота C в T. Увеличение мРНК UGI в транс увеличило общее редактирование C в T и увеличило чистоту C в T для всех конструкций. Все три конструкции показали чистоту редактирования C в T более чем на 95% при 199 нМ мРНК UGI, что соответствует молярному соотношению мРНК UGI к мРНК редактора около 7:1.

Таблица 29 - Тип редактирования в процентах от общего числа прочтений при

увеличении мРНК UGI

		% C-в-T		% C-в-A/G		% инделов	
Редактор	**нМ мРНК UGI**	**среднее**	**SD**	**среднее**	**SD**	**среднее**	**SD**
BC22n	Без UGI	19,9	1,1	31,8	1,4	47,4	0,4
	0,82	23,2	0,6	29,7	1,6	45,9	2,8
	2,46	32,0	0,2	24,5	2,3	42,6	3,3
	7,37	45,0	1,1	23,6	1,6	30,4	2,1
	22,11	59,8	1,0	18,1	0,1	20,6	0,4
	66,33	82,7	2,6	9,3	1,7	7,2	1,2
	199	93,8	1,4	3,2	0,4	1,5	0,3
	597	95,7	0,1	1,9	0,2	1,3	0,4
BC22-2xUGI	Без UGI	54,2	0,4	19,2	2,3	21,0	2,1
	0,82	58,6	0,1	18,1	1,9	21,0	2,3
	2,46	61,7	2,0	18,0	2,9	17,5	1,8
	7,37	68,5	0,1	14,5	1,1	15,1	0,8
	22,11	75,7	1,1	12,1	2,3	10,1	2,1
	66,33	88,4	1,2	5,4	0,6	4,7	1,1
	199	94,6	0,1	2,1	0,1	1,5	0,1
	597	96,9	0,6	1,4	0,1	0,6	0,1
BE4Max	Без UGI	54,7	1,3	17,2	0,3	9,1	0,1
	0,82	60,3	0,5	15,8	0,5	7,3	0,7
	2,46	62,4	0,1	16,2	0,2	6,7	0,6
	7,37	65,2	0,6	15,1	2,0	5,8	0,4
	22,11	71,8	0,4	10,0	0,2	4,2	0,6
	66,33	78,6	0,6	4,9	1,1	2,1	0,4
	199	83,8	1,0	2,3	0,8	0,5	0,1
	597	85,9	1,6	1,2	0,1	0,4	0,1

Таблица 30. Чистота C-в-T: процент отредактированных прочтений секвенирования, содержащих только преобразования C-в-T-, без инделей, без преобразований C-в-A/G (n=2)

нМ мРНК UGI	BC22n		BC22-2XUGI		BE4Max	
	среднее	SD	среднее	SD	среднее	SD
597	96,8	0,7	98,0	0,1	98,2	0,1

199	95,3	0,7	96,4	0,1	96,8	1,1
66,33	83,4	2,9	89,8	1,6	91,9	0,9
22,11	60,8	0,6	77,4	0,4	83,6	0,8
7,37	45,4	0,8	69,9	0,2	75,8	1,6
2,46	32,3	0,5	63,5	1,4	73,2	0,7
0,82	23,5	0,8	60,0	0,1	72,4	0,1
0	19,1	0,4	57,4	0,1	67,5	0,8

Пример 10. Скрининг направляющих РНК CIITA

нРНК CIITA проверяли на эффективность в Т-клетках путем оценки нокдауна экспрессии на клеточной поверхности MHC класса II с использованием как Cas9, так и BC22. Процент Т-клеток, отрицательных в отношении белка MHC класса II, анализировали после редактирования CIITA путем электропорации с RNP.

10.1. RNP электропорация Т-клеток

Редактирующую активность Cas9 оценивали с помощью электропорации рибонуклеопротеина Cas9 (RNP). После размораживания Т-клетки Pan CD3+ (StemCell, HLA-A*02.01/A*03.01) высевали с плотностью 0,5×10^6 клеток/мл в среду RPMI для Т-клеток, состоящую из RPMI 1640 (Invitrogen, кат. № 22400-089), содержащий 5% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки, 1x Glutamax (Gibco, кат. № 35050-061), 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 100 мкМ заменимых аминокислот (Invitrogen, кат. № 11140-050), 1 мМ пирувата натрия, 10 мМ буфера HEPES, 1% пенициллина-стрептомицина и 100 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec). Клетки размножали в среде для Т-клеток RPMI в течение 72 часов перед трансфекцией RNP.

Нацеленные на CIITA онРНК удаляли из планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением при комнатной температуре в течение 10 минут. Готовили смесь RNP из 20 мкМ онРНК и 10 мкМ рекомбинантного белка Cas9-NLS (SEQ ID № 36) и инкубировали при 25°C в течение 10 минут. Пять мкл смеси RNP объединяли со 100 000 клеток в 20 мкл буфера для электропорации P3 (Lonza). 22 мкл смеси RNP/клеток переносили в соответствующие лунки 96-луночного планшета для электропорации Lonza Shuttle. Клетки подвергали электропорации в двух экземплярах с кодом импульса производителя. Среду для Т-клеток RPMI добавляли к клеткам сразу после электропорации. Затем электропорированные Т-клетки культивировали и собирали для секвенирования NGS, как описано в Примере 1, через 2 дня после редактирования.

10.2 Проточная цитометрия

На 10-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белка HLA класса II. Вкратце, Т-клетки инкубировали в коктейле антител, нацеленных на HLA-DR, DQ, DP-PE (BioLegend® кат. № 361704), и с изотипическим контролем-AF647 (BioLegend® кат. №

400234). Затем клетки промывали, обрабатывали с помощью проточного цитометра Cytoflex (Beckman Coulter) и анализировали с применением программного пакета FlowJo. Т-клетки были отобраны на основе размера, формы, жизнеспособности и экспрессии MHC II. Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в Примере 1.

10.3. электропорация мРНК Т-клеток

Редактирующую активность BC22 анализировали после редактирования CIITA путем электропорации с мРНК и направляющей. После размораживания Т-клетки Pan CD3+, выделенные из коммерчески полученного лейкопака (StemCell), высевали с плотностью 0,5×10^6 клеток/мл в среду T-cell R10, состоящую из RPMI 1640 (Invitrogen, кат. 22400-089), содержащей 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамакса (Gibco, кат. 35050-061), 22 мкМ 2-меркаптоэтанола, 100 мкМ заменимых аминокислот (Invitrogen, кат. 11140-050), 1 мМ пируват натрия, 10 мМ буфера HEPES, 1% пенициллин-стрептомицина, плюс 100 ЕД/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Peprotech, кат. № 200-02). Т-клетки активировали с помощью Dynabeads® Human T-Activator CD3/CD28 (ThermoFisher). Клетки размножали в среде для Т-клеток в течении 72 часов до трансфекции мРНК.

Нацеленные на CIITA онРНК удаляли из планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением при комнатной температуре в течение 10 минут. Пятьдесят микролитров смеси для электропорации готовили из 100 00 Т-клеток в буфере P3 (Lonza) и 10 нг/мкл мРНК, кодирующей UGI (SEQ ID NO: 26), 10 нг/мкл мРНК, кодирующей BC22 (SEQ ID NO: 20) и 2 мкМ онРНК. Эту смесь переносили в соответствующие лунки 96-луночного планшета для электропорации Lonza Shuttle. Клетки подвергали электропорации в дублирующихся лунках с использованием программы Lonza Shuttle 96w с кодом импульса производителя. Среду R10 с IL-2 добавляли к клеткам сразу после электропорации. Затем электропорированные Т-клетки культивировали и собирали для NGS-секвенирования и проточной цитометрии через 10 дней после редактирования. Проточную цитометрию выполняли, как описано выше для клеток, обработанных Cas9 RNP. Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в Примере 1.

[0018] В таблице 31 и на Фиг. 22 показан средний процент Т-клеток, отрицательных в отношении экспрессии на клеточной поверхности белков MHC класса II HLA-DR, DQ, DP с использованием Cas9 и BC22, в зависимости от расстояния от места разреза до граничного нуклеотида сайта сплайсинга. Для каждой направляющей показаны геномные координаты сайта разреза с помощью SpCas9, а также расстояние (количество нуклеотидов) между нуклеотидом, граничащим с акцепторным сайтом сплайсинга, или нуклеотидом, граничащим с донорным сайтом сплайсинга, и сайтом разреза. Положительные числовые значения показывают количество нуклеотидов в 5'-направлении между нуклеотидом, граничащим с сайтом сплайсинга, и сайтом разреза, тогда как

отрицательные числовые значения показывают количество нуклеотидов в 3'-направлении между нуклеотидом, граничащим с сайтом сплайсинга, и сайтом разреза.

[0019] **Таблица 31: Положение направляющей в зависимости от эффективности нокдауна белка**

Направляющая	Расстояние от сайта разреза (bp)	BC22		Cas9	
		Средний % отрицательных по MHC II	SD	Средний % отрицательных по MHC II	SD
G018075	11	88,3	1,56	54,7	3,54
G018076	10	88,45	0,64	51,45	6,29
G018077	9	69,15	2,48	55,9	0,14
G018078	4	71,35	4,17	83,65	3,04
G018081	0	37,9	1,27	91,1	0,42
G018082	-1	36,75	1,91	93,6	2,26
G018084	-7	45,25	3,75	44	3,39
G018085	-8	45,75	2,19	32,95	0,92

Пример 11- Скрининг направляющих HLA-A, с помощью BC22n и Cas9

[0020] Направляющие РНК HLA-A подвергали скринингу на эффективность в Т-клетках путем оценки потери экспрессии HLA-A на клеточной поверхности. Процент Т-клеток, отрицательных в отношении белка HLA-A, на фоне HLA-A2 («% HLA-A2-») анализировали с помощью проточной цитометрии после редактирования HLA-A посредством доставки мРНК.

11.1. электропорация мРНК Т-клеток

[0021] Активность редактирования Cas9 и BC22n оценивали с помощью электропорации мРНК, кодирующей Cas9 (SEQ ID NO:11), мРНК, кодирующей BC22n (SEQ ID NO:2), или мРНК, кодирующей UGI (SEQ ID NO:26), как указано ниже. После размораживания Т-клетки Pan CD3+ (StemCell, HLA-A*02.01/A*02.01) высевали при плотности 1x 10^6 клеток/мл в TCGM, состоящем из CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Thermofisher, Cat. A3705001). с добавлением 5% сыворотки АВ человека (Gemini, Cat. 100-512), 1X GlutaMAX (Thermofisher, Cat.35050061), 10 мМ HEPES (Thermofisher, Cat.

15630080), 1x пенициллина-стрептомицина, дополнительно дополненного 200 Ед/мл IL-2 (Peprotech, Cat. 200-02), 10 нг/мл IL-7 (Peprotech, Cat. 200-07), 10 нг/мл IL-15 (Peprotech, Cat. 200-15). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec). Клетки размножали в среде Т-клеток RPMI в течение 72 часов при 37°C перед электропорацией мРНК.

[0022] HLA-A онРНК удаляли из планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед инкубацией при комнатной температуре в течение 5 минут. Смесь для электропорации BC22n был подготовлен из 100000 Т-клеток в буфере P3 (Lonza), 200 нг мРНК, кодирующей UGI, 200 нг мРНК, кодирующей BC22n, и 20 пмоль онРНК. Смесь для электропорации Cas9 была подготовлена из 100000 Т-клеток в буфере P3 (Lonza), 200 нг мРНК, кодирующей UGI, 200 нг мРНК, кодирующей Cas9, и 20 пмоль онРНК. Каждую смесь переносили в соответствующие лунки 96-луночного планшета для электропорации Lonza Shuttle. Клетки подвергали электропорации в двух экземплярах с применением Lonza Shuttle 96w, применяя импульсный код производителя. Сразу после электропорации клетки восстанавливали в предварительно нагретой TCGM без цитокинов и инкубировали при 37°C в течение 15 минут. Затем электропорированные Т-клетки культивировали в TCGM с дополнительным добавлением 200 U/mL IL-2 (Peprotech, Cat. 200-02), 10 ng/ml IL-7 (Peprotech, Cat. 200-07), 10 ng/ml IL-15 (Peprotech, Cat. 200-15) и собирали для проточной цитометрии через 8 дней после редактирования.

11.2. Проточная цитометрия

[0023] На 8-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белка HLA-A. Вкратце, Т-клетки инкубировали с антителами, нацеленными на HLA-A2 (eBioscience Cat. No. 17-9876-42). Затем клетки промывали, обрабатывали с помощью проточного цитометра Cytoflex (Beckman Coulter) и анализировали с применением программного пакета FlowJo. Т-клетки были отобраны на основе размера, формы, жизнеспособности и экспрессии HLA-A2. В **Таблице 32** продемонстрирован процент клеток, отрицательных в отношении поверхностных белков HLA-A, после геномного редактирования HLA-A с помощью BC22n или Cas9.

[0024] **Таблица 32 - Процент клеток, отрицательных в отношении поверхностного белка HLA-A, после геномного редактирования HLA-A с помощью BC22n или Cas9.**

	BC22n		Cas9	
ID направляющей	**Средний % A2-**	**SD % A2-**	**Средний % A2-**	**SD % A2-**
G018932	20,15	2,76	43,30	1,70
G018933	10,35	1,20	74,00	0,57
G018934	0,50	0,14	15,30	1,56
G018935	0,00	0,00	69,30	0,28

G018936	0,10	0,00	29,65	2,62
G018937	0,15	0,07	50,50	0,71
G018938	0,00	0,00	0,00	0,00
G018939	0,00	0,00	44,90	1,27
G018940	0,00	0,00	12,00	0,42
G018941	0,00	0,00	2,65	0,35
G018942	0,10	0,00	2,15	0,07
G018943	0,00	0,00	16,20	0,42
G018944	0,00	0,00	3,00	0,28
G018945	0,05	0,07	3,20	0,42
G018946	0,00	0,00	2,30	0,14
G018947	0,00	0,00	1,55	0,49
G018949	0,00	0,00	47,10	0,57
G018950	0,00	0,00	0,30	0,00
G018951	0,00	0,00	13,30	0,28
G018952	0,00	0,00	0,50	0,00
G018953	0,00	0,00	3,65	0,64
G018955	0,20	0,14	5,20	0,28
G018958	0,00	0,00	1,30	0,28
G018959	0,00	0,00	3,70	0,14
G018960	0,00	0,00	0,35	0,07
G018961	0,00	0,00	0,40	0,00
G018962	0,00	0,00	2,90	0,42
G018963	0,00	0,00	12,50	0,14
G018964	0,00	0,00	6,45	0,64
G018965	0,00	0,00	0,90	0,00
G018966	0,00	0,00	1,30	0,14
G018968	0,10	0,00	0,10	0,00
G018969	0,00	0,00	0,80	0,14
G018970	0,00	0,00	0,95	0,07
G018971	0,00	0,00	0,10	0,00
G018972	0,05	0,07	3,40	0,28
G018973	0,00	0,00	1,35	0,07
G018974	0,00	0,00	0,45	0,07

G018976	0,05	0,07	2,45	0,07
G018977	0,00	0,00	12,45	1,06
G018978	0,00	0,00	1,75	0,07
G018979	0,05	0,07	37,40	0,71
G018980	0,05	0,07	32,40	2,40
G018981	0,00	0,00	17,45	0,35
G018982	0,00	0,00	26,35	0,92
G018983	0,00	0,00	0,25	0,07
G018984	0,00	0,00	0,65	0,07
G018986	0,00	0,00	1,85	0,21
G018987	0,00	0,00	2,25	0,07
G018988	0,00	0,00	0,15	0,07
G018989	0,00	0,00	1,85	0,07
G018990	0,25	0,07	17,45	1,06
G018991	0,20	0,00	23,15	0,92
G018992	0,20	0,14	38,15	0,07
G018993	0,15	0,07	12,15	1,34
G018994	4,35	0,35	23,75	0,49
G018995	0,55	0,07	94,27	0,30
G018996	0,85	0,07	92,39	0,83
G018997	97,80	0,08	95,03	1,87
G018998	74,75	7,71	93,33	0,18
G018999	98,26	0,30	96,05	2,27
G019000	9,05	0,35	94,67	0,74
G019001	0,05	0,07	4,05	0,64
G019002	0,00	0,00	0,05	0,07
G019003	0,00	0,00	11,10	0,00
G019004	0,00	0,00	30,70	0,00
G019005	0,00	0,00	1,65	0,35
G019006	0,00	0,00	4,75	0,49
G019007	0,00	0,00	5,35	0,78
G019008	0,00	0,00	55,20	3,54
G019009	0,00	0,00	19,55	2,19
G019010	0,05	0,07	5,40	0,14

G019011	0,00	0,00	4,40	0,85
G019012	0,05	0,07	22,90	2,55
G019013	0,00	0,00	30,60	2,40
G019014	0,05	0,07	14,65	0,49
G019015	0,00	0,00	44,70	1,70
G019016	0,00	0,00	13,95	0,35
G019017	0,00	0,00	2,35	0,35
G019018	0,00	0,00	19,90	0,00
G019019	0,00	0,00	3,20	0,14
G021205	0,00	0,00	0,00	0,00
G021206	0,00	0,00	4,10	0,28
G021207	0,00	0,00	2,80	0,28
G021208	84,75	2,05	58,50	0,28
G021209	97,96	0,16	83,35	1,77
G021210	71,45	2,90	75,20	1,70
G021211	0,10	0,00	67,80	1,70

Пример 12 - Редактирование Т-клеток, направляющие РНК CIITA с Cas9 и BC22

12.1 Подготовка Т-клеток

Т-клетки редактировали в локусе CIITA с UGI в транс и либо BC22, либо Cas9, чтобы оценить влияние типа редактирования на антигены MHC класса II.

Т-клетки получали из лейкопака с использованием набора для выделения Т-клеток человека EasySep (технология стволовых клеток, кат. 17951) в соответствии с протоколом производителя. Т-клетки были криоконсервированы в среде для замораживания Cryostor CS10 (кат. 07930) для будущего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду T-cell R10, состоящую из RPMI 1640 (Corning, кат. 10-040-CV), содержащую 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамакса (Gibco, кат. 35050-061), 22 мкМ 2-меркаптоэтанола, 100 мкМ заменимых аминокислот (Corning, кат. 25-025-Cl), 1 мМ пирувата натрия, 10 мМ буфера HEPES, 1% пенициллина-стрептомицина плюс 100 ЕД/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Peprotech, Cat. 200-02). Т-клетки активировали с помощью Dynabeads® Human T-Activator CD3/CD28 (Gibco, кат. 11141D). Клетки размножали в среде для Т-клеток в течении 72 часов до трансфекции мРНК.

12.2 Редактирование Т-клеток с помощью электропорации РНК

Растворы, содержащие мРНК, кодирующую белок Cas9 (SEQ ID NO: 8), BC22 (SEQ ID NO: 20) или UGI (SEQ ID NO 26:) готовили на стерильной воде. 50 мкМ CIITA, нацеленные на онРНК, удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение

2 минут при 95°C перед охлаждением на льду. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки, предназначенной для электропорации, 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг редактора мРНК, 200 нг мРНК UGI и 20 пмоль онРНК, как описано в **таблице 33**, в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь в двух повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки выдерживали в 180 мкл среды R10 плюс 100 ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека перед переносом в новый плоскодонный 96-луночный планшет. Полученный планшет инкубировали при 37°C в течение 4 дней. На 10-й день после редактирования клетки собирали для анализа проточной цитометрией и секвенирования NGS.

12.3 Проточная цитометрия и NGS-секвенирование

На 10-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белка MHC класса II, как описано в **Примере 6**, с использованием антител, нацеленных на HLA-DR, DQ, DP-PE (BioLegend® кат. № 361704) и Isotype Control. -PE (BioLegend® кат. № 400234).Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему анализу NGS, как описано в Примере 1. В **Таблице 33** показаны результаты редактирования гена CIITA и отрицательные результаты MHC класса II для клеток, отредактированных с помощью BC22. В **Таблице 34** показаны результаты редактирования гена CIITA и отрицательные результаты MHC класса II для клеток, отредактированных с помощью Cas9.

Таблица 33 - Процент редактирования и процент отрицательных клеток MHC-II после редактирования CIITA с помощью BC22

Направляющая	**% C в T**			**% A в G**			**% инделов**			**% отрицательных по MHC класса II**		
	Среднее	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**
G016030	40,2	14,2	2	3,5	1,1	2	2,4	1,1	2	39,7	5,6	2
G016031	58,8	0,0	1	3,4	3,2	2	0,6	0,8	2	41,5	3,0	2
G016032	1,8	0,6	2	18,2	1,3	2	75,2	0,6	2	45,9	4,2	2
G016033	1,6	0,1	2	30,7	2,2	2	18,0	5,2	2	38,5	1,5	2
G016034	52,8	14,8	2	1,5	0,5	2	2,0	0,3	2	41,8	2,2	2
G016035	50,3	14,5	2	1,6	0,6	2	1,4	0,4	2	40,8	2,5	2
G016036	14,2	4,9	2	2,2	0,3	2	2,4	0,3	2	40,1	2,4	2
G016037	10,1	4,5	2	1,3	0,4	2	0,3	0,1	2	38,2	0,8	2
G016038	71,3	6,5	2	3,2	0,1	2	3,0	0,6	2	45,6	2,6	2

G016039	66,0	5,9	2	5,0	0,1	2	10,5	2,9	2	38,6	0,5	2
G016040	Нет данных			0,0	0,0	1	0,0	0,0	1	38,4	0,7	2
G016041	Нет данных			3,1	4,3	2	3,3	1,2	2	40,4	2,1	2
G016042	21,5	7,9	2	3,2	0,1	2	1,6	0,9	2	44,4	3,7	2
G016043	44,7	11,5	2	2,3	0,1	2	3,2	0,5	2	40,5	1,6	2
G016044	93,4	2,3	2	1,8	0,4	2	4,9	0,7	2	39,9	0,9	2
G016045	7,1	3,0	2	1,2	0,1	2	2,2	0,2	2	39,8	0,7	2
G016046	63,7	11,5	2	2,9	0,1	2	3,3	0,1	2	46,4	1,4	2
G016047	72,7	3,0	2	2,9	0,2	2	4,6	0,9	2	45,4	2,0	2
G016048	6,2	2,4	2	2,4	0,1	2	0,2	0,1	2	38,4	0,5	2
G016049	66,8	9,0	2	5,4	0,1	2	2,8	0,1	2	42,4	2,5	2
G016050	45,4	9,0	2	2,3	0,3	2	3,0	0,6	2	39,1	2,8	2
G016051	86,2	5,9	2	3,7	0,1	2	1,3	0,3	2	39,5	0,6	2
G016052	53,7	13,7	2	4,2	0,9	2	7,4	0,4	2	42,1	1,8	2
G016053	38,6	18,7	2	1,3	0,3	2	3,1	0,8	2	40,4	1,7	2
G016054	42,0	10,7	2	1,9	0,1	2	2,1	0,4	2	42,1	4,2	2
G016055	36,6	13,1	2	3,5	0,9	2	8,2	2,3	2	41,3	1,5	2
G016056	78,0	9,1	2	3,4	0,1	2	2,0	0,1	2	39,8	3,4	2
G016057	73,3	9,1	2	3,4	0,6	2	5,3	0,0	2	39,7	1,3	2
G016058	75,0	9,1	2	1,7	0,1	2	4,2	0,0	2	46,0	2,3	2
G016059	66,5	12,0	2	4,3	0,2	2	4,7	0,7	2	41,0	0,8	2
G016060	55,6	5,2	2	3,5	0,4	2	10,7	1,0	2	44,2	1,6	2
G016061	65,5	9,3	2	2,5	0,4	2	1,2	0,0	2	38,6	2,0	2
G016062	65,8	9,1	2	3,0	0,2	2	4,3	0,3	2	39,8	0,1	2
G016063	10,2	4,2	2	0,9	0,2	2	0,3	0,1	2	39,9	2,5	2
G016064	66,8	12,2	2	3,5	0,0	2	4,4	1,1	2	59,2	2,2	2
G016065	13,5	5,5	2	0,6	0,2	2	1,1	0,4	2	40,4	2,5	2
G016066	0,1	0,0	2	0,7	0,1	2	0,3	0,0	2	35,4	1,5	2
G016067	82,7	6,4	2	2,6	0,6	2	4,6	0,2	2	59,8	1,2	2
G016068	60,1	8,9	2	2,5	0,8	2	1,1	0,1	2	54,0	0,7	2
G016069	55,8	11,6	2	2,6	0,6	2	2,6	1,1	2	34,3	4,0	2
G016070	76,5	9,6	2	3,5	1,0	2	4,4	0,3	2	53,3	1,7	2
G016071	54,3	6,8	2	4,1	0,5	2	1,4	0,6	2	45,8	0,1	2
G016072	82,0	0,0	1	4,1	0,0	1	5,1	0,0	1	25,1	1,1	2

G016073	63,4	11,1	2	3,5	0,5	2	0,9	0,0	2	38,7	1,3	2
G016074	62,7	13,0	2	3,9	0,2	2	4,2	0,7	2	53,3	2,0	2
G016075	41,2	17,2	2	1,0	0,4	2	8,0	1,7	2	48,1	0,7	2
G016076	42,8	14,3	2	0,9	0,1	2	10,2	2,8	2	55,6	2,9	2
G016077	65,1	10,6	2	5,4	0,2	2	2,4	0,1	2	46,0	0,2	2
G016078	44,1	15,1	2	2,0	0,6	2	6,6	2,0	2	41,6	0,1	2
G016079	79,8	4,9	2	5,6	0,5	2	4,6	0,9	2	53,4	2,8	2
G016080	39,0	12,2	2	4,3	0,6	2	13,1	3,1	2	49,5	3,1	2
G016081	9,6	4,9	2	0,5	0,3	2	2,5	0,8	2	39,0	0,3	2
G016082	20,3	8,6	2	2,0	0,3	2	7,0	3,3	2	40,1	4,1	2
G016083	74,5	9,8	2	3,6	0,1	2	8,0	0,6	2	48,6	2,3	2
G016084	46,0	8,5	2	3,9	0,0	2	23,5	3,2	2	54,5	0,7	2
G016085	35,6	6,7	2	1,4	0,1	2	1,6	0,1	2	41,9	3,0	2
G016086	75,0	10,3	2	3,9	0,4	2	3,5	0,2	2	63,1	1,3	2
G016087	45,3	9,9	2	1,2	0,1	2	3,4	0,5	2	40,3	3,7	2
G016088	67,8	10,5	2	5,6	1,4	2	6,9	1,4	2	44,1	3,3	2
G016089	64,4	10,5	2	4,5	0,1	2	1,5	0,3	2	38,3	1,8	2
G016090	67,1	7,1	2	1,7	0,1	2	16,9	2,2	2	61,3	2,3	2
G016091	47,4	12,0	2	2,1	0,9	2	2,9	2,2	2	54,0	3,9	2
G016092	71,4	11,5	2	3,3	0,1	2	6,5	0,5	2	54,9	0,9	2
G016093	76,6	8,3	2	3,3	0,2	2	3,7	0,1	2	52,2	2,5	2
G016094	75,5	7,5	2	3,6	0,4	2	1,7	0,2	2	44,0	2,5	2
G016095	76,1	7,2	2	7,6	0,4	2	2,8	0,4	2	44,1	0,4	2
G016096	77,6	8,5	2	2,1	0,2	2	4,6	0,4	2	41,2	3,0	2
G016097	44,7	15,0	2	2,2	0,1	2	0,7	0,1	2	38,6	3,2	2
G016098	28,9	8,8	2	1,6	0,4	2	1,6	0,2	2	40,1	4,7	2
G016099	68,8	11,9	2	2,2	0,1	2	3,9	0,7	2	44,8	1,0	2
G016100	85,4	6,9	2	2,4	0,6	2	3,3	0,4	2	43,5	1,9	2
G016101	4,8	1,1	2	0,8	0,1	2	0,2	0,0	2	38,0	3,3	2
G016102	57,5	14,4	2	1,9	0,1	2	2,3	0,4	2	42,6	3,3	2
G016103	69,4	12,8	2	2,4	0,0	2	5,6	0,5	2	39,1	2,7	2
G016104	66,5	12,2	2	1,6	0,7	2	11,1	0,4	2	49,0	3,3	2
G016105	58,4	14,3	2	4,4	0,6	2	8,3	0,7	2	38,4	3,0	2
G016106	74,8	5,7	2	3,3	0,3	2	7,3	0,3	2	51,8	0,1	2

G016107	45,2	12,2	2	5,8	1,1	2	5,4	0,8	2	39,6	1,0	2
G016108	15,3	3,5	2	1,2	0,1	2	1,2	0,4	2	41,5	0,1	2
G016109	77,5	3,7	2	4,5	0,4	2	3,4	0,6	2	48,3	2,5	2
G016110	43,1	15,3	2	1,7	0,2	2	6,9	1,6	2	45,4	0,6	2
G016111	89,2	1,3	2	4,2	0,1	2	5,6	0,8	2	40,6	4,4	2
G016112	68,8	13,2	2	3,8	0,4	2	1,4	0,1	2	43,4	2,7	2
G016113	65,2	9,8	2	3,6	0,2	2	6,9	1,1	2	58,3	2,5	2
G016114	75,5	11,5	2	2,7	0,1	2	5,1	0,6	2	38,9	4,0	2
G016115	72,1	8,6	2	1,2	0,1	2	7,9	0,3	2	60,2	0,9	2
G016116	36,3	7,5	2	2,3	0,8	2	3,0	0,4	2	41,1	0,4	2
G016117	75,4	7,7	2	3,5	0,4	2	5,9	0,4	2	37,1	2,8	2

Таблица 34 - Процент редактирования и процент отрицательных клеток MHC-II после редактирования CIITA с помощью Cas9

	% C в T			**% A в G**			**% инделов**			**% отрицательных по MHC класса II**		
Направляющая	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**
G016030	0,0	0,0	2	0,4	0,0	2	30,1	8,3	2	42,7	0,4	2
G016031	0,0	0,0	1	0,1	0,0	1	79,5	0,0	1	45,9	1,0	2
G016032	0,1	0,1	2	14,8	2,6	2	77,7	4,8	2	43,6	0,1	2
G016033	0,1	0,1	2	16,1	2,4	2	61,5	5,3	2	44,1	1,8	2
G016034	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	49,7	6,2	2	46,1	2,7	2
G016035	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	44,7	6,4	2	46,2	0,6	2
G016036	0,0	0,0	2	1,8	0,3	2	5,6	0,1	2	38,3	1,8	2
G016037	0,1	0,1	2	1,2	0,1	2	3,4	0,4	2	35,9	1,1	2
G016038	0,0	0,0	2	0,6	0,1	2	88,3	3,5	2	65,7	2,9	2
G016039	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	91,9	2,6	2	62,9	2,5	2
G016040	Нет данных									63,2	0,6	2
G016041	Нет данных									62,3	0,6	2
G016042	0,0	0,0	2	1,5	0,3	2	40,6	10,8	2	43,9	0,6	2
G016043	0,0	0,0	2	1,3	0,1	2	26,7	4,9	2	42,9	0,4	2
G016044	Нет данных			0,2	0,0	1	74,4	0,0	1	54,9	0,8	2
G016045	0,1	0,1	2	0,8	0,0	2	13,9	4,3	2	40,6	0,8	2
G016046	0,0	0,0	2	0,2	0,1	2	92,8	2,4	2	62,5	0,6	2

G016047	0,1	0,1	2	0,2	0,0	2	80,0	2,0	2	59,8	0,9	2
G016048	0,0	0,0	2	2,1	0,0	2	9,3	2,5	2	41,0	0,8	2
G016049	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	85,8	3,0	2	56,9	0,3	2
G016050	0,1	0,1	2	0,6	0,1	2	38,4	1,6	2	45,0	0,4	2
G016051	0,0	0,0	2	0,4	0,0	2	82,6	3,6	2	58,8	1,4	2
G016052	0,1	0,1	2	0,6	0,1	2	69,8	7,0	2	53,8	0,4	2
G016053	Нет данных									43,4	1,2	2
G016054	0,0	0,0	2	1,1	0,1	2	28,1	7,0	2	44,9	3,2	2
G016055	0,0	0,0	2	0,6	0,1	2	37,1	7,7	2	47,5	0,4	2
G016056	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	89,5	5,3	2	63,8	0,6	2
G016057	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	84,7	4,0	2	61,6	3,1	2
G016058	0,0	0,0	2	0,2	0,1	2	82,3	5,9	2	60,4	2,2	2
G016059	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	75,1	3,7	2	56,6	1,6	2
G016060	0,0	0,0	2	0,2	0,0	2	84,3	3,8	2	61,5	1,8	2
G016061	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	55,2	2,9	2	47,4	0,6	2
G016062	0,0	0,0	2	0,5	0,1	2	71,1	5,9	2	46,4	0,7	2
G016063	0,0	0,0	2	0,6	0,0	2	5,1	1,4	2	36,1	1,4	2
G016064	0,0	0,0	2	1,3	0,1	2	42,7	5,7	2	49,1	0,7	2
G016065	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	11,0	2,0	2	40,0	0,9	2
G016066	0,0	0,0	2	0,6	0,0	2	0,4	0,1	2	36,8	0,6	2
G016067	0,1	0,0	2	0,1	0,0	2	85,4	3,3	2	59,7	3,3	2
G016068	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	59,2	6,9	2	54,0	0,2	2
G016069	0,0	0,0	2	0,4	0,0	2	39,5	3,7	2	40,7	0,0	2
G016070	0,1	0,1	2	0,1	0,1	2	92,3	2,3	2	66,4	3,1	2
G016071	0,0	0,0	2	0,2	0,0	2	73,1	2,2	2	55,6	3,0	2
G016072	0,0	0,0	2	0,1	0,1	2	91,1	1,4	2	51,6	1,1	2
G016073	0,0	0,0	2	1,5	0,1	2	38,3	4,2	2	43,5	0,8	2
G016074	0,2	0,1	2	0,6	0,0	2	72,4	7,5	2	56,1	1,4	2
G016075	0,1	0,1	2	0,3	0,1	2	72,9	10,3	2	57,8	4,4	2
G016076	0,0	0,0	2	0,3	0,1	2	66,7	13,4	2	58,4	4,6	2
G016077	0,0	0,0	2	0,5	0,1	2	80,0	5,2	2	62,5	1,5	2
G016078	0,1	0,1	2	0,3	0,2	2	59,3	10,5	2	51,6	4,5	2
G016079	0,0	0,0	2	0,7	0,1	2	81,9	4,0	2	58,4	1,0	2
G016080	0,0	0,0	2	0,5	0,1	2	71,8	6,2	2	44,9	1,4	2

G016081	0,0	0,0	2	0,4	0,0	2	8,1	1,3	2	39,1	0,7	2
G016082	0,1	0,1	2	2,1	0,0	2	10,0	2,5	2	39,0	0,8	2
G016083	0,1	0,1	2	0,2	0,1	2	92,2	1,5	2	63,6	0,7	2
G016084	0,0	0,0	2	0,4	0,0	2	70,7	6,4	2	56,1	2,6	2
G016085	0,0	0,0	2	0,3	0,1	2	17,5	0,7	2	42,3	0,4	2
G016086	0,1	0,1	2	0,2	0,1	2	85,8	6,1	2	62,2	3,0	2
G016087	0,0	0,0	2	0,2	0,0	2	89,5	2,1	2	56,1	0,1	2
G016088	0,8	0,0	2	0,3	0,1	2	76,8	4,6	2	58,1	0,5	2
G016089	0,1	0,1	2	0,3	0,1	2	73,3	6,4	2	54,2	0,0	2
G016090	0,2	0,0	2	0,3	0,0	2	88,3	5,1	2	61,2	2,3	2
G016091	0,0	0,0	1	0,7	0,0	1	42,0	0,0	1	49,5	3,8	2
G016092	0,1	0,1	2	0,5	0,1	2	60,9	10,0	2	52,0	2,9	2
G016093	0,0	0,0	2	0,5	0,1	2	68,8	8,1	2	50,6	2,5	2
G016094	0,1	0,1	2	0,1	0,0	2	71,3	6,5	2	50,5	3,3	2
G016095	0,0	0,0	2	0,6	0,1	2	70,5	5,4	2	51,6	5,0	2
G016096	0,2	0,1	2	0,1	0,0	2	94,9	2,0	2	51,2	0,1	2
G016097	0,1	0,1	2	0,3	0,0	2	39,7	12,4	2	50,9	4,5	2
G016098	0,1	0,1	2	0,2	0,0	2	23,4	7,5	2	47,2	0,5	2
G016099	0,1	0,0	2	0,2	0,0	2	84,7	5,8	2	63,2	2,5	2
G016100	0,0	0,0	2	0,3	0,1	2	79,8	7,1	2	60,3	0,6	2
G016101	0,1	0,1	2	0,6	0,1	2	2,3	0,8	2	38,8	1,5	2
G016102	0,0	0,0	2	0,4	0,1	2	75,7	8,9	2	59,9	7,1	2
G016103	0,2	0,1	2	0,6	0,1	2	76,8	4,7	2	46,9	3,4	2
G016104	1,4	0,0	1	1,1	0,0	1	66,8	0,0	1	56,1	3,1	2
G016105	0,1	0,1	2	0,7	0,3	2	90,7	5,1	2	58,0	3,0	2
G016106	0,0	0,0	2	0,2	0,0	2	95,1	2,1	2	62,2	3,0	2
G016107	0,1	0,1	2	0,2	0,0	2	84,9	2,6	2	59,5	1,1	2
G016108	0,0	0,0	2	0,6	0,1	2	19,1	4,8	2	43,3	0,8	2
G016109	0,0	0,0	2	0,1	0,0	2	86,5	3,3	2	62,9	3,5	2
G016110	0,0	0,0	2	0,6	0,1	2	34,9	10,0	2	48,0	4,2	2
G016111	65,6*	3,7	2	1,4	0,1	2	32,9	3,7	2	44,5	1,3	2
G016112	0,0	0,0	2	0,8	0,1	2	60,7	6,7	2	54,1	5,3	2
G016113	1,1	0,4	2	0,2	0,0	2	84,2	6,7	2	60,5	5,2	2
G016114	0,1	0,1	2	0,4	0,0	2	87,6	3,5	2	50,2	2,5	2

G016115	0,0	0,0	2	0,3	0,1	2	69,3	7,4	2	52,8	4,8	2
G016116	0,0	0,0	2	0,4	0,0	2	16,6	5,0	2	38,7	0,4	2
G016117	0,0	0,0	2	0,4	0,1	2	85,6	4,9	2	49,0	3,0	2

* Существует природный однонуклеотидный полиморфизм C/T для последовательности-мишени G016111.

Пример 13. Доза-ответ и мультиплексное редактирование

Три направляющих из **Таблицы 33**, G016086, G016092 и G016067, были дополнительно охарактеризованы по эффективности редактирования с увеличением количества направляющей и в сочетании с направляющими, предназначенными для TRAC (G013009, G016016 или G016017) и B2M (G015991, G015995 или G015996).

Подготовку клеток, активацию и электропорацию проводили, как описано в **примере 6**, со следующими отклонениями. Редактирование выполняли с использованием двух видов мРНК, кодирующих BC22 (SEQ ID NO: 20) и UGI (SEQ ID NO: 26) соответственно. Редактирование оценивали при множественных концентрациях онРНК, как указано в **Таблице 35** и **Таблице 36**. Когда в одной реакции использовали несколько направляющих, каждая направляющая представляла одну четвертую от общей концентрации направляющих.

На 10-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белка MHC класса II, как описано в **Примере 6**. Кроме того, детекцию B2M проводили с использованием антитела B2M-FITC (BioLegend, кат. 316304), а экспрессию CD3 анализировали с использованием антитела CD3-BV605 (BioLegend, кат. 317322). Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в **Примере 1**. В **таблице 35** представлены результаты отрицательной проточной цитометрии MHC класса II и редактирования NGS для клеток, отредактированных с помощью BC22, и отдельных направляющих, нацеленных на CIITA, при этом на **Фиг. 24A** показан график процента преобразования C-в-T, а на **Фиг. 24B** показан процент отрицательного MHC класса II. В **таблице 36** показаны отрицательные результаты MHC класса II для клеток, отредактированных одновременно с помощью направляющих CIITA, B2M и TRAC.

Таблица 35 - Процент отрицательных клеток MHC-II и результаты NGS после редактирования CIITA (n=2)

Концентрация направляющей		**2 мкМ**		**1 мкМ**		**0,5 мкМ**		**0,25 мкМ**	
Анализ	**Направляющая**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
отр. по MHC-II	G016086	80,2	12,0	72,2	19,7	60,5	14,3	49,7	16,1

	G016092	64,5	11,4	59,3	11,8	49,0	5,7	42,6	15,1
	G016067	77,3	4,4	76,8	2,1	64,5	6,3		
C-в-T	G016086	75,4	12,7	66,1	25,0	53,9	20,1	38,3	28,3
	G016092	71,5	18,5	62,5	25,5	45,2	13,0	36,0	28,1
	G016067	83,1	6,8	82,9	5,7	66,9	8,8	50,1	28,1
C-в-A/G	G016086	1,8	0,1	1,6	0,1	1,7	0,1	1,1	0,6
	G016092	1,6	0,1	1,3	0,2	1,2	0,0	1,2	0,5
	G016067	1,0	0,3	1,2	0,1	1,5	0,5	0,9	0,5
Индел	G016086	2,5	1,4	1,4	0,5	1,5	0,3	1,2	0,5
	G016092	2,9	0,3	3,0	0,6	3,1	0,5	2,5	1,7
	G016067	3,3	0,1	2,4	0,0	3,4	1,4	2,1	1,2

Таблица 36 - Процент антиген-негативных клеток после редактирования CIITA, TRAC и B2M

	Концентрация на направляющую:	**0,5 мкМ**		**0,25 мкМ**		**0,125 мкМ**	
Анализ	**Направляющая**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
Трижды отрицательный	G015995 G016086 G016017	62,1	9,3	51,9	9,4	26,1	13,6
	G015991 G016092 G016016	43,8	15,6	20,2	7,4	8,2	7,6
	G015996 G016067 G013009	35,3	17,7	15,4	12,3	6,8	7,3
отр. по MHC класса II	G015995 G016086 G016017	67,0	8,0	57,6	7,8	38,6	5,4
	G015991 G016092 G016016	57,2	8,2	45,2	3,2	36,8	5,3
	G015996 G016067 G013009	53,1	7,9	69,1	43,1	41,3	7,1
CD3-отриц.	G015995 G016086 G016017	92,5	2,3	90,5	3,2	77,3	15,1
	G015991 G016092	88,1	6,2	87,6	3,2	74,2	14,0

	G016016						
	G015996 G016067 G013009	92,8	2,0	89,5	4,8	79,3	14,4
B2M-отриц.	G015995 G016086 G016017	94,9	2,5	90,0	6,4	63,2	28,0
	G015991 G016092 G016016	73,4	19,2	29,1	13,1	14,3	15,2
	G015996 G016067 G013009	60,8	25,7	29,1	21,4	14,3	15,0

Пример 14. Скрининг направляющих РНК TRAC

нРНК TRAC подвергали скринингу на эффективность в Т-клетках путем оценки нокдауна поверхностной экспрессии CD3 с использованием как Cas9 с UGI в транс, так и BC22 с UGI в транс. Процент Т-клеток, отрицательных по белку CD3, и процент редактирования в локусе TRAC анализировали после редактирования TRAC с помощью электропорации с мРНК и нРНК.

Пример 14.1 Подготовка Т-клеток

Т-клетки получали из лейкопака с использованием набора для выделения Т-клеток человека EasySep (технология стволовых клеток, кат. 17951) в соответствии с протоколом производителя. Т-клетки были криоконсервированы в среде для замораживания Cryostor CS10 (кат. 07930) для будущего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду T-cell R10, состоящую из RPMI 1640 (Corning, кат. 10-040-CV), содержащую 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамакса (Gibco, кат. 35050-061), 22 мкМ 2-меркаптоэтанола, 100 мкМ заменимых аминокислот (Corning, кат. 25-025-Cl), 1 мМ пирувата натрия, 10 мМ буфера HEPES, 1% пенициллина-стрептомицина плюс 100 ЕД/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Peprotech, Cat. 200-02). Т-клетки активировали с помощью Dynabeads® Human T-Activator CD3/CD28 (Gibco, кат. 11141D). Клетки размножали в среде для Т-клеток в течении 72 часов до трансфекции мРНК.

Пример 14.2. Редактирование Т-клеток с помощью электропорации РНК

Растворы, содержащие мРНК, кодирующую белок Cas9 (SEQ ID NO: 8), BC22 (SEQ ID NO: 20) или UGI (SEQ ID NO 26:) готовили на стерильной воде. 50 мкМ TRAC, нацеленные на онРНК, удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением на льду. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки, предназначенной для электропорации, 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг редактора мРНК, 200 нг мРНК UGI и 20 пмоль онРНК, как описано в **таблице 37**, в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь в трех повторностях переносили на 96-луночный планшет

Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки выдерживали в 180 мкл среды R10 плюс 100 ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека перед переносом в новый плоскодонный 96-луночный планшет. Полученный планшет инкубировали при 37°C в течение 6 дней. На 9-й день после редактирования клетки собирали для анализа проточной цитометрией и секвенирования NGS.

Пример 14.3. Проточная цитометрия и NGS-секвенирование

На 9-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белка CD3, как описано в **Примере 6**, с использованием антител, нацеленных на CD3 (BioLegend® кат. № 317322), и с изотипическим контролем-PE (BioLegend® кат. № 400269). Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в **Примере 1**. Средний процент каждого типа редактирования в локусе TRAC и среднее количество CD3-отрицательных клеток после редактирования с помощью BC22 и UGI показаны в **таблице 37**; результаты после редактирования с помощью Cas9 и UGI показаны в **таблице 38**.Чистота редактирования C-в-T рассчитывается как процент отредактированных прочтений, содержащих только преобразования C-в-T.

Таблица 37 - Процент редактирования и процент CD3-отрицательных клеток после редактирования TRAC с помощью BC22 и UGI

Направляющая	**% C в T**		**% A в G**		**% инделов**		**% чистоты C в T**		**n**	**% CD3-отрицательных**		
	Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**		**Среднее**	**SD**	**n**
G012086	95,21	0,42	2,46	0,16	1,24	0,04	96,26	0,12	3	1,22	0,55	3
G013004	74,7	14,43	1,6	0,32	3,25	1,05	93,97	0,52	3	17,17	7,69	3
G013005	89,47	0,6	3,24	0,11	4,04	0,49	92,48	0,53	3	8,52	1,59	3
G013006	90,56	3,87	2,82	0,23	1,74	0,15	95,21	0,16	3	2,77	0,34	3
G013007	90,96	3,68	3,05	0,37	1,51	0,35	95,21	0,37	3	3,07	1,2	3
G013008	67,48	24,46	2,15	0,67	1,07	0,51	95,45	0,64	3	1,2	0,38	3
G013009	90,05	4,17	2,29	0,27	2,09	0,17	95,36	0,36	3	87,87	5,02	3
G014831	92,48	1,55	2,26	0,22	2,93	0,25	94,68	0,54	3	50,5	3,25	3
G015997	86,72	9,45	1,34	0,09	1,18	0,21	97,14	0,50	3	2,45	0,75	3
G015998	79,5	15,18	2,12	0,63	0,98	0,12	96,25	0,13	3	2,8	1,35	3
G015999	87,16	1,81	3,57	0,03	5,8	0,77	90,30	0,57	3	14,16	6,97	3
G016000	74,27	15,17	2,79	0,16	1,6	0,16	94,24	1,47	3	6,64	0,97	3
G016001	96,49	1,69	0,88	0,14	0,42	0,06	98,67	0,22	3	15,93	3,4	3
G016002	96,11	0,65	1,18	0,1	0,87	0,07	97,90	0,09	3	4,18	2,8	3

G016003	84,79	6,22	1,04	0,06	7,1	1,92	91,24	1,99	3	2,17	1,04	3
G016004	91,78	3,75	2,16	0,18	0,95	0,23	96,72	0,36	3	1,53	0,28	3
G016005	91,02	3,02	2,16	0,08	3,06	0,13	94,58	0,11	3	15,37	2,72	3
G016006	92,18	1,4	1,91	0,09	2,97	0,05	94,98	0,09	3	22,03	0,9	3
G016007	96,71	0,32	1,14	0,12	1,05	0,2	97,78	0,22	3	5,78	0,2	3
G016008	95,81	0,94	1,29	0,07	1,33	0,2	97,34	0,16	3	36,67	0,45	3
G016009	38,69	13,44	2,08	0,22	0,4	0,17	93,73	1,11	3	0,79	0,2	3
G016010	91,39	0,55	2,22	0,06	5,02	0,43	92,67	0,47	3	9,21	0,44	3
G016011	94,67	0,78	2,26	0,11	1,04	0,1	96,63	0,16	3	0,32	0,06	3
G016012	87,92	1,23	2	0,17	7,99	1,51	89,80	1,36	3	10,11	0,54	3
G016013	91,68	3,86	1,77	0,06	2,45	0,28	95,59	0,43	3	59,4	4,51	3
G016014	90,7	6,53	1,6	0,02	1,44	0,26	96,75	0,30	3	6,21	2,09	3
G016015	93,07	2,04	2,84	0,16	1,2	0,23	95,83	0,41	3	0,88	0,67	3
G016016	94,2	0,99	2,11	0,11	0,96	0,18	96,84	0,28	3	90,8	1,59	3
G016017	95,51	0,63	1,86	0,1	1,04	0,17	97,05	0,25	3	91,1	1,35	3
G016018	94,5	1,03	1,48	0,16	1,61	0,24	96,83	0,34	3	6,02	1,95	3
G016019	71,54	5,93	4,69	0,23	3,03	0,53	90,27	0,14	2	78,13	9,8	3
G016020	29,14	9,23	1,64	0,35	0,44	0,18	93,23	0,87	3	1,56	0,8	3
G016021	32,46	10,32	2,07	0,54	1,42	0,21	90,09	0,99	3	0,65	0,13	3
G016022	89,76	4,52	1,98	0,03	2,74	0,16	95,00	0,11	3	15,97	6,07	3
G016023	47,93	14,11	2,17	0,64	1,72	0,39	92,48	0,21	2	5,12	2,45	3
G016024	91,23	3,82	1,77	0,27	2,48	0,28	95,55	0,37	3	3,56	2,12	3
G016025	59,93	18,15	1,18	0,3	0,71	0,06	96,86	0,40	3	1,86	0,37	3
G016026	93,52	3,27	1,45	0,29	0,8	0,09	97,65	0,29	3	82,27	3,13	3
G016027	92,7	1,71	1,67	0,04	3,09	0,19	95,12	0,16	3	5,05	4,02	3
G016028	84,88	9,36	1,29	0,11	0,88	0,05	97,49	0,29	3	2,01	1,07	3
G016029	51,08	14,8	1,57	0,37	0,8	0,08	95,48	0,50	3	1,29	1,14	3

Таблица 38 - Процент редактирования и процент отрицательных клеток CD3 после редактирования TRAC с помощью Cas9

Направляющая	**% C в T**			**% A в G**			**% инделов**			**% CD3-отрицательных**		
	Среднее	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**
G0120	0,01	0,01	3	0,10	0,02	3	98,18	0,28	3	94,87	0,25	3

86												
G013004	0,05	0,01	3	0,17	0,08	3	64,90	20,08	3	61,17	19,91	3
G013005	0,03	0,00	3	0,05	0,01	3	94,14	1,85	3	83,43	2,05	3
G013006	0,04	0,03	3	0,11	0,07	3	96,29	2,22	3	92,90	1,32	3
G013007	0,05	0,01	3	0,11	0,02	3	96,13	1,88	3	92,93	1,69	3
G013008	0,04	0,01	3	0,23	0,11	3	83,46	9,24	3	79,53	7,89	3
G013009	0,19	0,05	3	0,20	0,02	3	94,74	2,23	3	80,87	1,65	3
G014831	0,02	0,02	3	0,07	0,02	3	99,13	0,19	3	94,87	0,21	3
G015997	0,19	0,07	3	0,16	0,01	3	90,71	4,41	3	88,77	3,65	3
G015998	0,22	0,06	3	0,15	0,04	3	93,52	4,46	3	80,93	1,07	3
G015999	0,02	0,02	3	0,01	0,01	3	98,15	0,89	3	87,00	0,78	3
G016000	0,05	0,03	3	0,08	0,01	3	97,63	0,90	3	92,87	0,93	3
G016001	0,01	0,01	3	0,01	0,01	3	95,81	1,95	3	83,63	1,05	3
G016002	0,02	0,02	3	0,08	0,07	3	97,47	0,51	3	32,97	3,19	3
G016003	0,17	0,08	3	0,08	0,03	3	95,15	3,25	3	70,80	2,09	3
G016004	0,06	0,06	3	0,13	0,07	3	97,56	0,99	3	93,83	0,81	3
G016005	0,22	0,07	3	0,21	0,07	3	98,75	0,01	3	87,40	1,47	3
G0160	0,03	0,03	3	0,14	0,06	3	97,76	0,66	3	94,93	0,47	3

06												
G016007	0,09	0,04	3	0,06	0,03	3	98,40	0,46	3	94,73	0,40	3
G016008	0,00	0,01	3	0,01	0,01	3	98,92	0,35	3	94,67	0,55	3
G016009	0,19	0,05	3	0,77	0,11	3	13,55	3,43	3	68,13	3,92	3
G016010	0,02	0,00	3	0,19	0,04	3	98,20	0,40	3	93,63	0,21	3
G016011	0,06	0,02	3	0,18	0,03	3	97,57	0,73	3	93,03	63,50	3
G016012	0,04	0,02	3	0,12	0,05	3	97,37	0,15	3	93,87	0,76	3
G016013	0,03	0,04	3	0,05	0,00	3	97,49	1,15	3	82,40	2,11	3
G016014	0,00	0,00	3	0,04	0,06	3	98,15	1,00	3	92,43	0,90	3
G016015	0,07	0,05	3	0,19	0,03	3	98,09	0,20	3	94,03	0,29	3
G016016	0,01	0,01	3	0,05	0,01	3	97,03	0,81	3	84,17	0,29	3
G016017	0,03	0,03	3	0,05	0,01	3	97,64	0,43	3	77,80	4,97	3
G016018	0,05	0,03	3	0,03	0,01	3	98,44	0,32	3	61,57	6,82	3
G016019	0,01	0,00	3	0,06	0,02	3	88,15	5,31	3	31,43	5,54	3
G016020	0,03	0,02	3	0,10	0,03	3	79,18	7,16	3	93,30	1,28	3
G016021	0,03	0,01	3	0,23	0,04	3	42,54	6,06	3	70,13	8,45	3
G016022	0,00	0,00	3	0,01	0,01	3	98,01	1,02	3	94,23	0,72	3
G0160	0,07	0,03	3	0,54	0,10	3	88,15	7,96	3	51,13	15,47	3

23												
G016024	0,02	0,02	3	0,24	0,13	3	98,29	0,54	3	76,57	2,92	3
G016025	0,15	0,02	3	0,24	0,04	3	58,36	15,14	3	62,27	3,41	3
G016026	0,00	0,01	3	0,03	0,01	3	95,34	1,69	3	65,37	10,10	3
G016027	0,08	0,01	3	0,27	0,14	3	92,27	3,82	3	15,07	5,42	3
G016028	0,07	0,06	3	0,16	0,05	3	73,05	9,53	3	90,10	0,28	2
G016029	0,09	0,01	3	0,51	0,04	3	19,24	5,53	3	95,00	0,28	2

Пример 15. Скрининг направляющих РНК TRBC

нРНК TRBC подвергали скринингу на эффективность в Т-клетках путем оценки нокдауна поверхностной экспрессии CD3 с использованием как Cas9 с UGI в транс, так и BC22 с UGI в транс. Процент Т-клеток, отрицательных по белку CD3, и процент редактирования в локусе TRBC1 анализировали после редактирования TRBC с помощью электропорации с мРНК и нРНК.

Пример 15.1. Подготовка Т-клеток

[0025] Т-клетки получали из лейкопака с использованием набора для выделения Т-клеток человека EasySep (технология стволовых клеток, кат. 17951) в соответствии с протоколом производителя. Т-клетки были криоконсервированы в среде для замораживания Cryostor CS10 (кат. 07930) для будущего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для Т-клеток R10, состоящую из RPMI 1640 (Corning, кат. 10-040-CV), содержащую 10% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамакса (Gibco, кат. 35050-061), 22 мкМ 2-меркаптоэтанола, 100 мкМ заменимых аминокислот (Corning, кат. 25-025-Cl), 1 мМ пирувата натрия, 10 мМ буфера HEPES, 1% пенициллин-стрептомицина плюс 100 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02). Т-клетки активировали с помощью Dynabeads® Human T-Activator CD3/CD28 (Gibco, кат. 11141D). Клетки размножали в среде для Т-клеток в течении 72 часов до трансфекции мРНК.

Пример 15.2. Редактирование Т-клеток с помощью электропорации РНК

[0026] Растворы, содержащие мРНК, кодирующую белок Cas9 (SEQ ID NO: 8), BC22 (SEQ ID NO: 20) или UGI (SEQ ID NO 26:) готовили на стерильной воде. 50 мкМ TRBC, нацеленные на онРНК, удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением на льду. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации

12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки, предназначенной для электропорации, 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг редактора мРНК, 200 нг мРНК UGI и 20 пмоль онРНК, как описано в **таблице 39**, в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь в трех повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки выдерживали в 180 мкл среды R10 плюс 100 ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека перед переносом в новый плоскодонный 96-луночный планшет. Полученный планшет инкубировали при 37°C в течение 6 дней. На 9-й день после редактирования клетки собирали для анализа проточной цитометрией и секвенирования NGS.

Пример 15.3 Проточная цитометрия и NGS-секвенирование.

[0027] На 9-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белка CD3, как описано в **Примере 6**, с использованием антител, нацеленных на CD3 (BioLegend® кат. № 317322), и с изотипическим контролем-PE (BioLegend® кат. № 400269). Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в **Примере 1**. Средний процент каждого типа редактирования в локусе TRAC и среднее количество CD3-отрицательных клеток после редактирования с помощью BC22 и UGI показаны в **таблице 39**; результаты после редактирования с помощью Cas9 и UGI показаны в **таблице 40**. Чистота редактирования C-в-T рассчитывается как процент отредактированных прочтений, содержащих только преобразования C-в-T.

Таблица 39 - Процент редактирования и процент отрицательных клеток CD3 после редактирования TRBC с помощью BC22

Направляющая	**% C в T**		**% A в G**		**% инделов**		**% чистоты C в T**		**n**	**% CD3-отрицательных**		
	Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**		**Среднее**	**SD**	**N**
G013015	93,67	0,06	3,16	0,19	2,46	0,19	94,34	0,00	2	32,55	1,77	2
G014832	90,99	0,09	3,08	0,24	3,66	0,49	93,10	0,23	2	13,80	0,85	2
G016167	88,56	0,62	5,06	0,26	5,76	0,47	89,11	0,72	2	30,25	7,28	2
G016168	93,21	0,42	2,12	0,09	4,19	0,09	93,67	0,20	2	35,75	0,07	2
G016171	92,69	0,50	3,59	0,15	3,09	0,33	93,28	0,48	2	57,90	0,28	2
G016172	81,81	1,17	5,54	0,28	10,17	1,74	83,90	1,93	2	50,70	2,83	2
G016174	92,42	1,66	0,99	0,09	4,74	0,19	94,17	0,20	2	92,75	0,78	2
G016177	96,72	0,07	0,91	0,05	1,64	0,18	97,43	0,13	2	21,10	4,67	2
G016179	82,05	1,68	6,67	0,28	9,58	0,83	83,46	1,22	2	40,00	2,12	2
G016180	94,32	0,31	1,46	0,22	1,06	0,23	97,39	0,01	2	91,70	0,71	2

G016181	92,19	0,51	3,77	0,30	2,04	0,14	94,07	0,18	2	19,20	1,27	2
G016183	92,38	0,73	2,99	0,31	3,42	0,43	93,51	0,75	2	24,60	0,85	2
G016187	92,08	2,19	3,14	0,33	1,88	0,47	94,82	0,90	2	13,90	0,85	2
G016188	79,29	2,46	2,78	0,00	3,06	0,15	93,14	0,03	2	90,00	0,57	2
G016189	93,26	0,49	2,79	0,19	2,76	0,45	94,38	0,64	2	92,05	0,64	2
G016190	87,95	0,88	2,56	0,19	3,41	0,14	93,64	0,11	2	5,44	0,35	2
G016191	51,28	4,28	2,37	0,21	2,65	0,05	91,06	0,41	2	3,88	0,59	2
G016192	90,50	1,28	3,62	0,10	5,08	1,13	91,23	1,24	2	14,10	2,26	2
G016193	88,60	0,69	3,61	0,10	4,95	0,05	91,19	0,11	2	8,06	0,46	2
G016194	88,95	0,62	0,67	0,02	4,55	0,47	94,45	0,49	2	19,70	4,81	2
G016195	91,17	0,74	2,57	0,15	3,19	0,23	94,05	0,04	2	13,65	1,91	2
G016196	91,58	0,80	2,16	0,32	5,05	0,11	92,70	0,46	2	18,25	0,78	2
G016197	89,55	0,90	2,72	0,17	6,99	0,68	90,22	0,87	2	16,25	7,71	2
G016199	91,01	1,34	4,05	0,15	3,10	0,53	92,71	0,75	2	93,75	0,21	2
G016200	94,68	0,86	2,09	0,34	2,68	0,60	95,20	0,95	2	93,95	0,07	2
G016201	89,27	0,55	5,04	0,63	4,80	0,14	90,07	0,76	2	19,40	2,97	2
G016203	79,59	1,09	3,78	0,55	9,40	0,25	85,80	0,57	2	12,95	0,49	2
G016204	93,89	0,26	3,36	0,07	2,06	0,08	94,54	0,01	2	42,85	1,06	2
G016205	67,12	3,18	3,84	0,00	5,66	0,09	87,59	0,62	2	41,35	1,48	2
G016206	92,29	0,93	2,63	0,42	1,65	0,12	95,56	0,34	2	93,00	0,28	2
G016207	85,70	2,33	5,16	0,32	8,56	2,71	86,20	2,39	2	44,60	0,71	2
G016211	84,04	2,44	1,20	0,09	2,92	0,02	95,32	0,06	2	67,50	3,96	2
G016212	95,39	0,87	0,78	0,11	2,11	0,44	97,05	0,58	2	48,30	0,00	2
G016214	88,50	3,77	2,03	0,05	1,53	0,38	96,12	0,51	2	83,75	3,75	2
G016216	91,37	0,45	3,67	0,40	4,65	0,84	91,65	0,44	2	60,65	0,92	2
G016217	90,89	0,05	3,59	0,01	5,13	0,04	91,25	0,05	2	35,75	3,46	2
G016219	89,15	1,07	3,93	0,16	5,59	0,64	90,35	0,83	2	47,85	2,33	2
G016222	82,02	0,15	4,25	0,09	12,30	0,07	83,21	0,05	2	22,55	0,35	2
G016227	67,64	0,78	4,66	0,28	14,36	0,70	78,05	0,57	2	38,20	1,27	2
G016228	93,12	1,35	4,09	0,32	1,11	0,13	94,71	0,11	2	14,30	0,99	2
G016230	88,34	1,74	3,06	0,11	5,98	1,48	90,71	1,45	2	13,25	2,76	2
G016232	71,60	н/д	6,32	н/д	21,40	н/д	72,09	н/д	1	39,80	0,71	2
G016233	87,08	1,67	2,87	0,18	8,87	2,03	88,13	1,86	2	22,20	8,91	2
G016238	90,49	1,00	2,74	0,20	4,68	0,22	92,41	0,10	2	25,10	6,79	2

G016239	87,37	0,96	5,11	0,06	7,02	1,07	87,81	1,01	2	29,95	1,63	2
G016240	76,58	1,58	3,86	0,23	16,03	0,07	79,39	0,21	2	55,55	3,32	2
G016241	69,44	1,35	3,89	0,04	24,19	1,07	71,21	1,21	2	61,50	1,84	2
G016242	91,60	0,84	2,92	0,06	4,83	0,56	92,20	0,64	2	3,37	0,28	2
G016243	93,32	2,21	2,74	0,02	1,69	0,36	95,46	0,48	2	33,75	5,16	2
G016245	81,87	0,70	6,03	0,31	8,96	0,11	84,52	0,28	2	40,00	2,40	2
G016248	81,23	2,35	1,14	0,04	2,95	0,34	95,21	0,20	2	5,33	0,21	2
G016249	Нет данных									6,87	2,02	2
G016250	Нет данных									12,50	2,12	2
G016251	92,57	0,21	2,66	0,37	4,40	0,21	92,91	0,16	2	31,45	1,48	2
G016252	84,54	0,88	1,23	0,06	1,93	0,03	96,40	0,14	2	2,47	0,17	2
G016253	93,22	0,40	1,19	0,00	2,83	0,38	95,86	0,35	2	28,55	0,21	2
G016254	92,52	0,86	2,96	0,16	3,53	0,57	93,45	0,75	2	2,02	0,44	2
G016255	75,91	0,26	3,64	0,06	18,80	0,10	77,19	0,06	2	21,70	0,42	2
G016256	69,87	5,75	3,53	0,29	1,87	0,48	92,82	0,31	2	6,39	2,44	2
G016257	90,90	0,20	2,36	0,05	5,81	0,08	91,75	0,05	2	5,01	0,46	2
G016258	69,09	1,72	3,05	0,31	24,53	0,99	71,46	1,01	2	26,90	0,71	2
G016259	88,91	1,19	1,99	0,29	5,58	0,45	92,15	0,81	2	8,44	0,88	2
G016260	92,85	1,13	1,82	0,27	2,58	0,11	95,48	0,42	2	4,30	0,07	2
G016261	92,78	1,36	0,94	0,43	4,51	0,44	94,45	0,91	2	16,55	1,34	2
G016262	95,60	0,22	1,36	0,03	2,59	0,37	96,03	0,34	2	4,29	0,81	2
G016263	Нет данных									78,40	0,14	2
G016264	87,24	0,43	1,60	0,02	5,83	0,44	92,15	0,49	2	21,90	0,42	2
G016265	48,92	6,40	2,49	0,13	1,49	0,07	92,41	0,81	2	2,53	0,22	2
G016266	72,19	0,15	6,56	0,20	20,76	0,17	72,55	0,02	2	18,90	3,68	2
G016267	92,15	0,40	4,24	0,38	2,94	0,26	92,78	0,14	2	16,65	8,70	2
G016268	93,60	0,39	3,72	0,25	2,43	0,04	93,83	0,29	2	3,03	0,24	2
G016269	48,11	0,16	4,00	0,55	2,93	0,20	87,42	1,23	2	17,05	1,63	2
G016270	87,48	0,28	2,81	0,16	9,04	0,32	88,06	0,46	2	66,90	0,57	2
G016271	91,19	1,41	4,00	0,08	3,94	1,08	91,99	1,19	2	14,50	10,33	2
G016272	93,90	0,09	1,39	0,12	4,07	0,23	94,50	0,11	2	27,20	1,56	2
G016273	87,75	0,20	5,66	0,09	5,36	0,36	88,84	0,26	2	31,50	3,25	2
G016274	83,68	1,26	4,02	0,19	7,12	0,27	88,24	0,59	2	17,50	6,93	2
G016275	93,35	0,24	3,14	0,20	2,52	0,19	94,28	0,00	2	14,65	9,26	2

G016276	94,95	0,27	1,98	0,04	2,65	0,21	95,35	0,26	2	30,35	1,48	2
G016277	90,15	1,29	5,09	0,18	1,82	0,65	92,89	0,54	2	16,13	13,68	2
G016278	83,20	3,62	5,41	0,96	2,92	0,11	90,88	1,20	2	8,88	1,59	2
G016279	90,24	0,72	4,88	0,45	3,23	0,08	91,76	0,40	2	13,70	5,23	2
G016280	91,06	1,61	2,95	0,43	2,76	0,45	94,09	0,95	2	13,81	7,06	2
G016281	94,85	0,41	1,28	0,01	3,31	0,47	95,38	0,46	2	13,85	5,45	2
G016282	93,39	0,27	3,06	0,05	3,13	0,18	93,78	0,24	2	16,95	7,00	2
G016283	77,09	н/д	5,72	н/д	16,13	н/д	77,92	н/д	1	20,40	3,25	2
G016284	87,29	1,73	2,01	1,11	9,08	0,55	89,29	2,50	2	8,38	1,51	2
G016285	60,72	3,51	8,71	0,53	13,95	2,51	72,80	2,87	2	15,70	2,12	2

Таблица 40 - Процент редактирования и процент отрицательных клеток CD3 после редактирования TRBC с помощью Cas9

Направляющая	**% C в T**			**% A в G**			**% инделов**			**% CD3-отрицательных**		
	Среднее	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**n**	**Среднее**	**SD**	**N**
G013015	0,03	0,04	2	0,09	0,01	2	99,43	0,14	2	93,60	0,28	2
G014832	0,07	0,02	2	0,10	0,00	2	98,24	0,65	2	84,95	0,07	2
G016167	0,01	0,00	2	0,00	0,00	2	99,36	0,26	2	90,10	0,28	2
G016168	0,02	0,01	2	0,18	0,14	2	98,29	0,07	2	95,00	0,28	2
G016171	0,03	0,04	2	0,03	0,02	2	99,11	0,34	2	91,80	0,71	2
G016172	0,01	0,00	2	1,29	0,45	2	96,54	1,15	2	93,60	0,42	2
G016174	0,05	0,05	2	0,14	0,05	2	98,65	0,68	2	94,10	0,42	2
G016177	0,10	0,03	2	0,08	0,03	2	99,02	0,28	2	94,05	0,35	2
G016179	0,09	0,0	2	0,21	0,0	2	97,55	0,18	2	93,20	0,42	2

		2			4							
G016180	0,01	0,00	2	0,19	0,07	2	95,64	0,93	2	91,25	1,20	2
G016181	0,25		1	0,03		1	94,84		1	92,00	0,28	2
G016183	0,04	0,04	2	0,01	0,01	2	98,56	0,53	2	92,90	0,00	2
G016187	0,18	0,00	2	0,05	0,07	2	99,07	0,07	2	93,95	0,64	2
G016188	0,07	0,03	2	0,30	0,07	2	94,24	0,69	2	85,95	0,35	2
G016189	0,12	0,03	2	0,64	0,21	2	97,19	0,73	2	89,75	0,49	2
G016190	6,51	6,05	2	0,15	0,21	2	77,21	4,03	2	70,55	0,35	2
G016191	3,67	0,17	2	0,58	0,13	2	57,71	0,58	2	63,95	0,21	2
G016192	0,11	0,08	2	0,24	0,09	2	98,50	0,20	2	89,50	0,28	2
G016193	0,05	0,02	2	0,15	0,04	2	98,54	0,99	2	92,45	0,35	2
G016194	4,24	0,49	2	0,06	0,01	2	85,43	0,76	2	68,00	0,14	2
G016195	0,03	0,04	2	0,00	0,00	2	99,51	0,20	2	93,55	0,35	2
G016196	0,06	0,01	2	0,15	0,05	2	80,55	2,75	2	82,15	1,34	2
G016197	0,00	0,01	2	0,01	0,00	2	99,64	0,02	2	75,20	0,42	2
G016199	0,15	0,01	2	0,22	0,01	2	98,25	0,19	2	91,70	0,57	2
G016200	0,01	0,01	2	0,06	0,02	2	99,45	0,16	2	93,65	0,64	2
G016201	0,05	0,05	2	0,15	0,00	2	93,38	0,20	2	85,10	0,71	2

G016203	0,05	н/д	1	0,09	н/д	1	98,61	н/д	1	92,20	0,28	2
G016204	0,08	0,02	2	0,02	0,01	2	99,31	0,23	2	92,50	0,57	2
G016205	0,05	0,04	2	0,75	0,02	2	77,14	2,06	2	76,20	2,69	2
G016206	0,24	0,09	2	0,24	0,05	2	96,55	0,05	2	91,85	0,07	2
G016207	0,06	0,03	2	0,07	0,01	2	99,25	0,02	2	93,80	0,42	2
G016211	0,04	0,02	2	0,09	0,01	2	84,26	0,46	2	87,75	1,34	2
G016212	0,09	0,00	2	0,10	0,08	2	91,57	1,87	2	90,90	0,42	2
G016214	0,07	0,05	2	0,16	0,02	2	88,68	0,74	2	87,10	0,85	2
G016216	0,08	0,06	2	0,83	0,28	2	98,49	0,46	2	88,50	0,85	2
G016217	0,17	0,06	2	0,08	0,01	2	98,85	0,25	2	93,70	0,85	2
G016219	0,15	0,21	2	0,08	0,04	2	97,51	0,98	2	89,95	0,92	2
G016222	0,03	0,02	2	0,08	0,03	2	98,09	0,23	2	93,35	0,35	2
G016227	0,02	н/д	1	0,12	н/д	1	98,97	н/д	1	84,30	0,71	2
G016228	0,12	0,17	2	0,10	0,08	2	99,05	0,21	2	92,65	0,21	2
G016230	0,10	0,00	2	0,04	0,02	2	98,96	0,30	2	77,90	0,42	2
G016232	0,13	0,04	1	0,02	0,01	1	99,07	0,51	1	94,45	0,21	2
G016233	0,07	0,01	2	0,07	0,04	2	99,00	0,45	2	71,00	1,27	2
G016238	0,09	0,08	2	0,14	0,02	2	93,50	0,81	2	90,90	0,00	2

G016239	0,08	0,08	2	0,09	0,05	2	98,74	0,30	2	85,70	0,71	2
G016240	0,00	н/д	1	0,05	н/д	1	98,91	н/д	1	84,50	0,28	2
G016241	0,00	0,00	2	0,00	0,00	2	99,56	0,05	2	86,05	0,35	2
G016242	0,00	0,00	2	0,03	0,03	2	98,50	0,02	2	87,55	0,64	2
G016243	0,00	0,00	2	0,07	0,01	2	98,44	0,49	2	93,55	0,78	2
G016245	0,45	0,51	2	2,10	0,20	2	95,23	1,04	2	92,70	0,14	2
G016248	2,51	0,44	2	0,09	0,03	2	85,91	2,49	2	78,90	1,13	2
G016249	0,00	0,00	0	0,01	0,00	0	98,87	0,42	0	93,05	0,07	2
G016250	0,00	0,00	0	0,01	0,00	0	99,11	0,30	0	93,35	1,06	2
G016251	0,01	0,02	2	0,04	0,02	2	97,64	1,98	2	93,40	0,42	2
G016252	0,01	0,01	2	0,05	0,01	2	76,81	1,22	2	28,95	3,75	2
G016253	0,11	0,08	2	0,06	0,05	2	95,66	0,25	2	67,70	0,71	2
G016254	0,05	0,02	2	0,07	0,01	2	98,21	0,25	2	25,65	0,92	2
G016255	0,01	0,01	2	1,08	1,33	2	97,81	0,73	2	62,75	0,07	2
G016256	0,06	0,01	2	0,46	0,07	2	80,84	1,58	2	21,05	8,41	2
G016257	0,03	0,02	2	0,01	0,00	2	97,59	0,32	2	85,70	0,00	2
G016258	0,10	0,13	2	0,23	0,04	2	78,74	3,06	2	47,45	1,20	2
G016259	0,00	0,0	2	0,21	0,0	2	97,82	0,31	2	47,00	2,12	2

		0			4							
G016260	1,16	0,20	2	0,15	0,15	2	94,72	0,27	2	28,30	0,28	2
G016261	0,03	0,04	2	0,03	0,04	2	95,13	0,46	2	90,95	0,07	2
G016262	1,17	0,31	2	0,07	0,05	2	98,39	0,31	2	26,85	0,49	2
G016263	0,05	0,06	0	0,08	0,07	0	97,11	2,82	0	93,50	0,28	2
G016264	0,09	0,01	2	0,14	0,04	2	75,23	0,49	2	48,70	1,70	2
G016265	0,08	0,01	2	0,29	0,01	2	47,59	0,92	2	15,60	1,13	2
G016266	0,02	0,00	2	16,72	0,36	2	82,14	0,85	2	25,25	2,76	2
G016267	0,09	0,01	2	0,15	0,06	2	97,50	0,21	2	34,20	1,56	2
G016268	0,01	0,00	2	0,07	0,00	2	98,95	0,20	2	40,30	1,41	2
G016269	0,14	0,06	2	0,65	0,01	2	38,34	4,64	2	15,35	0,64	2
G016270	0,12	0,07	2	0,32	0,13	2	99,10	0,33	2	93,60	0,85	2
G016271	0,16	0,04	2	0,10	0,01	2	98,21	0,27	2	35,55	5,16	2
G016272	0,09	0,05	2	0,19	0,04	2	94,63	1,28	2	93,45	0,78	2
G016273	0,00	0,00	2	0,01	0,00	2	97,97	0,37	2	92,85	1,20	2
G016274	0,06	0,02	2	0,23	0,12	2	87,53	0,83	2	71,30	1,84	2
G016275	0,24	0,22	2	0,03	0,00	2	98,58	0,13	2	31,50	2,97	2
G016276	0,02	0,0	2	0,34	0,0	2	98,56	0,14	2	24,35	4,03	2

		1			4							
G016277	0,52	0,04	2	0,32	0,04	2	97,86	0,06	2	31,75	4,31	2
G016278	0,30	0,01	2	0,27	0,04	2	98,12	0,07	2	32,10	0,28	2
G016279	0,59	0,15	2	0,14	0,00	2	98,69	0,12	2	30,20	5,37	2
G016280	0,24	0,10	2	0,24	0,01	2	90,41	0,60	2	28,55	3,46	2
G016281	0,65	0,88	2	0,03	0,04	2	98,14	0,28	2	92,90	0,42	2
G016282	0,04	0,02	2	0,01	0,00	2	98,57	0,05	2	93,45	0,21	2
G016283	0,01	н/д	1	0,01	н/д	1	93,16	н/д	1	87,35	2,47	2
G016284	0,02	0,02	2	0,01	0,00	2	97,97	0,35	2	42,05	0,64	2
G016285	0,06	0,08	2	0,01	0,01	2	97,89	0,86	2	89,80	0,14	2

Пример 16. Профилирование нецелевых РНК после редактирования B2M

Пример 16.1 Подготовка Т-клеток

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/ЭДТА CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. Т-клетки выделяли с помощью положительной селекции с использованием магнитных гранул с CD4 и CD8 (Miltenyi Biotec кат. № 130-030-401/130-030-801) с использованием одноразовых наборов CliniMACS® Plus и CliniMACS® LS. Аликвоты Т-клеток распределяли по флаконам и криоконсервировали в Cryostor® CS10 (StemCell Technologies, кат. 07930) для будущего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среде для роста Т-клеток (TCG), состоящей из бессывороточной среды для размножения Т-клеток CTS OpTmizer (Thermofisher, кат. A3705001) с добавлением 5% сыворотки человека AB (Gemini, кат. 100-512), 1X GlutaMAX (Thermofisher, кат. 35050061), 10 мМ HEPES (Thermofisher, кат. 15630080) и 1x пенициллин-стрептомицин, дополнительно дополненной 200 ед/мл IL-2 (Peprotech, кат. № 200-02), 10 нг/мл IL-7 (Peprotech, кат. № 200-07), 10 нг/мл IL-15 (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec, кат. № 130-111-160). Клетки размножали в течение 72 часов при 37°C перед электропорацией мРНК.

Пример 16.2 - Электропорация Т-клеток мРНК и онРНК

Раствор, содержащий мРНК, кодирующую белок Cas9 (SEQ ID NO: 11), BC22n (SEQ ID NO: 2), UGI (SEQ ID NO: 26) или BE4MAX (SEQ ID NO: 32) готовили на стерильной воде. 50 мкМ нацеленной на B2M онРНК (G015995), удаляли из планшета для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением при комнатной температуре. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки для электропорации 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг мРНК и 20 пмоль онРНК в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Смесь в 5 повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл среды TCG без цитокинов в течение 15 минут, а затем переносили в новый плоскодонный 96-луночный планшет, содержащий дополнительные 100 мкл среды TCG с добавлением 2X цитокинов, указанных в разделе 16.1.

Чтобы оценить нецелевые РНК, когда уровень экспрессии BC22n достигает пика, фракцию отредактированных Т-клеток собирали через 24 часа после электропорации. Эту фракцию далее разделяли на 2 планшета, один из которых подвергали лизису клеток, ПЦР-амплификации и анализу NGS, а другую фракцию использовали для выделения РНК и секвенирования транскриптома. На 3-й день после электропорации оставшиеся Т-клетки собирали для лизиса клеток и секвенирования NGS, что позволило подтвердить максимальное редактирование B2M в этих образцах в момент времени, когда редактирование обычно завершено.

Пример 16.3. секвенирование NGS

На 24 и 72 часы после электропорации Т-клетки подвергали лизису, ПЦР-амплификации локуса B2M и последующему анализу NGS, как описано в Примере 1.В **Таблице 41** и на **Фиг. 25** показаны уровни редактирования B2M в Т-клетках, собранных в обе временные точки после редактирования B2M.

Таблица 41. Средний процент редактирования в локусе B2M после редактирования

			% C в T		**% C в A/G**		**% инделов**	
Время (ч)	**мРНК**	**онРНК**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
24	Отсутствует	Отсутствует	0,58	0,06	0,60	0,05	0,22	0,01
	Cas9	G015995	0,48	0,27	0,35	0,05	49,97	9,52
	Cas9, UGI	G015995	0,35	0,09	0,36	0,05	59,44	11,46
	BC22n, UGI	G015995	66,57	5,39	1,27	0,64	1,52	0,61
	BE4MAX, UGI	G015995	36,83	4,89	0,70	0,10	0,38	0,19

72	Отсутствует	Отсутствует	0,60	0,09	0,61	0,06	0,23	0,06
	Cas9	G015995	0,33	0,31	0,28	0,16	89,74	1,38
	Cas9, UGI	G015995	0,30	0,24	0,25	0,21	90,02	3,54
	BC22n, UGI	G015995	91,19	1,80	1,84	0,64	1,19	0,37
	BE4MAX, UGI	G015995	67,62	2,38	0,84	0,20	0,49	0,19

Пример 16.4. Секвенирование всего транскриптома

Через 24 ч после электропорации Т-клетки центрифугировали, а клеточный осадок ресуспендировали в 200 мкл реагента TRIzol™ (Thermo Fisher Scientific, кат. № 15596026), который замораживали при -80°C для дальнейшей обработки. Общую РНК экстрагировали из образцов в реагенте TRIzol™ с использованием набора для выделения РНК Direct-zol RNA microprep (Zymo Research, кат. № R2062) в соответствии с протоколом производителя. Очищенные образцы РНК количественно определяли на спектрофотометре NanoDrop™ 8000 (Thermo Fisher Scientific) и разбавляли до 18,18 нг/мкл водой, не содержащей нуклеаз. Из каждой экспериментальной группы, показанной на **Фиг. 25**, для транскриптомного анализа случайным образом отобрали 3 образца. Из каждого образца 100 нг (5,5 мкл) очищенной общей РНК удаляли по компонентам рибосомной РНК (рРНК) с использованием набора для удаления рРНК NEBNext® (New England Biolabs, кат. E6350L) в соответствии с инструкциями производителя. Истощенные рРНК образцы были преобразованы в библиотеки двухцепочечной ДНК с использованием набора для подготовки библиотеки направленной РНК NEBNext® Ultra™ II для Illumina® (New England Biolabs, кат. E7765S) в соответствии с протоколом производителя. Амплифицированные библиотеки количественно определяли на флуорометре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific) и определяли средний размер фрагмента каждой библиотеки с помощью капиллярного электрофореза. Библиотеки объединяли в эквимолярной концентрации и секвенировали на платформе Illumina NextSeq550 с использованием высокопроизводительного набора на 300 циклов (Illumina, кат. 20024908).

Пример 16.5. Обработка данных для анализа однонуклеотидных вариантов (SNV)

Чтения парных концов были выровнены с геномом человека GRCh38 с помощью STAR v2.7.1a (Dobin et al., 2013). Дубликаты ПЦР были удалены с помощью Picard MarkDuplicates v2.19.0 (BroadInstitute, 2019). Инструменты GATK SplitNCigarReads, BaseRedication, ApplyBQSR v4.1.8.1 были развернуты последовательно для предварительной обработки выравниваний. Вариации вызывали с помощью GATK HaplotypeCaller (Auwera et al., 2013; DePristo et al., 2011; McKenna et al., 2010). Варианты, обнаруженные в репликах одного и того же образца, были объединены с помощью bcftools v1.8 (Li, 2011). Варианты, специфичные для выборки, были получены путем исключения вариантов, обнаруженных в контроле, с использованием vcflib v1.0.0

(Garrison, 2016). Относительные частоты C в U рассчитывали путем деления количества вариантов C в U на общее количество SNV для каждого образца. Группы обработки сравнивали с использованием непарных t-тестов, а статистическую значимость определяли с использованием метода Холма-Сидака с альфа 0,05, не предполагая постоянное стандартное отклонение.

По сравнению с образцами, обработанными мРНК Cas9, Т-клетки, подвергнутые электропорации с помощью мРНК Cas9 и UGI, мРНК BC22n и UGI или мРНК BE4MAX и UGI, не показали статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения частоты переходов C в U, демонстрируя отсутствие обнаруживаемые гомологически независимые явления дезаминирования цитозина в транскриптоме этих образцов (**Таблица 42** и **Фиг. 26**).

Таблица 42 - Средний процент SNV в транскриптах РНК, которые являются преобразованиями C в U

		% SNV C в U			
мРНК (ы)	**онРНК**	**Среднее**	**SD**	**P-значение (против Cas9)**	**P-значение (против Cas9, UGI)**
Cas9	G015995	10,84	0,25	н/д	0,42
Cas9, UGI	G015995	11,07	0,35	0,42	н/д
BC22n, UGI	G015995	10,59	0,12	0,19	0,09
BE4MAX, UGI	G015995	10,80	0,29	0,88	0,37

Пример 17. Секвенирование всего генома амплифицированных геномов Т-клеток после редактирования B2M

Пример 17.1 Подготовка Т-клеток

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/ЭДТА CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. Т-клетки выделяли с помощью положительной селекции с использованием магнитных гранул с CD4 и CD8 (Miltenyi Biotec кат. № 130-030-401/130-030-801) с использованием одноразовых наборов CliniMACS® Plus и CliniMACS® LS. Аликвоты Т-клеток распределяли по флаконам и криоконсервировали в Cryostor® CS10 (StemCell Technologies, кат. 07930) для будущего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среде для роста Т-клеток (TCG), состоящей из бессывороточной среды для размножения Т-клеток CTS OpTmizer (Thermofisher, кат. A3705001) с добавлением 5% сыворотки человека AB (Gemini, кат. 100-512), 1X GlutaMAX (Thermofisher, кат. 35050061), 10 мМ HEPES (Thermofisher, кат. 15630080) и 1x пенициллин-стрептомицин, дополнительно дополненной 200 ед/мл IL-2 (Peprotech, кат. № 200-02), 10 нг/мл IL-7 (Peprotech, кат. № 200-07), 10 нг/мл IL-15 (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec, кат. № 130-111-160). Клетки размножали в течение 72 часов при 37°C перед электропорацией мРНК.

Пример 17.2 - Электропорация Т-клеток мРНК и онРНК

Раствор, содержащий мРНК, кодирующую Cas9 (SEQ ID NO: 11), BC22n (SEQ ID NO: 2) или UGI (SEQ ID NO: 26), готовили в стерильной воде. 50 мкМ нацеленной на B2M онРНК (G015995), удаляли из планшета для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C перед охлаждением при комнатной температуре. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки для электропорации 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг мРНК и 20 пмоль онРНК в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Смесь в 8 повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл среды TCG без цитокинов в течение 15 минут, а затем переносили в новый плоскодонный 96-луночный планшет, содержащий дополнительные 100 мкл среды TCG с добавлением 2X цитокинов.

Для стимуляции размножения Т-клетки разделяли в соотношении 1:4 и 1:3 на 3 и 6 день после электропорации, соответственно, с использованием свежей среды TCG с цитокинами 1X. На 7-й день после электропорации часть клеток собирали для проточной цитометрии и секвенирования NGS, а оставшиеся клетки замораживали для последующей амплификации и секвенирования всего генома одной клетки.

Пример 17.3 Проточная цитометрия и NGS-секвенирование.

На 7-й день после электропорации Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для оценки потери уровней экспрессии B2M после редактирования с помощью онРНК G015995. Вкратце, Т-клетки инкубировали в течение 30 минут при 4°C со смесью антител к CD3 (BioLegend®, кат. № 317340), CD4 (BioLegend®, кат. № 300537), CD8 (BioLegend®, кат. № 344706) и B2M (BioLegend® кат. № 316314), разбавленных в соотношении 1:200 в буфере для окрашивания клеток (BioLegend® кат. № 420201).Затем клетки промывали, обрабатывали на проточном цитометре Cytoflex (Beckman Coulter) и анализировали с использованием пакета программного обеспечения FlowJo.Т-клетки были отобраны на основе размера, формы и экспрессии B2M. В **таблице 43** и на **Фиг. 27** показан процент клеток, экспрессирующих B2M, в отредактированных Т-клетках.

Таблица 43 - Потеря экспрессии B2M (% клеток, лишенных поверхностного маркера), оцененная с помощью анализа проточной цитометрии Т-клеток, собранных через 7 дней после обработки различными комбинациями мРНК и онРНК B2M G015995 (SD=стандартное отклонение).

			% B2M KO	
Группа	**онРНК**	**мРНК (ы)**	**Среднее**	**SD**
1	Отсутствует	Отсутствует	0,36	0,32
2	G015995	Cas9	95,27	0,59
3	G015995	Cas9, UGI	95,45	0,44

4	G015995	BC22n, UGI	99,37	0,21

На 7-й день после электропорации Т-клетки также подвергали лизису, ПЦР-амплификации локуса B2M и последующему NGS-анализу, как описано в Примере 1.В **Таблице 44** и на **Фиг. 28** показаны уровни редактирования B2M в 32 образцах (по 8 повторов на группу) после редактирования B2M.

Таблица 44 - Процент редактирования Т-клеток B2M, собранных через 7 дней после обработки различными комбинациями мРНК и онРНК B2M G015995 (Инделы=вставки или делеции).

Группа	Образец	% C в T	% C в A/G	% инделов
1 - Только электропорация	1	0,35	1,47	0,17
	2	0,31	1,35	0,14
	3	0,29	1,49	0,14
	4	0,29	1,48	0,18
	5	0,30	1,52	0,20
	6	0,27	1,51	0,21
	7	0,31	1,55	0,21
	8	0,31	1,57	0,21
2 - Cas9+G015995	9	0,08	0,10	96,96
	10	0,18	0,07	96,47
	11	0,18	0,08	97,57
	12	0,16	0,04	97,59
	13	0,16	0,06	97,53
	14	0,10	0,05	97,73
	15	0,43	0,11	96,12
	16	0,15	0,09	97,36
3 - Cas9+UGI+G015995	17	0,09	0,08	97,05
	18	0,42	0,17	96,70
	19	0,23	0,16	96,70
	20	0,28	0,04	97,20
	21	0,20	0,03	97,60
	22	0,06	0,09	97,14
	23	0,32	0,06	97,38
	24	0,16	0,05	97,36
4 - BC22n+UGI+G015995	25	94,29	2,68	0,99
	26	93,74	3,25	1,19

	27	93,61	3,14	0,84
	28	93,94	2,93	1,01
	29	94,47	2,86	1,17
	30	94,55	2,53	1,45
	31	94,63	2,40	0,79
	32	94,14	2,79	0,78

Пример 17.4. Выделение отдельных Т-клеток, лизис, амплификация всего генома и секвенирование

Один образец из каждой группы из 8 повторностей был случайным образом выбран для выделения отдельных клеток, амплификации всего генома и секвенирования. Замороженные клетки из образцов 12, 21 и 30 (**Таблица 44**) были переданы в контрактную исследовательскую организацию (Singulomics Corporation, Inc.), где из каждого образца было выделено 10 отдельных Т-клеток. Эти отдельные Т-клетки были лизированы, а их геномы амплифицированы с использованием амплификации с множественным замещением (MDA) в соответствии с ранее опубликованными методами (Dong et al., Nat Methods, 2017). Амплифицированные геномы подвергали ПЦР-амплификации локуса B2M и последующему анализу NGS, как описано в Примере 1, с целью подтверждения отредактированного генотипа в отдельных Т-клетках. Из каждой группы из 10 отдельных клеток 6 образцов ДНК были преобразованы в библиотеки для секвенирования всего генома с использованием набора KAPA HyperPlus (Roche, кат. № 07962410001) в соответствии с протоколом производителя. Полученные 18 библиотек секвенировали на платформе Illumina NovaSeq 6000 с использованием набора реагентов S4 v1.5 (Illumina, кат. 20028312).

Пример 17,5 Обработка данных для анализа однонуклеотидных вариантов (SNV)

Чтения парных концов были выровнены с геномом человека GRCh38 с помощью BWA-MEM v0.7.17 (Li, 2013). Дубликаты ПЦР были удалены с помощью Picard MarkDuplicates v2.19.0 (Broad Institute, 2019). Впоследствии базовые оценки были скорректированы с помощью GATK BaseRecalibrator и ApplyBQSR v4.1.8.1 (Auwera et al., 2013; DePristo et al., 2011; McKenna et al., 2010). Варианты назывались с использованием DeepVariant v1.0.0 (Poplin et al., 2018). Относительные частоты C в T рассчитывали путем деления общего количества вариантов C в T на общее количество SNV для каждого образца. Группы обработки сравнивали с использованием непарных t-тестов, а статистическую значимость определяли с использованием метода Холма-Сидака с альфа 0,05, не предполагая постоянное стандартное отклонение.

По сравнению с образцами, обработанными мРНК Cas9, Т-клетки, подвергнутые электропорации мРНК Cas9 и UGI, или обработанные мРНК BC22n и UGI, не показали статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения частоты преобразований C в T в амплифицированной геномной ДНК, демонстрирующее отсутствие обнаруживаемых

событий дезаминирования цитозина, не зависящих от гомологии, в этих образцах (**Таблица 45** и **Фиг. 29**).

Таблица 45. Процент преобразований C в T всех вариантов одиночных нуклеотидов (SNV) в амплифицированной геномной ДНК из отдельных Т-клеток, собранных через 7 дней после электропорации с различными комбинациями мРНК и B2M, нацеленными на онРНК G015995 (SD=стандартное отклонение; н/д=нет данных.).

		% SNV C в T			
онРНК	**мРНК (ы)**	**Среднее**	**SD**	**P-значение (против Cas9)**	**P-значение (против Cas9, UGI)**
G015995	**Cas9**	**16,32**	**0,13**	**н/д**	**0,21**
G015995	**Cas9, UGI**	**16,46**	**0,21**	**0,21**	**н/д**
G015995	**BC22n, UGI**	**16,47**	**0,15**	**0,11**	**0,96**

Пример 18. Секвенирование всего генома клонально расширенных клеток eHap1 после редактирования B2M

Пример 18.1. Культура клеток eHap1

Полностью гаплоидные сконструированные клетки Hap1 (eHap1) были получены коммерчески (Horizon Discovery кат. C669) и клетки культивированы в среде для выращивания IMDM, состоящей из среды Дульбекко, модифицированной Исков (Thermofisher кат. 12440053) с добавлением 10% (об./об.) эмбриональной бычей сыворотки (Thermofisher кат. A3840001) и 1x пенициллин-стрептомицина (Thermofisher кат. 15140122). После размораживания клетки eHap1 культивировали в течение 48 часов при 37°C и высевали за 24 часа до обработки LNP при плотности 6×10^5 клеток/лунку в 6-луночные планшеты, которые инкубировали при 37°C до обработки.

Пример 18.2. Редактирование eHap1

Нацеленную на B2M онРНК G015991 и мРНК, кодирующие Cas9 (SEQ ID NO: 11), BC22n (SEQ ID NO: 2), UGI (SEQ ID NO: 26) или BE4MAX (SEQ ID NO: 32), готовили в виде отдельных видов РНК в LNP, как описано в примере 1. LNP добавляли к Т-клеткам в различных комбинациях при следующих концентрациях общей РНК: 0,104 мкг/мл редактора мРНК; 0,55 мкг/мл мРНК UGI; 0,4175 мкг/мл онРНК. Различные комбинации LNP (**Таблица 46**) были предварительно смешаны в среде для выращивания IMDM с добавлением 10 мкг/мл рекомбинантного ApoE3 человека (Peprotech Cat. 350-02) и инкубированы при 37°C в течение 15 минут. Культуральную среду клеток eHap1 удаляли и в каждую лунку добавляли по 3 мл смеси LNP. Необработанные контроли получали 3 мл питательной среды IMDM с добавлением 10 мкг/мл ApoE3 без LNP. Клетки инкубировали в течение 24 часов при 37 °C, среду удаляли и заменяли ростовой средой IMDM.

Через три и пять дней после обработки клетки eHap1 отделяли, повторно высевали с меньшей плотностью и возвращали в инкубатор при 37 °C. Через 5 дней фракцию клеток

окрашивали антителами к B2M (BioLegend, кат. № 316304) для оценки потери экспрессии B2M с помощью проточной цитометрии. Эти клетки инкубировали в течение 30 минут при 4°C с антителами к B2M, разведенными 1:200 в буфере для окрашивания клеток (BioLegend®, кат. № 420201). Затем клетки промывали, обрабатывали на проточном цитометре Cytoflex (Beckman Coulter) и анализировали с использованием пакета программного обеспечения FlowJo. Клетки eHap1 были отобраны на основе размера, формы и экспрессии B2M. В **Таблице 46** и на **Фиг. 30** показаны уровни экспрессии белка B2M в отредактированных клетках eHap1.

Таблица 46 - Средний процент B2M-негативных клеток eHap1 после редактирования в B2M различными комбинациями мРНК.

		% B2M KO	
онРНК	**мРНК (ы)**	**Среднее**	**SD**
Отсутствует	Отсутствует	0,30	0,00
G015991	Cas9	71,93	1,93
G015991	Cas9, UGI	75,20	0,46
G015991	BC22n	74,87	0,67
G015991	BC22n, UGI	91,63	1,39
G015991	BE4MAX	44,00	2,54
G015991	BE4MAX, UGI	55,70	1,66

Через семь дней после обработки клетки eHap1 отделяли, повторности из каждой группы обработки объединяли и полученную клеточную суспензию центрифугировали. Небольшую фракцию клеток из каждого пула собирали для объемного секвенирования NGS, как описано в примере 1. В **Таблице 47** и на **Фиг. 31** показаны уровни редактирования B2M в этих образцах. Оставшиеся клетки eHap1 смешивали с антителами к B2M (BioLegend, кат. № 316304), разводили в соотношении 1:200 (об./об.) в буфере для окрашивания клеток (BioLegend®, кат. № 420201) и инкубировали в течение 30 мин при 4 °C. Затем клетки промывали и обрабатывали в приборе для сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) MA900 (Sony Biotechnology). Отдельные клетки, отрицательные в отношении экспрессии B2M, индивидуально высевали в 96-луночные планшеты. Вместо необработанных контролей высевали отдельные клетки с положительным сигналом экспрессии B2M. Отдельные клетки инкубировали в течение 10 дней при 37 °C, чтобы обеспечить создание и размножение одноклеточных клонов.

Таблица 47 - Результаты редактирования B2M (секвенирование NGS) клеток eHap1 после обработки различными комбинациями мРНК и онРНК B2M G015991 (Инделы=вставки или делеции).

		Секвенирование нового поколения		
онРНК	**мРНК**	**% C в T**	**% C в A/G**	**% инделов**
Отсутствует	Отсутствует	0,19	0,24	0,27

G015991	Cas9	0,18	0,35	89,90
G015991	Cas9, UGI	0,22	0,23	93,71
G015991	BC22n	12,78	40,92	35,39
G015991	BC22n, UGI	93,08	0,55	1,24
G015991	BE4MAX	25,51	15,65	16,17
G015991	BE4MAX, UGI	63,57	0,28	0,75

Пример 18.3 Клональное размножение, извлечение геномной ДНК и секвенирование всего генома

После 10 дней культивирования клоны визуально исследовали под инвертированным флуоресцентным микроскопом. Двенадцать клонов из каждой лечебной группы переносили в 6-луночные планшеты для дальнейшего размножения. Небольшую фракцию клеток из каждого клона собирали для секвенирования NGS, как описано в примере 1, в то время как оставшиеся клетки высевали на 6 чашек и культивировали при 37°C до достижения слияния. Основываясь на результатах их целевого редактирования, 5 клонов на группу были отобраны для секвенирования всего генома. Клетки из всех клональных популяций, в дополнение к одному неклональному образцу клеток eHap1, лизировали и выделяли их геномную ДНК с использованием набора DNeasy Blood & Tissue (Qiagen кат. 69504) в соответствии с протоколом производителя. Образцы ДНК были преобразованы в библиотеки секвенирования всего генома с использованием набора KAPA HyperPlus (Roche, кат. 07962410001) в соответствии с инструкциями производителя. Полученные 36 библиотек секвенировали на платформе Illumina NovaSeq 6000 с использованием набора реагентов S4 v1.5 (Illumina, кат. 20028312).

Пример 18,4 Обработка данных для анализа однонуклеотидных вариантов (SNV)

Чтения из каждого образца сначала были сопоставлены со сборкой генома человека hg38 с помощью bwa (v0.7.17) (Li, 2013; Li and Durbin, 2010). Выравнивание последовательно обрабатывалось с помощью модулей samtools (v1.11) fixmate, sort и markdup (Kumaran et al., 2019; Li et al., 2009). Вариации были вызваны из обработанных выравниваний с использованием DeepVariant (v1.0.0) (Poplin et al., 2018). Затем варианты из каждой выборки были объединены с помощью GLnexus (v1.3.1) (Lin et al., 2018; Yun et al., 2021). Варианты, которые встречались в неклональном образце клеток eHap1, исключали из всех клональных образцов. Варианты с глубиной чтения ниже 10 или показателем качества генотипа ниже 15 также игнорировались. Относительные частоты C в T рассчитывали путем деления общего количества вариантов C в T на общее количество SNV для каждого образца. Группы обработки сравнивали с использованием непарных t-тестов, а статистическую значимость определяли с использованием метода Холма-Сидака с альфа 0,05, предполагая постоянное стандартное отклонение.

По сравнению с необработанными контролями, клетки eHap1, обработанные мРНК Cas9, BC22n или BE4MAX, в отсутствие или в присутствии мРНК UGI не показали

статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения частоты переходов C в T в геноме, демонстрируя отсутствие обнаруживаемых гомологически независимых событий дезаминирования цитозина в этих образцах (**Таблица 48** и **Фиг. 32**).

Таблица 48. Процент переходов C в T среди всех однонуклеотидных вариантов (SNV) в клонально размноженных клетках eHap1 после редактирования в B2M с использованием различных комбинаций мРНК (Н/Д=нет данных).

		% SNV C в T			
онРНК	**мРНК (ы)**	**Среднее**	**SD**	**p-значение (против. Группы 1)**	**Значимый? (p<0,05?)**
Отсутствует	Отсутствует	12,52	0,43	Н/Д	Н/Д
G015991	Cas9	12,16	0,09	0,105	отсутствует
G015991	Cas9, UGI	12,04	0,42	0,112	отсутствует
G015991	BC22n	12,44	0,53	0,820	отсутствует
G015991	BC22n, UGI	12,08	0,84	0,336	отсутствует
G015991	BE4MAX	12,19	0,48	0,284	отсутствует
G015991	BE4MAX, UGI	12,59	0,48	0,789	отсутствует

Пример 19. Одновременное четырехкратное редактирование с помощью BC22n или Cas9 в T-клетках после доставки с помощью электропорации или LNP

[0028] Чтобы оценить количество структурных геномных изменений, связанных с условиями доставки и редактированием с помощью Cas9 или редактора оснований, T-клетки, обработанные электропорацией для доставки RNP или липидных наночастиц (LNP) для доставки четырех направляющих и либо Cas9, либо BC22n, анализировали на жизнеспособность клеток, ДНК двухцепочечные разрывы, редактирование, экспрессия поверхностных белков и хромосомная структура.

Пример 19.1 Подготовка T-клеток

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/ЭДТА CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. T-клетки выделяли посредством негативной селекции с использованием набора EasySep™ Human T Cell Isolation Kit. (Stemcell кат. № 17951). Аликвоты T-клеток распределяли по флаконам и криоконсервировали в составе Cryostor® CS10 в соотношении 1:1 (StemCell Technologies кат. № 07930) и Plasmalyte A (Baxter кат. № 2B2522X) для дальнейшего использования.

После размораживания T-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для роста T-клеток (TCGM), состоящую из CTS OpTimizer T Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки AB человека (GeminiBio, кат. 100-512), 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл

рекомбинантного интерлейкина- 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки активировали TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec) в этой среде в течение 72 часов, после чего их промывали и высевали в четырех экземплярах для редактирования либо с помощью электропорации, либо с помощью липидных наночастиц.

Пример 19.2. Редактирование единичной нРНК и 4 нРНК Т-клеток липидными наночастицами

LNP были приготовлены, как и в примере 1, с грузом одного вида РНК. Груз был выбран из мРНК, кодирующей BC22n, мРНК, кодирующей Cas9, мРНК, кодирующей UGI, онРНК G015995, нацеленной на B2M, онРНК G016017, нацеленной на TRAC, онРНК G016200, нацеленной на TRBC, или онРНК G016086, нацеленной на CIITA. Каждую LNP инкубировали в среде на основе OpTmizer с цитокинами, как описано выше, с добавлением 20 мкг/мл рекомбинантного ApoE3 человека (Peprotech, Cat. 350-02) в течение 15 минут при 37°C. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки промывали и суспендировали в среде OpTmizer с цитокинами без сыворотки человека. В условиях редактирования одной онРНК предварительно инкубированную смесь LNP добавляли в каждую лунку со 100 000 клеток, чтобы получить конечную концентрацию 2,3 мкг/мл редактирующей мРНК (BC22n или Cas9), 1,1 мкг/мл UGI и 4,6 мкг/мкл G016017. Для четырехплексного редактирования онРНК смесь LNP добавляли в каждую лунку со 100 000 клеток, чтобы получить конечную концентрацию 2,3 мкг/мл редактора мРНК (BC22n или Cas9), 1,1 мкг/мл UGI, 1,15 мкг/мкл G015995, 1,15 мкг/мкл G016017, 1,15 мкг/мкл G016200 и 1,15 мкг/мкл G016086. Также была включена контрольная группа, включающая неотредактированные Т-клетки (без LNP). Через 16 часов после доставки подмножество клеток использовали для измерения жизнеспособности клеток, а другое подмножество клеток обрабатывали для визуализации очагов γH2AX. Остальные Т-клетки продолжали размножаться в культуре. Среду меняли через 5 дней и 8 дней после активации, а на одиннадцатый день после активации клетки собирали для анализа с помощью NGS, проточной цитометрии и UnIT. NGS выполняли, как в Примере 1.

Пример 19.3. Редактирование единичной нРНК и 4 нРНК Т-клеток с электропорацией мРНК

Электропорацию проводили через 72 часа после активации. онРНК G015995 (SEQ ID NO: 182), нацеленная на B2M, онРНК G016017 (SEQ ID NO: 184), нацеленная на TRAC, онРНК G016200 (SEQ ID NO: 801), нацеленная на TRBC, и онРНК G016086 (SEQ ID NO: 586) были денатурированы в течение 2 минут. при 95°C перед охлаждением при комнатной температуре в течение 10 минут. Т центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для условий редактирования одной онРНК 1×10^5 Т-клеток смешивали с 40 нг/мкл редактора мРНК (BC22n или Cas9), 10 нг/мкл мРНК UGI и 80 пмоль онРНК в конечном объеме 20 мкл P3 буфера для электропорации. В условиях редактирования четырех комплексов онРНК 1×10^5 Т-клеток смешивали с 40 нг/мкл редактора мРНК (BC22n или Cas9), 10

нг/мкл мРНК UGI и 20 пмоль четырех отдельных онРНК в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь в четырех повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки выдерживали в 80 мкл среды на основе OpTmizer с цитокинами перед переносом в новый плоскодонный 96-луночный планшет. Также была включена контрольная группа, включающая неотредактированные Т-клетки (без EP). Через 16 часов после доставки подмножество клеток использовали для измерения жизнеспособности клеток, а другое подмножество клеток обрабатывали для визуализации очагов γH2AX.

Пример 19.4. Относительная жизнеспособность с помощью Cell Titer Glo

Через шестнадцать часов после электропорации или доставки липидных наночастиц 20 мкл контрольных или отредактированных клеток удаляли из исходного планшета и добавляли в новый плоскодонный 96-луночный планшет с черными стенками (Corning кат. 3904). Добавляли CellTiter-Glo® 2.0 (Promega кат. G9241), и образцы обрабатывали в соответствии с протоколом производителя. Относительные единицы люминесценции (RLU) считывали с помощью планшетного ридера CLARIstar plus (BMG Labtech) с коэффициентом усиления 3600. Относительную жизнеспособность, как показано в **Таблице 49** и на **Фиг. 33**, рассчитывали путем деления RLU всех образцов на среднее RLU необработанного контроля. Все условия электропорации имели более чем 5-кратное падение жизнеспособности по сравнению с необработанными контрольными уровнями, тогда как обработка LNP, даже при одновременном редактировании 4 направляющих, сохраняла жизнеспособность клеток на уровне, близком к необработанным контрольным образцам.

Таблица 49 - Относительная жизнеспособность клеток через 16 часов после обработки при различных условиях редактирования и доставки

		EP		**LNP**	
Редактор	**Направляющая(ие)**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
Без редактора	Без направляющей	100,00	2,52	100,00	5,90
Без редактора	G016017	13,88	1,05	89,48	1,77
Cas9	G016017	13,25	1,18	96,43	9,82
BC22n	G016017	14,78	1,37	91,20	4,67
Cas9	4 направляющих	13,45	0,65	98,30	4,80
BC22n	4 направляющих	14,38	1,49	103,40	2,75

Пример 19.5. Окрашивание, визуализация и количественная оценка очагов γH2AX

Через 16 часов после электропорации или доставки липидных наночастиц Т-клетки

подвергали цитоспрядению на предметное стекло с использованием Cytospin 4 (Thermo Fisher). После 5-минутной предварительной экстракции в PBS/0,5% Trion X-100 на льду клетки фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 10 мин. Затем клетки несколько раз промывали в PBS и блокировали в PBS/0,1% TX-100/1% BSA в течение 30 мин. Первичное антитело (мышиное антифосфо-гистон H2A.X (Ser139) (Millipore кат. 05-636) инкубировали в блокирующем буфере при 4°C в течение ночи. После трехкратной промывки в PBS/0,05% Tween-20 вторичное антитело (козьи антимышиные IgG Alexa 568 (Thermo Fisher Cat. A31556) инкубировали в блокирующем буфере при комнатной температуре в течение 30 мин. Клетки промывали в PBS/0,05% Tween-20 и ядра контрастно окрашивали Hoechst 33342. Изображения были созданы с помощью конфокальной визуализации с помощью Leica SP8. Анализ изображений выполняли с помощью пользовательского протокола в модуле Spot Detector программного обеспечения для анализа клеток Thermo Scientific HCS Studio. В **таблице 50** и на **Фиг. 34** показана общая интенсивность пятна γH2AX на ядро после обработки в указанных условиях редактирования и доставки. EP Cas9 с 4 образцами направляющих показал значительное увеличение фокусов gH2AX на ядро по сравнению с образцами направляющих LNP Cas9-4.

Таблица 50 - Средняя общая интенсивность пятна γH2AX на ядро после обработки с различными условиями редактирования и доставки

	Без редактора			**Cas9, 4 редактора**			**BC22n, 4 редактора**		
Доставка	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**
Необработанные	134,33	95,78	5						
EP				21386,62	4336,69	3	Не проводилось		
LNP				2550,88	562,77	3	1770,11	291,97	5

Пример 19,6 Проточная цитометрия и NGS-секвенирование.

На 8-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии белков B2M, CD3 и HLA II-DR, DP, DQ, как описано в **Примере 6**, с использованием антител, нацеленных на B2M-APC/Fire™ 750 (BioLegend® кат. № 316314), CD3-BV605 (BioLegend® кат. № 316314) и HLA II-DR, DP, DQ-PE (BioLegend® кат. № 361716). Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу, как описано в **Примере 1**. В **таблице 51** и на **Фиг. 35** показано процентное редактирование интересующих локусов после обработки LNP. В условиях, когда 4 направляющих были доставлены LNP, процент редактирования выше в каждом локусе с BC22n, чем с Cas9. В **таблице 52** и на **Фиг. 36** показана экспрессия представляющего интерес поверхностного белка после обработки LNP. Редактирование с помощью BC22n привело к большему проценту тройных нокаутных клеток, чем редактирование с помощью Cas9.

Таблица 51 - **Среднее процентное** редактирование после обработки по установленным схемам редактирования при доставке LNP**.**

Редактор	**Направляющая(ие)**	**Локус считывания**	**% C-в-T**			**% C-в-A/G**			**% инделей**		
			Среднее	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**
Без редактора	Без направляющей	B2M	0,20	0,00	2	0,41	0,01	2	0,13	0,01	2
		TRAC	0,05	0,07	2	0,53	0,01	2	0,09	0,01	2
		TRBC1	0,25	0,07	2	0,86	0,09	2	0,24	0,02	2
		TRBC2	0,30	0,14	2	0,85	0,04	2	0,27	0,01	2
		CIITA	0,15	0,07	2	0,26	0,03	2	0,06	0,00	2
Cas9	G016017	TRAC	0,00	0,00	2	0,05	0,00	2	96,59	0,52	2
	4 направляющих	B2M	0,30	0,14	2	0,37	0,21	2	83,61	2,72	2
		TRAC	0,00	0,00	2	0,06	0,04	2	89,45	0,25	2
		TRBC1	0,00	0,00	2	0,35	0,01	2	75,98	2,09	2
		TRBC2	0,00	0,00	2	0,38	0,03	2	78,07	1,51	2
		CIITA	0,20	0,14	2	0,38	0,04	2	55,23	0,92	2
BC22n	G016017	TRAC	93,90	0,57	2	2,29	0,29	2	2,34	0,08	2
	4 направляющих	B2M	95,65	0,07	2	1,42	0,23	2	1,07	0,16	2
		TRAC	95,00	0,57	2	1,65	0,07	2	1,44	0,43	2
		TRBC1	92,40	0,00	2	1,55	0,18	2	1,91	0,10	2
		TRBC2	92,50	0,00	2	1,62	0,02	2	1,87	0,33	2
		CIITA	91,35	0,35	2	0,93	0,04	2	0,64	0,04	2

Таблица 52 - Средний процент клеток, экспрессирующих поверхностный белок после обработки указанными схемами редактирования посредством доставки LNP.

Редактор	**Направляющая**	**Поверхностный белок**	**Среднее**	**SD**	**N**
Без редактора	Без направляющей	CD3-	2,30	2,12	2
		B2M-	4,00	2,26	2
		HLA DP DQ DR-	60,40	1,70	2
Cas9	G016017	CD3-	97,05	0,16	2
	4 направляющих	B2M-	77,90	4,67	2
		CD3-	94,54	1,34	2
		HLA DP DQ DR-	70,10	4,81	2
		CD3- B2M- HLA DP DQ DR-	61,58	5,42	2
BC22n	G016017	CD3-	96,20	0,13	2

	4 направляющих	B2M-	97,35	0,37	2
		CD3-	97,34	0,08	2
		HLA DP DQ DR-	93,46	0,89	2
		CD3- B2M- HLA DP DQ DR-	90,63	0,89	2

Пример 19.7. Измерение структурных вариаций и транслокаций с помощью UnIT

На 8-й день после редактирования подмножество Т-клеток из необработанных образцов направляющих LNP-Cas9-4 и направляющих LNP-BC22n-4 собирали, центрифугировали и ресуспендировали в 100 мкл PBS. нДНК выделяли из клеток с использованием набора DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen кат. 69504). К этим образцам нДНК применяли анализ структурных вариантов UnIT. Высокомолекулярная геномная ДНК одновременно фрагментируется и маркируется последовательностью («помечается») с помощью транспозазы Tn5 и адаптера с частичной последовательностью Illumina P5 и уникальным молекулярным идентификатором (UMI) длиной 12 bp Две последовательные ПЦР с использованием праймера для P5 и праймеров, специфичных для генов (GSP), вложенных пополам, сообщающих Illumina последовательность P7 для создания двух совместимых с Illumina библиотек NGS на образец. Секвенирование в обоих направлениях целевого участка разреза CRISPR/Cas9 с помощью двух библиотек позволяет сделать вывод и количественно оценить структурные варианты результатов репарации ДНК после редактирования генома. Если два фрагмента были выровнены по разным хромосомам, SV классифицировали как «межхромосомную транслокацию». Результаты структурной изменчивости показывают, что межхромосомные транслокации снижаются до фонового уровня, когда мультиплексное редактирование проводится с помощью BC22n, тогда как мультиплексное редактирование Cas9 приводит к значительному увеличению структурной изменчивости, как показано в **таблице 53** и на **Фиг. 37**.

Таблица 53 - Средний процент межхромосомных транслокаций среди общего количества уникальных идентификаторов молекул после обработки указанными схемами редактирования посредством доставки LNP.

Редактирование	**Локус**	**Среднее**	**SD**	**N**
Необработанные	B2M	0,16	0,09	2
	TRAC	0,21	0,13	2
	CIITA	0,10	0,04	2
Cas9, 4 редактора	B2M	2,71	0,52	2
	TRAC	1,55	0,24	2
	CIITA	0,92	0,37	2
BC22n, 4 редактора	B2M	0,14	0,06	2
	TRAC	0,21	0,08	2

Редактирование	Локус	Среднее	SD	N
	CIITA	0,14	0,08	2

Пример 20 - Скрининг направляющей РНК CD38 в Т-клетках с помощью Cas9 и BC22n

Пример 20.1 Подготовка Т-клеток

Т-клетки редактировали в локусе CD38 с помощью мРНК либо Cas9, либо BC22n и UGI для оценки результатов редактирования и соответствующей потери экспрессии CD38.

Аферез здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/EDTA CliniMACS (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) на устройстве LOVO. Т-клетки выделяли с помощью положительной селекции с использованием магнитных гранул с CD4 и CD8 (Miltenyi Biotec кат. № 130-030-401/130-030-801) с использованием одноразовых наборов CliniMACS Plus и CliniMACS LS. Аликвоты Т-клеток распределяли по флаконам и криоконсервировали в составе Cryostor CS10 в соотношении Cryostor (StemCell Technologies кат. № 07930) для дальнейшего использования. После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для размножения Т-клеток X-VIVO 15, состоящую из X-VIVO 15 (Lonza, кат. № BE02-06Q), содержащую 5% (об./об.) эмбриональной бычьей сыворотки (ThermoFisher, кат. № A3160902), 50 мкМ (1X) 2-меркаптотанола (ThermoFisher, кат. № 31350010), 1% пенициллин-стрептомицина (ThermoFisher, кат. № 15140122), 1 M N-ацетилL-цистина (Fisher, кат. № ICN19460325), разведенного в фосфатно-солевом буфере (PBS) и нормализованного до pH 7, с добавлением 100 ед./мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-7 (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-15 (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки активировали с помощью TransAct™ (разведение 1:100, Miltenyi Biotec, кат. № 130-111-160). Клетки размножали в течение 72 часов при 37°C перед электропорацией мРНК.

Пример 20.2. Редактирование Т-клеток с помощью электропорации РНК

Растворы, содержащие мРНК, кодирующую белок Cas9, BC22n или UGI, готовили в стерильной воде. 50 мкМ CD38, нацеленные на онРНК, удаляли из их планшетов для хранения и денатурировали в течение 2 минут при 95°C и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Через семьдесят два часа после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Информационную РНК готовили, как описано в примере 1. Для каждой лунки для электропорации 1×10^5 Т-клеток смешивали с 200 нг мРНК Cas9 или BC22n, 200 нг мРНК UGI и 20 пмоль онРНК, как описано в таблице 54 в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь в двух повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл среды X-VIVO без цитокинов в течение 15 минут, а затем переносили в новый плоскодонный 96-луночный планшет, содержащий дополнительные

90 мкл среды X-VIVO с добавлением 2X цитокинов. Полученные планшеты инкубировали при 37 ℃ в течение 10 дней. Для стимуляции размножения Т-клетки разделяли в соотношении 1:4 и 1:3 на 3 и 6 день после электропорации, соответственно, с использованием свежей среды X-VIVO 15 с цитокинами 1X. На 9-й день после электропорации клетки разделяли 1:2 на 2 планшета с U-образным дном и один планшет собирали для секвенирования NGS, а другой планшет использовали для проточной цитометрии на 10-й день.

Пример 20.3. Проточная цитометрия и NGS-секвенирование

На 10-й день после редактирования Т-клетки фенотипировали с помощью проточной цитометрии для определения экспрессии рецептора CD38. Вкратце, Т-клетки инкубировали в течение 30 минут при 4°C со смесью антител к CD3 (BioLegend, кат. № 317340), CD4 (BioLegend, кат. № 300537), CD8 (BioLegend, кат. № 344706) разведенных 1:200 и CD38 (BioLegend, кат. № 303546), разведенных 1:100 в буфере для окрашивания клеток (BioLegend, кат. № 420201). Затем клетки промывали и окрашивали антителом для определения жизнеспособных клеток DAPI (BioLegend, кат. № 422801), разведенным в соотношении 1:10000 в буфере для окрашивания клеток. Затем клетки обрабатывали на проточном цитометре Cytoflex (Beckman Coulter) и анализировали с использованием пакета программного обеспечения FlowJo. Т-клетки были отобраны на основе размера, формы, жизнеспособности и экспрессии CD38.

На 9-й день образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему анализу NGS, как описано в примере 1. В **таблице 54** показаны результаты редактирования гена CD38 и положительные результаты CD38 для клеток, отредактированных с помощью BC22n или Cas9.

Таблица 54 - Процент редактирования и процент CD38-положительных клеток после редактирования CD38 с помощью редактора оснований Cas9 или BC22n

ID направляющей	% инделей Cas9			% CD38+ Cas9			%C в T BC22n			% CD38+ BC22		
	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N
G019761	94,82	0,97	2	22,35	0,49	2	87,21	1,57	2	56,45	2,05	2
G019762	98,19	0,63	2	15,45	1,06	2	85,04	0,42	2	58,55	0,07	2
G019763	91,42	1,77	2	8,17	2,38	2	87,01	0,51	2	2,53	0,21	2
G019764	87,78	1,04	2	11,80	0,71	2	87,00	2,33	2	41,40	2,12	2
G019765	96,43	0,40	2	13,15	2,33	2	81,51	5,02	2	60,40	1,27	2
G019766	97,61	0,06	2	5,31	1,15	2	80,51	2,67	2	61,80	0,85	2
G019767	97,54	0,08	2	17,45	0,21	2	81,92	0,46	2	62,55	3,46	2
G019768	96,65	0,96	2	2,19	1,06	2	89,45	0,78	2	2,49	1,18	2
G019769	95,63	2,44	2	2,58	0,35	2	69,93	5,38	2	14,40	4,81	2

G019770	97,74	1,26	2	1,15	0,59	2	85,06	5,81	2	38,80	3,54	2
G019771	96,90	0,54	2	1,18	0,18	2	87,34	0,16	2	1,39	0,26	2
G019772	96,38	0,05	2	14,50	1,98	2	88,86	0,71	2	70,25	1,63	2
G019773	95,38	2,21	2	6,70	0,57	2	79,83	0,15	2	64,15	4,45	2
G019774	97,12	0,07	2	14,55	0,92	2	71,14	2,52	2	68,60	2,83	2
G019775	95,33	3,04	2	16,75	1,63	2	92,02	0,11	2	74,90	0,28	2
G019776	98,87	0,45	2	1,95	1,04	2	84,25	0,57	2	11,45	1,63	2
G019777	97,87	0,54	2	14,00	1,27	2	86,76	1,32	2	71,75	2,62	2
G019778	95,81	1,24	2	13,75	1,48	2	86,96	1,81	2	62,30	2,26	2
G019779	97,78	0,26	2	10,87	2,17	2	88,77	0,53	2	74,35	0,07	2
G019780	95,75	1,84	2	14,00	2,55	2	89,81	0,30	2	69,05	3,18	2
G019781	93,81	2,35	2	15,90	0,85	2	86,84	4,62	2	68,30	0,71	2
G019782	93,10	4,65	2	10,21	2,82	2	82,19	1,92	2	63,15	0,49	2
G019783	97,88	0,30	2	2,58	0,40	2	77,26	4,30	2	64,10	0,14	2
G019784	97,61	0,86	2	16,80	2,69	2	76,82	0,81	2	69,00	0,71	2
G019785	98,30	0,27	2	1,58	0,66	2	80,95	1,14	2	33,90	5,80	2
G019786	86,22	3,34	2	28,10	4,67	2	88,42	2,78	2	72,35	5,02	2
G019787	98,76	0,45	2	2,06	0,86	2	80,23	2,14	2	1,89	0,83	2
G019788	96,34	1,98	2	11,05	0,92	2	90,88	0,06	2	1,88	0,21	2
G019789	97,68	1,33	2	15,80	1,27	2	67,12	н. п.	1	52,85	1,34	2
G019790	94,58	1,87	2	12,15	0,07	2	89,81	0,22	2	77,10	2,69	2
G019791	97,79	0,90	2	3,25	0,86	2	79,56	3,97	2	9,51	0,62	2
G019792	96,99	0,13	2	9,19	0,11	2	85,20	4,14	2	64,65	0,35	2
G019793	96,13	0,29	2	19,95	2,33	2	85,55	2,40	2	71,40	2,69	2
G019794	98,30	0,28	2	12,75	0,07	2	76,28	0,67	2	31,40	0,85	2
G019795	97,56	0,59	2	2,52	0,56	2	91,40	2,37	2	1,22	0,34	2
G019796	97,70	1,27	2	7,60	2,87	2	92,29	0,28	2	6,52	0,16	2
G019797	97,04	0,26	2	9,80	2,26	2	87,45	0,46	2	3,07	0,84	2
G019798	97,56	1,17	2	4,92	0,93	2	89,68	0,89	2	59,05	1,34	2
G019799	97,65	0,22	2	8,83	1,46	2	87,59	0,90	2	66,85	0,49	2
G019800	76,71	3,24	2	25,45	4,88	2	74,46	2,84	2	16,00	3,54	2
G019801	92,76	3,74	2	6,10	2,28	2	82,69	0,52	2	33,65	4,03	2
G019802	64,21	7,62	2	33,70	5,52	2	69,14	0,45	2	73,00	0,42	2
G019803	50,46	6,67	2	43,50	5,23	2	45,01	1,82	2	55,40	1,98	2

G019804	89,70	3,71	2	7,05	3,23	2	21,88	0,42	2	67,25	2,76	2
G019805	52,39	2,21	2	40,30	0,14	2	78,69	4,52	2	9,15	1,77	2
G019806	93,47	0,40	2	4,64	0,82	2	72,68	1,54	2	21,30	4,95	2
G019807	86,45	2,17	2	12,70	1,84	2	63,32	3,90	2	65,85	0,21	2
G019808	97,15	0,70	2	2,23	1,37	2	32,87	6,70	2	64,10	1,84	2
G019809	41,04	6,38	2	56,35	4,31	2	68,30	3,73	2	27,50	5,94	2
G019810	46,14	4,29	2	52,05	5,16	2	78,63	2,98	2	10,40	2,97	2
G019811	95,15	0,67	2	14,05	1,06	2	83,21	2,11	2	4,42	2,68	2
G019812	93,95	1,06	2	4,46	2,11	2	84,23	5,13	2	24,90	2,55	2
G019813	96,79	1,07	2	2,51	0,60	2	75,68	3,13	2	5,51	1,97	2
G019814	87,26	0,64	2	11,56	2,75	2	72,31	1,65	2	13,80	2,83	2
G019815	77,53	7,29	2	18,65	3,89	2	86,69	0,87	2	8,47	0,74	2
G019816	76,89	1,37	2	38,25	6,86	2	87,17	2,00	2	8,82	2,94	2
G019817	90,53	1,09	2	5,95	1,39	2	72,59	1,92	2	33,85	1,34	2
G019818	97,71	0,21	2	1,69	0,57	2	77,99	3,46	2	14,15	3,75	2
G019819	94,33	1,87	2	3,70	2,29	2	84,14	3,95	2	2,47	0,45	2
G019820	82,74	4,09	2	21,00	3,39	2	81,28	0,66	2	14,80	2,12	2
G019821	70,98	8,64	2	26,80	8,49	2	73,39	3,46	2	11,09	3,27	2
G019822	46,59	2,28	2	50,80	5,09	2	58,43	2,69	2	73,55	0,21	2
G019823	93,48	2,48	2	4,04	1,94	2	79,65	0,80	2	24,45	6,01	2
G019824	95,90	0,76	2	6,32	1,92	2	89,11	1,03	2	74,75	3,18	2
G019825	29,68	7,06	2	56,10	0,57	2	39,49	6,14	2	66,20	3,54	2
G019826	92,62	1,03	2	3,74	1,05	2	69,37	5,37	2	61,70	0,42	2
G019827	39,32	4,26	2	54,80	2,55	2	48,52	0,86	2	38,15	1,20	2
G019828	87,90	3,26	2	9,98	1,16	2	80,25	0,57	2	7,40	2,33	2
G019829	31,95	2,81	2	63,40	1,98	2	76,10	2,57	2	14,50	2,69	2
G019830	81,01	6,21	2	16,45	3,32	2	83,57	1,78	2	4,29	1,12	2
G019831	98,29	0,30	2	0,91	0,25	2	71,43	0,65	2	2,05	0,84	2
G019832	62,85	1,73	2	34,70	3,54	2	90,87	2,45	2	71,05	6,01	2
G019833	92,66	0,94	2	4,28	0,82	2	75,96	0,45	2	18,40	2,26	2
G019834	94,43	0,37	2	2,75	0,76	2	76,23	0,91	2	69,00	2,83	2
G019835	42,83	н. п.	1	49,95	5,73	2	51,27	8,38	2	43,95	6,72	2
G019836	Нет данных			46,05	5,02	2	31,44	6,72	2	75,10	0,00	2
G019837	43,86	6,82	2	49,85	5,44	2	63,03	1,17	2	51,50	1,70	2

G019838	75,85	0,40	2	24,25	0,64	2	74,87	1,14	2	19,05	2,62	2
G019839	97,44	н/д	1	1,82	0,21	2	69,11	4,60	2	40,55	2,05	2
G019840	59,58	4,30	2	37,90	0,85	2	47,06	4,04	2	73,05	1,06	2
G019841	96,14	н. п.	1	3,60	1,68	2	69,28	2,55	2	27,15	2,33	2
G019842	33,72	6,77	2	58,65	2,05	2	29,32	2,31	2	71,50	3,82	2
G019843	6,02	0,04	2	73,15	0,49	2	20,85	1,36	2	70,75	0,35	2
G019844	85,26	12,45	2	6,30	0,47	2	76,89	3,63	2	39,45	3,75	2
G019845	36,76	2,44	2	55,25	3,18	2	62,90	1,02	2	60,15	2,62	2
G019846	25,85	4,33	2	64,80	2,69	2	57,55	1,80	2	63,95	4,88	2
G019847	58,00	5,06	2	37,85	2,19	2	71,58	0,74	2	42,55	5,16	2
G019848	47,39	6,18	2	46,90	5,09	2	71,78	4,09	2	67,15	3,32	2

Отсутствие данных означает, что образец имел технический сбой во всех повторностях. н/д используется, когда была доступна только одна повторность и, следовательно, ее нельзя было использовать для расчета стандартного отклонения.

Пример 21. Редактирование оснований с помощью редактора оснований Nme2Cas9 и химически модифицированной онРНК в клетках HepG2

Конструкции редактора оснований, содержащие домен дезаминазы APOBEC3A, слитый с никазой Nme2Cas9 D16A, тестировали на эффективность преобразования оснований с различными конструкциями направляющих в клетках HepG2.

Клетки HepG2 конститутивно сверхэкспрессируют член семейства 10 носителей растворенных веществ 1 (SLC10A1) (HepG2-NTCP, Seeger et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2014 Dec; 3(12): e216) размораживали и ресуспендировали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS) (среда Y) с последующим центрифугированием. Супернатант удаляли, клетки ресуспендировали в среде Y и высевали с плотностью 25000 клеток на лунку в 96-луночный планшет с коллагеновым покрытием (Corning, кат. 354407) в 100 мкл среды Y.

мРНК редактора оснований Nme2Cas9 получали транскрипцией in vitro, по существу, как описано в примере 1, из плазмид, кодирующих SEQ ID NO: 304 (2XNLS N-концевой, 1xC-концевой NLS-редактор оснований Nme2Cas9), SEQ ID NO: 310 (2XNLS N-концевой, редактор оснований NLS Nme2Cas9) и SEQ ID NO: 301 (редактор оснований 1X C-term NLS Nme2Cas9). мРНК SpyCas9 и мРНК ингибитора урацилгликозилазы (UGI) (SEQ ID NO: 34) транскрибировали с плазмид с использованием того же метода.

Химически модифицированные онРНК NmeCas9, нацеленные на NTCP, с различными последовательностями PAM (G020927, G020928) или VEGF (G020073) и онРНК SpyCas9, нацеленные на NTCP (G020929), были синтезированы с использованием стандартных методов.

Протестированные онРНК NmeCas9, нацеленные на NTCP, включают

направляющую последовательность из 24 нуклеотидов (представленную N) и направляющий каркас, как показано ниже: mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU (SEQ ID NO: 522), где A, C, G, U и N представляют собой аденин, цитозин, гуанин, урацил и любой рибонуклеотид соответственно, если не указано иное. Символ m указывает на модификацию 2'O-метила, а * указывает на фосфоротиоатную связь между нуклеотидами. Немодифицированные и модифицированные версии направляющих представлены в Таблице 5C. Направляющую РНК, мРНК редактора и мРНК UGI смешивали в массовом соотношении 1:1:1 с предварительно смешанным реагентом для трансфекции, содержащим липид A, холестерин, DSPC и PEG2k-DMG в молярном соотношении 50:38:9:3 соответственно. Реагенты объединяли при молярном соотношении аминолипида к фосфату РНК (N:P) около 6,0. Смесь РНК-липид смешивали приблизительно 1:1 с 10% средой FBS и инкубировали в течение 10 минут. После инкубации клетки обрабатывали смесью РНК и липидов в 8-точечном 2-кратном серийном разведении, начиная с 400 нг общей РНК редактора на лунку.

Через 72 часа после обработки клетки лизировали для анализа NGS, как описано в Примере 1.

Доза-реакция эффективности редактирования на направляющую концентрацию была выполнена в трех повторностях. В **Таблице 55** показаны рассчитанные средние проценты редактирования [для каждой контрольной концентрации и рассчитанное значение EC50. Сайт-мишень в VEGFA склонен к образованию инделов из-за высокого содержания GC. Все мРНК редактора достигли одинакового максимального редактирования C в T. Были небольшие различия в EC50, где мРНК SEQ ID NO: 310 превзошла SEQ ID NO: 304 и SEQ ID NO: 301.

Таблица 55. Средние проценты редактирования в клетках HepG2-NTCP в локусе VEGFA (G020073) и редактор оснований Nme2Cas9

мРНК	Редактор оснований Nme (нг)	% C-в-T				% C-в-A/G			% инделов		
		Среднее	SD	n	EC50	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
SEQ ID No: 304	0	0,20	0,14	2	6,86	0,80	0,00	2	0,70	0,14	2
	6,25	36,05	1,63	2		2,30	0,28	2	14,25	0,21	2
	12,5	49,70	1,13	2		2,95	0,49	2	16,35	1,06	2
	25	57,60	0,42	2		2,75	0,07	2	17,45	0,21	2

	50	67,15	1,34	2		2,65	0,07	2	17,90	0,14	2
	100	70,50	0,99	2		2,65	0,07	2	18,80	0,28	2
	200	72,75	0,49	2		2,90	0,57	2	18,75	0,49	2
	400	72,00	0,14	2		3,10	0,14	2	20,40	0,99	2
SEQ ID No: 310	0	0,50	0,00	1	3,86	1,00	0,00	1	0,60	0,00	1
	6,25	49,60	3,25	2		2,10	0,14	2	14,05	0,21	2
	12,5	57,05	0,78	2		2,50	0,42	2	16,50	0,14	2
	25	66,95	0,49	2		2,40	0,00	2	16,25	0,21	2
	50	71,45	0,35	2		2,40	0,00	2	17,25	0,07	2
	100	71,60	0,85	2		2,55	0,35	2	17,90	0,14	2
	200	73,70	0,28	2		2,65	0,07	2	19,00	0,28	2
	400	73,80	0,14	2		3,05	0,35	2	18,70	0,42	2
SEQ ID No: 301	0	0,55	0,49	2	4,84	1,05	0,21	2	0,55	0,07	2
	6,25	45,55	0,21	2		2,60	0,28	2	17,15	0,64	2
	12,5	56,40	1,84	2		2,80	0,00	2	19,40	0,14	2
	25	64,95	1,06	2		3,15	0,35	2	19,40	1,70	2
	50	70,70	0,28	2		3,25	0,21	2	20,00	0,71	2
	100	72,20	2,83	2		2,75	0,21	2	19,80	1,56	2
	200	70,90	0,99	2		3,15	0,35	2	19,70	0,85	2
	400	71,80	0,14	2		3,45	0,21	2	20,95	0,35	2

Пример 22. Редактирование оснований с химически модифицированной онРНК при РМН

Конструкции редактора оснований, содержащие домен дезаминазы APOBEC3A, слитый с никазой Nme2Cas9, тестировали на эффективность преобразования оснований с различными конструкциями направляющих в первичных гепатоцитах мыши (РМН).

РМН (In Vitro ADMET Laboratories, кат. № MC148) размораживали и ресуспендировали в 50 мл криоконсервированной среды для восстановления гепатоцитов

(CHRM) (Invitrogen, CM7000) с последующим центрифугированием.Клетки ресуспендировали в среде для гепатоцитов с добавками для посева: добавки для посева среды Williams' E с содержанием FBS (Gibco, кат. A13450). Клетки осаждали центрифугированием, ресуспендировали в среде и высевали с плотностью 20 000 клеток/лунку на 96-луночные планшеты, покрытые коллагеном I Bio-coat (Corning № 354407).Посеянным клеткам давали осесть и прилипнуть в течение 4-6 часов в инкубаторе для тканевых культур при 37°C и 5% атмосферы CO2.После инкубации клетки проверяли на образование монослоя, однократно промывали и высевали со 100 мкл среды для поддержания гепатоцитов: среда E Williams (Gibco, кат. A12176-01) плюс пакет добавок (Gibco, кат. CM3000).

мРНК редактора оснований Nme2Cas9, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 310 и SEQ ID NO: 301; и мРНК ингибитора урацилгликозилазы (UGI) (SEQ ID NO: 34) получали, как описано в примере 1, и спаривали с серией химически модифицированных онРНК, нацеленных на мышиный TTR, и подвергали скринингу при однократной дозе 128 нг мРНК редактора оснований. Через 72 часа после обработки клетки лизировали для анализа NGS, как описано в примере 1. Среднее редактирование репрезентативных направляющих (соотношение типов редактирования) показано в таблице 56.

Таблица 56. Средние проценты редактирования в клетках PMH с использованием модифицированных нРНК, нацеленных на локус TTR, и редактора оснований Nme2Cas9. «н/д» означает, что стандартное отклонение неприменимо, если сообщается только об 1 повторе.

мРНК	Направляющая	% C-в-T			% C-в-A/G			% инделов		
		Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N
SEQ ID No: 304	G021237	69,00	5,94	2	3,65	1,63	2	9,00	3,39	2
	G021249	47,15	2,33	2	1,20	0,14	2	1,45	1,34	2
	G021321	7,25	0,92	2	0,25	0,21	2	91,25	0,92	2
SEQ ID No: 310	G021237	76,75	1,34	2	4,35	1,48	2	7,95	1,34	2
	G021249	54,05	4,17	2	1,20	0,28	2	1,60	0,42	2
	G021321	0,50	н/д	1	0,10	н/д	1	99,00	н/д	1
SEQ ID No: 301	G021237	73,55	5,44	2	5,15	2,47	2	12,50	1,70	2
	G021249	53,30	5,52	2	1,05	0,21	2	2,15	1,63	2
	G021321	7,05	1,20	2	0,55	0,21	2	90,40	2,97	2

Пример 23 Редактирование оснований in vivo с помощью нРНК

Эффективность редактирования модифицированных нРНК с различными мРНК тестировали с помощью конструкции редактора оснований Nme2Cas9 на мышиной модели.

Обычно LNP готовили, как описано в примере 1, с одним видом РНК в качестве груза. Используемые LNP были приготовлены с липидом A, холестерином, DSPC и PEG2k-DMG в молярном соотношении 50:38:9:3 соответственно. LNP были составлены с молярным соотношением липидного амина и РНК-фосфата (N:P) около 6. LNP готовили, как описано в примере 1, за исключением того, что каждый компонент, направляющую РНК или мРНК добавляли индивидуально в LNP, и перед введением LNP смешивали, как описано в Таблице 57. Для образцов редактора оснований Nme2Cas9 и Nme2Cas9 LNP смешивали в соотношении 2:1 по массе нРНК к грузу мРНК редактора. Для образцов редактора оснований SpyCas9, LNP смешивали в соотношении 1:2 по массе нРНК к грузу мРНК редактора. Дозу, как указано в таблице 57 и на Фиг. 38, рассчитывают на основе объединенной массы РНК нРНК и редактора мРНК. Образцы редактора оснований обрабатывали дополнительными 0,03 mpk мРНК UGI. Раствор для транспортировки и хранения (TSS), используемый в приготовлении LNP, дозировали в эксперименте в качестве отрицательного контроля, содержащего только носитель.

[0029] Протестированная нРНК NmeCas9 (G021844), включая линкеры, имеет следующий характер модификации: $(N)_{24}$ GUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmC(L1)mGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 519), где A, C, G, U и N представляют собой аденин, цитозин, гуанин, урацил и любой рибонуклеотид соответственно, если не указано иное. Символ m указывает на модификацию 2'O-метила, а * указывает на фосфоротиоатную связь между нуклеотидами. Немодифицированные и модифицированные версии направляющих представлены в 5C (Таблица последовательностей).

В каждом исследовании с участием мышей использовали самок мышей CD-1 в возрасте от 6 до 10 недель (n=5 на группу, за исключением контроля TSS, n=4). Составы вводили внутривенно посредством инъекции в хвостовую вену в соответствии с дозами, перечисленными в Таблице 57. Животных периодически наблюдали на предмет побочных эффектов в течение по меньшей мере 24 часов после введения дозы. Через шесть дней после лечения животных усыпляли путем пункции сердца под анестезией изофлураном; ткань печени собирали для дальнейшего анализа. Образцы печени массой от 5 до 15 мг собирали для выделения геномной ДНК и общей РНК. Геномную ДНК экстрагировали с использованием набора для выделения ДНК (ZymoResearch, D3010) и образцы анализировали с помощью секвенирования NGS, как описано в примере 1. Эффективность редактирования для LNP, содержащих указанные нРНК, показана в таблице 57 и проиллюстрирована на Фиг. 38.

Таблица 57 - Средний процент редактирования в печени мышей.

Образец	Доза (мг/кг)	% C-в-T			% C-в-A/G			% инделей		
		Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
TSS	0	0,00	0,00	4	0,10	0,00	4	0,08	0,05	4
SEQ ID NO: 340+ G021844 (Nme2Cas9+онРНК)	0,03	0,00	0,00	5	0,08	0,04	5	40,88	14,16	5
	0,1	0,00	0,00	5	0,02	0,04	5	66,02	5,01	5
SEQ ID NO: 310+SEQ ID NO: 34+G021844 (редактор оснований Nme2Cas9+UGI +онРНК)	0,03	25,60	5,28	5	3,50	0,76	5	11,14	2,18	5
	0,1	46,34	1,53	5	5,74	0,33	5	13,52	0,90	5
SEQ ID NO: 1+SEQ ID NO: 34+G000502 (SpyBC22n+UGI +онРНК)	0,03	9,28	2,82	5	0,94	0,54	5	7,34	1,61	5
	0,1	30,72	8,51	5	2,86	0,23	5	15,60	2,58	5

Пример 24 Скрининг редакторов оснований дезаминазы C в T

Слитые конструкции-кандидаты дезаминаза-Cas9 оценивали по эффективности преобразования C в T. Всю активность преобразования экспериментальной дезаминазы C в T сравнивали с конструкцией BC27, кодирующей BE3 (Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA, Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. Nature. 2016;533(7603):420-424.) В общей сложности 56 слитых конструкций дезаминаза-Cas9, как указано в таблице 58, оценивали в трех повторах относительно sg005883 в одном эксперименте. Конструкции были разработаны, а способы выполнены, как описано в примере 1A.

В таблице 59 и на Фиг. 39 показан процент от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин, для всех протестированных конструкций редактора оснований.

Таблица 58 - Дезаминазы, протестированные на скрининг активности редактора оснований

Идентификатор конструкции редактора оснований	UniProt домена дезаминазы	Название гена дезаминазы	Виды дезаминазы	Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO)
BC01	A0A0N4SVL6	Apobec1	M. musculus	960
BC02	A0A0N4SW85	Apobec1	M. musculus	961
BC03	A0QT11	cdd	M. smegmatis	962
BC04	Q3JJN0	cdd	B. pseudomallei	963
BC05	B2HDU6	cdd	M. marinum	964
BC06	Q81LT6	cdd2	B. anthracis	965
BC07	P9WPH3	cdd	M. tuberculosis	966
BC08	A0A0H3MRL9	cdd	M. leprae	967
BC09	P19079	cdd	B. subtilis	968
BC10	Q06549	CDD1	S. cerevisiae	969
BC11	Q81Y61	GBAA	B. anthracis	970
BC12	P56389	Cda Cdd	M. musculus	971
BC13	P32320	CDA	H. sapiens	972
BC14	Q12178	FCY1	S. cerevisiae	973
BC15	Q22922	cdd	C. elegans	974
BC16	Q20628	cdd	C. elegans	975
BC17	Q9NRW3	APOBEC3C	H. sapiens	976
BC18	A0A087WX48	Apobec3DE	H. sapiens	977
BC19	Q82Y41	NE0047	N. europaea	978
BC20	Q9GZX7	AICDA AID	H. sapiens	979
BC21	Q9WVE0	Aicda Aid	M. musculus	980
BC22	P31941	APOBEC3A	H. sapiens	40
BC23	Q6NTF7	APOBEC3H	H. sapiens	981
BC24	Q9Y235	APOBEC2	H. sapiens	982
BC25	Q9WV35	Apobec2	M. musculus	983
BC26	P51908	Apobec1	M. musculus	984
BC27	P38483	Apobec1	R. norvegicus	41
BC28	Q9TUI7	APOBEC1	M. domestica	985

BC29	P41238	APOBEC1	H. sapiens	986
BC30	P47855	APOBEC1	O. cuniculus	987
BC31	Q8TWU6	MK0935	M. kandleri	988
BC32	P0ABF6	cdd	E. coli	989
BC33	Q9KSM5	cdd	V. cholerae	990
BC34	Q3TI69	Apobec3	M. musculus	991
BC35	O65896	CDA1	A. thalia	992
BC36	Q7YR23	APOBEC3G	M. mulatta	993
BC37	Q8IUX4	APOBEC3F	H. sapiens	994
BC38	Q7YR25	APOBEC3G	C. aethiops	995
BC39	Q9UH17	APOBEC3B	H. sapiens	996
BC40	M1GSK9	APOBEC3G	M. mulatta	997
BC41	Q9HC16	APOBEC3G	H. sapiens	998
BC42	Q7YR24	APOBEC3G	P. troglodytes	999
BC43	Q96AK3	APOBEC3D	H. sapiens	1000
BC44	H3BJQ3	Apobec3	M. musculus	1001
BC45	H3BKE5	Apobec3	M. musculus	1002
BC46	E9QMH1	Apobec3	M. musculus	1003
BC47	Q99J72	Apobec3	M. musculus	1004
BC48	H3BJ44	Apobec3	M. musculus	1005
BC49	H3BJL0	Apobec3	M. musculus	1006
BC50	G3UW39	Cdadc1	M. musculus	1007
BC51	P25524	codA	E. coli	1008
BC52	Q19Q52	APOBEC3H	M. mulatta	1009
BC53	Q97MB6	CA_C0282	C. acetobutylicum	1010
BC54	A0A0E1CHI1	KPNJ1	K. pneumoniae	1011
BC55	P46087	NOP2	H. sapiens	1012
BC56	Q08J23	NSUN2	H. sapiens	1013

Таблица 59 Процент от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин для sg005883. (n=3)

Конструкция	**Среднее**	**SD**	**Конструкция**	**Среднее**	**SD**	**Конструкция**	**Среднее**	**SD**
1XNLS Cas9	0,0	0,1	BC18	6,0	1,0	BC38	26,8	1,5

3XNLS Cas9	0,0	0,0	BC19	2,3	0,3	BC39	50,0	7,4
BC01	1,5	0,3	BC20	17,9	3,5	BC40	31,9	3,3
BC02	1,3	0,6	BC21	27,8	5,3	BC41	35,0	9,1
BC03	1,4	0,5	BC22	46,0	7,7	BC42	49,0	6,9
BC04	1,2	0,5	BC23	2,5	0,7	BC43	9,8	2,3
BC05	1,9	0,2	BC24	1,7	0,2	BC44	12,8	4,8
BC06	1,0	0,4	BC25	1,5	0,5	BC45	22,7	5,2
BC07	1,7	0,3	BC26	42,1	1,5	BC46	14,6	6,0
BC08	1,8	0,3	BC27	40,8	5,2	BC47	14,8	4,6
BC09	1,8	0,5	BC28	42,9	5,0	BC48	31,5	4,2
BC10	2,2	0,8	BC29	20,3	1,0	BC49	13,0	4,3
BC11	1,8	0,4	BC30	23,7	5,2	BC50	1,7	0,3
BC12	2,0	0,5	BC31	1,9	0,2	BC51	1,1	0,2
BC13	1,0	0,2	BC32	1,9	0,4	BC52	8,0	0,5
BC14	2,1	0,6	BC33	2,2	0,6	BC53	1,1	0,2
BC15	0,9	0,2	BC34	2,5	0,7	BC54	1,7	0,5
BC16	1,6	0,3	BC35	1,4	0,5	BC55	2,5	0,9
BC17	10,7	1,5	BC36	53,2	5,1	BC56	1,7	0,6
BC18	6,0	1,0	BC37	14,7	3,2	GFP	0,2	0,1

Пример 25 Редактирование оснований конструкциями с различными линкерами при экспрессии плазмидой в клетках U-2OS

Набор из шестидесяти восьми аминокислотных линкеров, перечисленных в Таблице 60, охватывающих различную длину и гибкость, был закодирован в области между N-концевой цитозиндезаминазой и С-концевой Cas9-никазой экспрессионной плазмиды BC27, как указано в примере 1A. Выбранные конструкции редактора оснований, описанные в таблице 58, были переработаны с заменой линкера XTEN между доменом цитозиндезаминазы и доменом никазы Spy Cas9 на линкер из **таблицы 60**. Скрининг линкера BC27 проводили с использованием sg001373 с целевой последовательностью UCCCUGGCUGAGGAUCCCCA (SEQ ID NO: 157). Другие 10 скринингов линкерных доменов дезаминазы были проведены с использованием sg005883 с последовательностью-мишенью CCCCCCGCCGUGUUUGUGGG (SEQ ID NO: 159)

Таблица 60. Шестьдесят восемь аминокислотных линкеров протестированы при скрининге линкерной активности.

ID линкера	**Аминокислотная последовательность линкера**

L001 (контроль XTEN)	SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 46)
L002	GGS (SEQ ID NO: 211)
L003	GGGGS (SEQ ID NO: 212)
L004	EAAAK (SEQ ID NO: 213)
L005	SEGSA (SEQ ID NO: 214)
L006	SEGSAGTST (SEQ ID NO: 215)
L007	GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 216)
L008	GGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 217)
L009	EAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 218)
L010	EAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 219)
L011	SEGSAGTSTESEGSA (SEQ ID NO: 220)
L012	GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 221)
L013	GGGGSGGGGSEAAAK(SEQ ID NO: 222)
L014	GGGGSEAAAKGGGGS(SEQ ID NO: 223)
L015	GGGGSEAAAKEAAAK(SEQ ID NO: 49)
L016	EAAAKGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 50)
L017	EAAAKGGGGSEAAAK(SEQ ID NO: 224)
L018	EAAAKEAAAKGGGGS(SEQ ID NO: 225)
L019	EAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 51)
L020	SEGSAGTSTESEGSAGTSTE (SEQ ID NO: 226)
L021	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 52)
L022	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 227)
L023	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 228)
L024	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 53)
L025	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 54)
L026	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 229)
L027	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 230)
L028	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 231)
L029	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 232)
L030	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 233)
L031	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 234)

L032	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 235)
L033	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 236)
L034	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 237)
L035	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 238)
L036	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 56)
L037	SEGSAGTSTESEGSAGTSTESEGSA (SEQ ID NO: 239)
L038	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 240)
L039	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 241)
L040	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 242)
L041	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 243)
L042	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 244)
L043	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 245)
L044	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 246)
L045	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 247)
L046	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 248)
L047	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 249)
L048	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 250)
L049	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 251)
L050	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 252)
L051	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 57)
L052	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 253)
L053	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 254)
L054	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 255)
L055	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 256)
L056	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 257)
L057	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 258)
L058	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 259)
L059	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 260)
L060	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 261)
L061	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 262)
L062	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 58)
L063	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 59)
L064	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 263)

L065	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 264)
L066	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55)
L067	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK (SEQ ID NO: 265)
L068	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS (SEQ ID NO: 266)
L069	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 267)

Плазмида A с использованием каркаса pUC19 (номер доступа в GenBank® U47119) экспрессирует одиночную направляющую РНК S. pyogenes (онРНК) от промотора U6. Плазмида B, называемая pCI, экспрессирует конструкции редактора оснований из промотора CMV, которые состоят из потенциальной дезаминазы, слитой с S. pyogenes-D10A-Cas9 с помощью экспериментального линкера, который впоследствии слит с одной копией UGI и одной копией NLS SV40. Клетки U-2OS, растущие в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) в 96-луночных планшетах, трансфицировали с использованием Mirus TransIT-X2® со 100 нг каждой из плазмиды A и плазмиды B. 100 мкл свежей среды добавляли через 24 часа после первоначальной трансфекции. Еще через 48 часов среду удаляли и клетки лизировали раствором для выделения ДНК QuickExtract™ (Lucigen, кат. QE09050). В таблицах 61A и 61B указан процент от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин, для всех протестированных доменов дезаминазы, а репрезентативные данные показаны на Фиг. 40A-40K.

Таблица 61A. Процент от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (%C в T)

Линкер	BC18			BC22			BC27			BC28			BC29			BC30		
	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N
L001 (контроль XTEN)	2,07	0,90	3	50,50	2,36	3	13,47	2,42	3	43,15	8,56	2	9,70	3,97	3	12,50	2,94	3
L002	0,53	0,19	3	57,43	9,03	3	5,70	1,31	3	19,30	0,42	2	5,03	2,14	3	7,25	1,10	3
L003	1,10	0,57	3	54,37	12,74	3	6,87	2,15	3	6,80	2,12	2	4,20	1,51	3	3,30	0,87	3
L004	0,40	0,08	3	30,97	0,65	3	6,07	0,64	3	34,65	9,40	2	3,93	1,43	3	11,55	1,18	3
L005	0,93	0,54	3	29,30	2,41	3	8,07	1,1	3	17,	3,2	2	3,6	1,4	3	10,	2,1	3

								0		50	5		0	7		45	4	
L006	1,50	0,96	3	57,70	6,70	3	8,03	3,06	3	28,20	9,90	2	9,10	1,74	3	4,20	1,73	3
L007	1,00	0,54	3	57,10	4,87	3	5,40	1,40	3	23,50	0,42	2	7,23	2,31	3	11,05	2,36	3
L008	1,87	1,04	3	46,07	0,74	3	6,23	1,86	3	22,85	6,01	2	11,00	2,42	3	9,55	1,34	3
L009	1,50	1,20	3	58,83	5,76	3	12,73	1,93	3	22,95	7,71	2	5,87	1,27	3	2,45	0,95	3
L010	0,70	0,41	3	60,83	6,66	3	10,03	1,63	3	22,60	10,18	2	5,97	1,80	3	5,00	1,47	3
L011	1,23	0,78	3	53,87	1,56	3	10,70	2,61	3	40,70	3,82	2	12,37	4,82	3	3,15	0,85	3
L012	0,73	0,25	3	49,30	4,60	3	7,97	0,84	3	41,85	1,34	2	6,87	2,48	3	7,45	1,75	3
L013	1,53	1,11	3	53,50	4,95	3	8,40	1,85	3	32,70	9,62	2	13,63	7,80	3	2,95	0,45	3
L014	1,60	1,06	3	61,13	2,70	3	6,83	1,99	3	35,85	6,72	2	10,80	2,43	3	7,65	1,18	3
L015	0,60	0,28	3	57,80	3,47	3	6,23	1,17	3	37,30	1,27	2	14,40	1,82	3	6,70	2,08	3
L016	2,03	1,30	3	59,23	4,37	3	9,97	0,81	3	30,95	7,14	2	4,00	1,15	3	7,85	1,97	3
L017	1,23	0,49	3	52,60	3,40	3	9,83	0,59	3	37,15	1,77	2	15,23	1,79	3	8,75	2,68	3
L018	2,77	1,58	3	53,93	3,61	3	4,90	0,82	3	32,65	2,62	2	12,70	5,78	3	11,80	2,86	3
L019	0,73	0,05	3	58,03	2,42	3	9,33	1,61	3	36,35	6,72	2	13,93	5,31	3	15,65	1,59	3
L020	2,23	1,41	3	56,40	3,21	3	10,33	0,25	3	26,95	11,10	2	14,77	1,90	3	8,80	1,78	3
L021	0,83	0,09	3	54,17	10,11	3	8,50	2,01	3	25,45	8,13	2	9,10	1,15	3	7,95	2,65	3
L022	1,80	0,78	3	53,87	4,14	3	6,43	4,0	3	22,	8,9	2	10,	2,2	3	7,8	1,6	3

								2		20	1		43	3		5	0	
L023	1,50	1,07	3	42,73	5,58	3	6,27	1,36	3	33,75	1,63	2	13,00	4,80	3	3,45	1,42	3
L024	3,07	1,52	3	57,00	2,35	3	9,83	3,35	3	38,30	2,26	2	14,60	1,99	3	7,10	2,48	3
L025	2,03	1,24	3	54,70	1,92	3	4,90	0,82	3	39,45	0,21	2	2,87	1,70	3	3,75	1,70	3
L026	1,00	0,83	3	51,07	2,79	3	5,67	2,28	3	32,95	2,19	2	8,07	4,16	3	3,35	0,32	3
L027	2,00	1,44	3	58,23	5,15	3	9,07	0,31	3	37,80	4,81	2	6,53	4,43	3	6,80	0,74	3
L028	2,60	1,70	3	24,20	5,10	3	7,90	1,41	3	19,25	4,60	2	11,53	0,90	3	2,30	1,31	3
L029	1,93	0,95	3	59,35	3,82	3	8,57	0,80	3	18,90	1,41	2	12,47	2,51	3	9,15	1,84	3
L030	2,67	0,39	3	52,50	6,90	3	8,77	1,15	3	35,30	0,57	2	18,23	2,30	3	9,80	1,50	3
L031	0,67	0,29	3	56,57	2,35	3	10,47	0,59	3	23,65	0,64	2	8,03	1,91	3	3,40	1,25	3
L032	1,40	0,78	3	27,07	6,12	3	8,90	1,22	3	15,75	2,90	2	19,57	3,56	3	10,80	1,88	3
L033	0,63	0,26	3	57,75	4,76	3	8,93	2,55	3	13,15	5,87	2	12,40	5,44	3	3,55	1,23	3
L034	0,23	0,12	3	50,70	6,94	3	11,70	4,20	3	22,45	3,46	2	0,80	0,26	3	6,50	1,22	3
L035	2,00	1,13	3	55,00	4,45	3	8,80	3,99	3	44,80	7,21	2	10,77	8,43	3	10,60	-	1
L036	2,17	0,50	3	51,90	9,44	3	11,47	2,01	3	27,75	25,95	2	12,60	4,39	3	11,50	0,10	3
L037	1,17	0,45	3	53,30	2,92	3	10,23	1,65	3	34,70	8,06	2	9,20	4,12	3	7,90	0,83	3
L038	0,83	0,54	3	23,97	2,82	3	8,23	1,38	3	37,30	2,26	2	6,80	2,01	3	1,50	0,23	3
L039	1,07	0,69	3	58,70	6,50	3	10,6	2,4	3	15,	0,9	2	11,	3,2	3	6,3	0,7	3

							7	9		40	9		40	1		5	1	
L040	1,80	1,14	3	54,37	3,81	3	7,20	1,83	3	13,35	1,63	2	4,50	3,22	3	4,95	2,54	3
L041	0,33	0,21	3	47,27	9,92	3	11,57	3,50	3	33,15	2,19	2	15,67	1,39	3	10,70	0,10	3
L042	0,60	0,08	3	43,97	2,45	3	7,60	0,95	3	19,60	8,91	2	6,83	3,21	3	11,00	1,99	3
L043	1,17	0,42	3	45,07	1,69	3	2,93	0,81	3	31,55	8,56	2	11,37	8,06	3	6,95	2,52	3
L044	1,00	0,64	3	66,35	4,26	3	8,00	0,52	3	25,95	9,12	2	10,37	2,06	3	2,60	0,42	3
L045	0,73	0,45	3	64,20	3,24	3	10,27	2,05	3	34,60	6,22	2	12,30	2,90	3	5,95	1,36	3
L046	1,77	1,11	3	47,70	11,53	3	6,70	1,97	3	20,05	2,33	2	8,60	4,10	3	6,40	0,78	3
L047	2,00	0,57	3	45,37	12,50	3	9,43	1,02	3	40,15	4,60	2	11,33	7,96	3	1,65	0,75	3
L048	0,67	0,41	3	50,53	11,07	3	6,37	1,37	3	42,25	3,32	2	13,30	6,26	3	2,70	0,45	3
L049	1,47	0,50	3	22,23	0,48	3	6,57	0,95	3	18,05	1,91	2	14,97	4,96	3	5,35	0,98	3
L050	1,47	1,07	3	43,87	5,89	3	4,80	0,40	3	22,65	10,68	2	13,23	2,67	3	4,10	0,70	3
L051	1,20	0,59	3	57,13	3,24	3	7,53	2,51	3	30,80	8,63	2	10,97	8,58	3	8,85	2,08	3
L052	2,00	1,28	3	49,30	1,31	3	10,80	3,12	3	43,40	0,14	2	11,27	1,78	3	3,95	2,18	3
L053	2,00	1,35	3	42,30	3,48	3	9,27	1,05	3	37,05	6,86	2	10,13	6,62	3	13,80	1,23	3
L054	1,60	0,99	3	56,00	1,80	3	6,23	3,70	3	32,10	7,07	2	12,03	6,46	3	7,05	1,00	3
L055	0,50	0,22	3	55,37	1,92	3	4,43	0,78	3	14,85	5,59	2	12,77	6,56	3	6,80	2,86	3
L056	2,47	1,40	3	56,43	2,27	3	8,67	5,5	3	29,	5,3	2	3,3	1,7	3	6,2	0,9	3

								9		00	7		0	3		0	9	
L057	3,17	0,97	3	53,63	6,42	3	9,57	2,49	3	27,65	6,86	2	15,07	8,36	3	3,00	0,50	3
L058	1,03	0,42	3	52,20	9,24	3	4,67	0,76	3	23,05	5,59	2	9,90	2,18	3	1,15	1,27	3
L059	1,47	0,52	3	41,27	17,48	3	11,10	3,01	3	44,20	4,67	2	8,80	4,41	3	5,95	1,59	3
L060	2,03	1,25	3	42,53	1,09	3	8,33	0,55	3	26,80	6,08	2	13,00	6,80	3	1,60	0,92	3
L061	1,53	0,87	3	33,53	4,62	3	11,10	1,65	3	34,35	9,83	2	15,10	11,23	3	3,20	0,12	3
L062	2,33	0,94	3	56,47	5,91	3	12,63	5,36	3	42,20	8,20	2	13,10	7,41	3	9,00	1,93	3
L063	2,17	1,25	3	60,77	3,09	3	11,03	0,91	3	32,20	8,34	2	8,77	4,32	3	9,00	1,45	3
L064	1,97	1,14	3	55,70	10,99	3	10,40	1,00	3	26,35	3,04	2	9,50	3,74	3	8,40	2,60	3
L065	2,10	1,31	3	61,57	4,12	3	7,93	2,32	3	41,55	1,77	2	9,27	4,77	3	4,95	2,04	3
L066	1,47	0,94	3	35,83	3,98	3	8,40	2,82	3	26,45	7,14	2	9,67	5,69	3	10,75	3,61	3
L067	1,70	1,15	3	52,07	3,77	3	10,13	2,87	3	30,20	1,27	2	13,90	6,69	3	12,00	3,89	3
L068	1,57	0,62	3	54,97	0,16	3	13,40	1,71	3	45,60	0,99	2	8,43	1,76	3	11,30	2,78	3
L069	1,50	0,45	3	45,43	0,45	3	12,10	5,22	3	34,25	0,49	2	8,00	3,39	3	7,55	2,70	3
Без обработки	0,30	0,22	3	0,40	0,22	3	0,23	0,06	3	0,05	0,07	2	0,40	0,10	3	0,00	0,00	3
1XNLS Cas9	0,07	0,09	3	0,50	4,77	3	0,07	0,06	0	0,00	0,00	2	0,10	0,00	3	0,00	0,06	3
GFP	0,13	0,12	3			3	0,30	0,20	1	0,10	0,14	2	0,13	0,12	3	0,10	0,10	3

Таблица 61B. Средний процент от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (%C в T)

	BC36			BC38			BC39			BC41			BC42		
Линкер	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**	**Среднее**	**SD**	**N**
L001 (контроль XTEN)	33,95	15,20	2	22,90	0,42	2	29,47	3,11	3	0,33	0,09	3	55,80	4,60	3
L002	26,15	6,72	2	1,70	0,42	2	40,03	3,27	3	22,60	1,63	3	57,15	3,55	3
L003	34,35	7,28	2	2,05	0,07	2	39,30	5,48	3	27,73	2,58	3	39,90	8,40	3
L004	38,85	3,18	2	5,35	2,05	2	36,73	3,75	3	30,97	2,17	3	47,45	0,85	3
L005	28,70	6,08	2	6,45	4,60	2	42,53	3,93	3	17,90	3,16	3	41,15	2,85	3
L006	33,50	5,94	2	20,20	1,13	2	43,60	2,02	3	17,17	0,88	3	39,80	2,20	3
L007	38,35	1,63	2	5,75	2,62	2	23,37	2,80	3	20,03	2,01	3	32,55	8,15	3
L008	19,30	1,84	2	12,30	2,26	2	37,15	4,88	3	17,70	0,71	3	30,95	14,55	3
L009	26,70	5,23	2	6,70	0,85	2	25,40	0,96	3	15,27	4,74	3	40,85	3,95	3
L010	24,70	2,12	2	12,10	6,08	2	29,85	1,06	3	12,20	2,13	3	39,05	10,55	3
L011	22,40	1,13	2	8,00	0,00	2	33,67	5,40	3	13,07	4,90	3	52,95	0,95	3
L012	31,75	5,59	2	14,00	15,41	2	39,67	2,90	3	14,00	4,01	3	28,40	4,90	3
L013	53,15	4,60	2	10,20	1,41	2	38,80	5,02	3	12,40	2,57	3	43,25	3,55	3
L014	48,25	4,31	2	13,80	3,39	2	41,50	5,51	3	10,60	4,83	3	42,65	3,85	3
L015	46,45	5,87	2	15,05	1,77	2	41,2	2,85	3	11,97	3,06	3	37,25	6,45	3

							3								
L016	48,15	3,61	2	4,60	0,85	2	45,47	2,84	3	9,57	2,47	3	38,70	2,90	3
L017	49,50	10,47	2	9,00	0,42	2	40,40	2,10	3	20,07	1,80	3	47,10	3,90	3
L018	50,75	9,12	2	6,45	2,62	2	42,60	5,54	3	17,50	3,15	3	41,80	12,30	3
L019	44,05	0,07	2	26,45	4,17	2	43,20	5,78	3	8,13	1,72	3	47,35	0,75	3
L020	39,40	5,09	2	14,40	6,08	2	41,90	3,65	3	9,63	3,84	3	39,95	3,55	3
L021	51,10	2,83	2	16,80	2,69	2	38,83	1,74	3	10,30	3,89	3	26,40	6,20	3
L022	35,20	2,12	2	3,30	1,27	2	29,05	1,63	3	16,77	2,65	3	34,10	3,10	3
L023	48,70	10,18	2	5,40	3,82	2	35,23	4,81	3	8,23	3,21	3	56,10	1,50	3
L024	45,80	0,42	2	15,45	5,59	2	33,87	2,02	3	14,87	3,20	3	22,10	7,20	3
L025	57,40	7,21	2	18,35	4,03	2	38,27	3,41	3	24,83	2,50	3	45,90	1,10	3
L026	51,50	11,74	2	10,70	0,42	2	43,47	3,01	3	13,80	5,37	3	35,30	0,60	3
L027	51,00	2,69	2	18,00	4,95	2	41,73	3,43	3	10,90	3,24	3	49,90	0,10	3
L028	50,25	2,90	2	20,40	2,69	2	41,53	3,00	3	15,67	5,03	3	40,90	6,70	3
L029	33,80	1,56	2	16,85	1,06	2	37,70	3,80	3	23,47	2,16	3	25,75	9,15	3
L030	25,80	3,68	2	19,10	3,54	2	43,77	3,59	3	15,10	7,97	3	46,80	3,60	3
L031	53,35	5,02	2	7,60	2,12	2	40,80	4,72	3	9,73	5,61	3	47,75	1,65	3
L032	61,65	8,98	2	11,35	3,04	2	23,7	4,80	3	29,97	3,97	3	30,70	4,60	3

							0								
L033	19,90	3,68	2	11,75	0,49	2	32,37	1,42	3	12,37	3,82	3	49,95	1,65	3
L034	48,00	0,85	2	7,55	3,32	2	19,60	0,99	3	14,63	2,67	3	32,05	1,25	3
L035	40,85	0,64	2	5,75	1,48	2	27,43	4,48	3	9,87	4,11	3	42,10	1,30	3
L036	30,50	5,23	2	9,80	4,10	2	27,27	3,21	3	16,03	2,52	3	41,60	1,30	3
L037	41,80	11,17	2	27,50	3,39	2	26,73	3,25	3	12,90	7,05	3	39,75	2,65	3
L038	41,20	1,98	2	4,55	0,78	2	42,27	0,76	3	10,07	2,83	3	41,85	0,95	3
L039	39,20	0,99	2	12,85	7,85	2	32,83	3,56	3	16,00	7,47	3	29,30	3,70	3
L040	58,90	3,54	2	7,20	2,55	2	41,53	5,04	3	15,37	4,58	3	30,25	3,85	3
L041	25,00	1,84	2	10,30	4,10	2	31,27	4,11	3	15,80	6,83	3	46,85	1,65	3
L042	59,35	9,26	2	14,80	0,28	2	27,70	2,63	3	17,97	4,63	3	37,35	8,25	3
L043	34,45	6,58	2	0,20	0,28	2	25,53	5,01	3	8,53	2,82	3	39,95	6,45	3
L044	50,70	4,10	2	13,20	1,27	2	34,77	3,35	3	16,63	4,64	3	24,85	4,15	3
L045	36,40	6,36	2	7,45	3,75	2	36,67	2,66	3	18,67	2,53	3	43,45	1,65	3
L046	49,05	5,16	2	9,35	0,64	2	26,90	0,28	3	14,33	1,87	3	40,00	0,10	3
L047	49,05	8,84	2	10,50	1,13	2	33,10	5,60	3	15,03	2,81	3	48,10	8,50	3
L048	56,50	0,14	2	7,45	3,46	2	40,77	2,81	3	17,60	2,84	3	46,95	5,45	3
L049	29,50	3,82	2	13,35	0,78	2	38,6	2,25	3	11,30	4,30	3	19,50	5,00	3

							7								
L050	36,70	0,28	2	13,30	2,26	2	29,10	2,08	3	9,80	6,38	3	39,85	5,15	3
L051	31,30	0,99	2	24,45	7,14	2	34,07	3,72	3	11,33	3,11	3	30,50	3,20	3
L052	50,55	5,30	2	19,45	0,21	2	33,63	3,65	3	13,07	5,70	3	48,20	2,60	3
L053	44,35	4,60	2	6,55	3,75	2	35,83	2,54	3	12,83	4,09	3	49,65	2,25	3
L054	33,65	4,31	2	25,50	2,69	2	39,97	7,47	3	21,33	8,77	3	53,95	2,15	3
L055	47,80	2,40	2	7,95	0,78	2	28,17	2,50	3	12,17	7,25	3	49,60	2,50	3
L056	31,10	3,39	2	9,55	0,92	2	45,03	6,52	3	12,37	3,70	3	51,35	2,25	3
L057	52,45	7,85	2	12,90	9,90	2	26,93	1,20	3	14,63	5,10	3	47,65	4,55	3
L058	44,95	3,61	2	7,90	0,42	2	26,85	2,05	3	11,17	0,57	3	38,80	3,50	3
L059	54,65	7,57	2	8,45	4,31	2	33,60	4,75	3	11,03	4,98	3	44,90	7,60	3
L060	60,95	1,34	2	16,25	2,62	2	31,47	1,54	3	11,63	5,54	3	1,35	0,75	3
L061	38,25	3,75	2	8,25	2,33	2	42,17	1,14	3	18,40	5,80	3	30,95	5,15	3
L062	30,95	3,18	2	10,40	5,52	2	33,70	6,12	3	22,27	7,07	3	31,60	10,50	3
L063	41,15	1,20	2	24,15	4,45	2	38,67	4,02	3	14,50	3,11	3	32,35	3,05	3
L064	60,90	3,11	2	22,20	2,83	2	40,80	2,30	3	17,30	3,49	3	43,90	0,90	3
L065	55,45	6,01	2	18,75	2,19	2	34,97	4,17	3	21,40	1,28	3	36,45	11,15	3
L066	34,10	3,82	2	25,05	3,32	2	24,7	1,02	3	18,30	2,55	3	40,95	5,95	3

							7								
L067	28,15	0,78	2	8,60	6,65	2	38,77	0,93	3	22,00	9,53	3	37,25	5,45	3
L068	16,55	1,77	2	26,75	2,62	2	35,30	1,87	3	5,00	1,80	3	42,00	8,00	3
L069	51,70	3,25	2	20,40	2,40	2	40,30	2,82	3	9,93	3,16	3	36,30	10,40	3
без обработки	0,15	0,07	2	0,15	0,07	2	1,27	1,36	3	0,17	0,09	3	0,20	0,00	3
1XNLS Cas9	0,15	0,21	2	0,00	0,00	2	0,00	0,00	3	0,03	0,05	3	0,10	0,10	3
GFP	0,40	0,28	2	0,00	0,00	2	0,33	0,12	3	0,23	0,05	3	0,25	0,05	3

Пример 26. Редактирование оснований конструкциями с различными линкерами в клетках HuH-7

Выбранные конструкции редактора оснований, полученные из BC22, но с линкерами из Таблицы 60, замещенными между цитозиндезаминазой и никазой Cas9, анализировали на активность редактирования оснований C в T с использованием липофектамина для трансфекции мРНК и нРНК. Протестированные мРНК редактора оснований включают SEQ ID NO: 19 и 347-357. Конструкции подвергали скринингу в серии разведений в диапазоне от 150 нг до 1,17 нг мРНК редактора оснований в клетках Huh-7, совместно доставленных с серией разведений онРНК SERPINA1 (G000255) в диапазоне от 20 до 0,15 нМ и мРНК UGI (SEQ ID NO: 25) в дозе от 25 до 0,20 нг на 100 мкл среды. Редактирование оснований C в T каждой конструкции сравнивали с BC22 (SEQ ID NO: 19).

Пример 26.1 Получение и трансфекция клеток

Клетки Huh-7, растущие в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) в 96-луночных планшетах, трансфицировали с использованием Lipofectamine® RNAiMAX с 8-точечной серией двукратных разведений, начиная с максимальной дозы 150 нг мРНК редактора оснований, 25 нг мРНК UGI и 20 нМ онРНК в 100 мкл среды.

Пример 26.2. Оценка чистоты редактирования C в T с помощью NGS

Через семьдесят два часа после трансфекции клетки Huh-7 подвергали лизису, ПЦР-амплификации локуса SERPINA1 и последующему анализу NGS, как описано в примере 1. В таблице 62 и на Фиг. 41 показаны уровни редактирования SERPINA1 и чистота редактирования C в T в образцах, обработанных либо 2,3, либо 75 нг различных мРНК редактора оснований и соответствующими уровнями разведенной мРНК UGI и G000255 (SERPINA1). Средний процент преобразования C в T для мРНК редактора оснований с различными линкерами показан в таблицах 63A-63B. В Таблице 64 и на Фиг.

42 показано, что EC90 (масса мРНК редактора оснований, необходимая для редактирования 90% максимального числа редакций C в T) находится в диапазоне от 9,7 до 23,1 нг. Все протестированные мРНК редакторов оснований имеют одинаковые уровни максимального редактирования при высоких дозах.

Таблица 62 - Среднее процентное редактирование в SERPINA1 в Huh-7 Инделы=вставки или удаления.

мРНК редактора оснований (нг)	**Линкер**	**C в T (%)**		**C в A/G (%)**		**инделы (%)**	
		Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
2,3	L001 (контроль XTEN)	49,6	3,0	3,0	0,4	10,7	0,6
	L015	43,7	0,8	2,7	0,1	9,0	1,6
	L016	43,4	2,8	3,0	0,4	10,7	0,5
	L019	50,2	5,7	3,3	0,4	11,3	0,6
	L021	45,3	7,5	3,1	0,6	10,5	0,1
	L024	46,3	2,2	3,3	0,0	10,7	0,1
	L025	33,2	14,3	2,4	0,7	9,9	0,9
	L036	46,5	1,4	3,0	0,6	8,0	1,2
	L051	38,4	6,2	2,5	0,1	7,2	0,4
	L062	40,8	7,7	1,2	1,7	10,0	2,6
	L063	37,8	1,8	2,0	0,5	6,9	0,3
	L066	33,4	9,2	2,7	0,4	7,2	1,6
75	L001 (контроль XTEN)	89,8	0,8	2,3	0,4	4,4	0,2
	L015	83,6	0,8	2,9	0,8	5,3	0,1
	L016	87,9	1,1	2,9	0,0	5,2	0,3
	L019	89,6	0,8	2,7	0,2	4,3	0,5
	L021	91,1	0,3	2,0	0,3	3,3	0,3
	L024	89,9	2,1	3,0	0,5	3,8	0,9
	L025	89,8	0,8	3,4	0,1	3,5	0,3
	L036	90,4	1,0	2,8	0,0	3,4	0,1
	L051	91,3	0,9	2,0	0,1	3,3	0,4
	L062	91,1	0,4	2,6	0,2	2,7	0,2
	L063	87,2	3,5	2,6	0,2	3,6	0,4
	L066	91,9	0,4	2,4	0,1	3,1	0,1

Таблица 63A - Средний процент редактирования C в T в SERPINA1 в клетках

Huh-7.

мРНК редактора оснований (нг)	L001 (контроль XTEN)		L015		L016		L019		L021		L024	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
150,00	83,4	0,9	81,3	0,4	79,9	0,3	80,4	1,0	81,6	3,4	84,4	-
75,00	89,8	0,8	83,6	0,8	87,9	1,1	89,6	0,8	91,1	0,3	89,9	2,1
37,50	87,9	1,0	84,2	6,2	88,6	0,7	88,1	0,6	87,9	0,5	88,7	1,3
18,75	85,6	1,5	74,7	4,7	83,8	1,0	85,4	2,3	83,6	1,9	84,9	1,6
9,38	73,2	0,1	68,7	0,1	74,5	3,6	72,2	4,5	71,6	5,3	76,5	1,8
4,69	66,1	0,3	54,7	4,0	61,0	3,7	66,9	1,9	62,3	1,2	58,2	2,0
2,34	49,6	3,0	43,7	0,8	43,4	2,8	50,2	5,7	45,3	7,5	46,3	2,2
1,17	29,0	0,2	25,8	0,8	25,0	0,9	28,3	3,7	24,9	3,0	25,1	2,6

Таблица 63B - Средний процент редактирования C в T в SERPINA1 в клетках Huh-7.

мРНК редактора оснований (нг)	L025		L036		L051		L062		L063		L066	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
150,00	81,5	3,4	82,2	3,7	84,0	0,5	84,3	1,6	78,7	2,4	78,8	3,5
75,00	89,8	0,8	90,4	1,0	91,3	0,9	91,1	0,4	87,2	3,5	91,9	0,4
37,50	85,4	4,0	90,0	2,2	89,6	2,6	89,1	1,8	81,7	1,6	89,5	0,7
18,75	83,1	1,0	87,0	1,3	84,1	2,9	86,2	1,0	74,9	1,8	84,8	0,6
9,38	71,7	0,3	78,9	0,5	76,8	0,7	73,9	7,4	67,2	2,5	67,9	1,0
4,69	59,3	2,1	68,3	2,2	58,7	5,1	62,7	4,1	48,6	2,0	55,7	8,5
2,34	33,2	14,3	46,5	1,4	38,4	6,2	40,8	7,7	37,8	1,8	33,4	9,2
1,17	23,1	0,7	30,8	1,4	25,1	1,1	26,8	1,2	23,5	3,6	28,1	2,8

Таблица 64 - Масса мРНК BC22, которая приводит к 90% максимального редактирования C в T в SERPINA1. Также показан 95% доверительный интервал для каждого значения EC90.

Линкер	EC90 (нг)	95% доверительный интервал	
		Max (нг)	Min (нг)
L001 (контроль XTEN)	11,23	16,33	8,199
L015	18,84	32,71	12,28

L016	11,57	16,91	8,421
L019	9,974	17,4	6,444
L021	13,07	22,77	8,449
L024	14,67	21,5	10,700
L025	13,99	25,53	8,893
L036	9,744	13,98	7,213
L051	14,25	21,44	10,21
L062	13,84	22,82	9,324
L063	23,14	41,8	14,77
L066	19,38	48,34	10,54

Пример 27. Редактирование оснований конструкциями с различными линкерами в первичных гепатоцитах человека (PHH)

Выбранные конструкции редактора оснований, полученные из BC22n, но с линкерами из **Таблицы 65**, замещенными между цитозиндезаминазой и никазой Cas9, анализировали на активность редактирования оснований C вT в PHH. Конструкции (SEQ ID NO: 341-346) подвергали скринингу в серии 12-точечных разведений мРНК редактора оснований в клетках PHH, совместно доставленных с фиксированной массой онРНК ANAPC5 (G019427) и мРНК UGI (SEQ ID NO: 34). Эффективность редактирования C в T каждой протестированной конструкции редактора оснований сравнивали с BC22n (SEQ ID NO: 1).

Таблица 65 - Дополнительные линкерные пептиды.

ID линкера	**Аминокислотная последовательность линкера**
L001 (контроль XTEN)	SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 46)
L070	GTKDSTKDIPETPSKD (SEQ ID NO: 268)
L071	GRDVRQPEVKEEKPES (SEQ ID NO: 269)
L072	EGKSSGSGSESKSTAG (SEQ ID NO: 270)
L073	TPGSPAGSPTSTEEGT (SEQ ID NO: 271)
L074	GSEPATSGSETPGTST (SEQ ID NO: 272)
L019	EAAAKEAAAKEAAAK (SEQ ID NO: 51)

Пример 27,1 Получение и трансфекция клеток

Клетки PHH размораживают и восстанавливают в среде CHRM (Gibco, кат. № CM7000). Затем их ресуспендируют в первичных средах для посева гепатоцитов (состоящих из среды William's E (Gibco, кат. № A1217601) и добавок для первичных посевов гепатоцитов (Gibco, кат. № CM3000)) для высева в покрытых коллагеном 96-луночных планшетах с плотностью 33000 клеток/лунку в течение 24 часов. Через двадцать четыре часа клетки промывают и к клеткам добавляют свежую первичную

поддерживающую среду для гепатоцитов. Затем клетки одновременно трансфицировали отдельными липоплексами, образованными по отдельности либо мРНК UGI (SEQ ID NO: 34), онРНК ANAPC5 G019427, либо мРНК редактора оснований.

Реагент для липофекции готовили в виде смеси липидов в соотношении 50/9/38/3 липид A, DSPC, холестерин и PEG2k-DMG, как описано в примере 1. Реагент для липофекции объединяли путем объемного смешивания с каждым видом РНК отдельно: мРНК редактора оснований, мРНК UGI или нРНК G019427. Материалы объединяли при молярном отношении липида амина к РНК фосфату (N:P), равном примерно 6. Полученный липоплексный материал в нерасфасованном виде (наборы липидов) предварительно инкубировали с 10% FBS (Gibco; A3160501) в первичной поддерживающей среде для гепатоцитов. Среда (состоящая из среды William's E (Gibco, номер по каталогу A1217601) и первичных добавок для поддержания гепатоцитов (Gibco, номер по каталогу CM4000)), в течение 15 минут перед добавлением к гепатоцитам.

В каждую лунку вводили три компонента в конечном объеме 100 мкл: мРНК редактора оснований в диапазоне от 400 нг до 0 нг мРНК, 30 нг мРНК UGI и 5 пмоль G019427 (ANAPC5).

Пример 27.2. Оценка чистоты редактирования C в T с помощью секвенирования нового поколения (NGS)

Через семьдесят два часа после трансфекции клетки РНН подвергали лизису, ПЦР-амплификации локуса ANAPC5 и последующему NGS-анализу, как описано в Примере 1. **В таблице 66** и на **Фиг. 43** показаны общие уровни редактирования ANAPC5 и чистота редактирования C в T в образцах, обработанных 400 или 6,25 нг различных мРНК редактора оснований в дополнение к 30 нг мРНК UGI (SEQ ID NO: 34) и 5 пмоль G019427 (ANAPC5).

Редактирование оснований C в T для диапазона доз мРНК редактора оснований показано в **Таблице 67**. EC95 (масса мРНК BC22n, необходимая для редактирования 95% от максимального количества редактирований C в T) рассчитывали, как показано в **таблице** 68 и на **Фиг. 44**. Все мРНК редактора оснований были способны достигать аналогичных уровней максимального редактирования при высоких дозах.

Таблица 66. Средний процент редактирования ANAPC5 в клетках РНН с использованием конструкций для редактирования оснований, разработанных с использованием различных пептидных линкеров. Инделы=вставки или делеции.

мРНК редактора оснований (нг)	Линкер	C в T (%)		C в A/G (%)		инделы (%)	
		Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
6,25	L001 (контроль XTEN)	74,9	1,6	0,6	0,1	0,6	0,2
	L070	58,0	3,4	0,5	0,0	0,5	0,1
	L071	57,8	2,0	0,6	0,1	0,9	0,2

	L072	63,7	2,8	0,4	0,1	0,7	0,6
	L073	59,7	1,3	0,5	0,1	0,6	0,1
	L074	53,1	2,5	0,5	0,3	0,7	0,6
	L019	59,9	3,5	0,4	0,1	0,8	0,2
400	L001 (контроль XTEN)	86,3	0,1	0,6	0,4	1,2	0,4
	L070	84,3	3,3	0,6	0,2	0,7	0,1
	L071	87,7	2,4	0,7	0,2	0,5	0,4
	L072	86,0	0,1	0,9	0,4	0,7	0,4
	L073	87,9	1,8	0,9	0,0	0,8	0,3
	L074	86,6	1,8	0,6	0,1	0,7	0,0
	L019	86,7	4,9	0,9	0,0	1,2	0,1

Таблица 67. Средний процент редактирования C в T в локусе ANAPC5 в РНН для конструкций редактора оснований, разработанных с использованием различных пептидных линкеров.

мРНК (нг)	L001		L070		L071		L072		L073		L074		L019	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
400,00	86,3	0,1	84,3	3,3	87,7	2,4	86,0	0,1	87,9	1,8	86,6	1,8	86,7	4,9
200,00	87,8	2,4	83,9	1,1	88,1	0,5	86,9	5,4	87,6	1,8	86,6	2,5	87,4	3,2
100,00	91,1	0,2	84,7	2,3	84,6	4,5	87,0	2,5	83,6	0,1	85,1	4,7	85,9	2,5
50,00	89,0	1,8	78,0	5,4	82,4	5,0	85,8	0,6	83,9	1,8	84,3	0,8	85,0	3,7
25,00	86,9	1,8	79,1	0,2	78,6	4,6	81,3	3,3	79,4	2,3	79,4	0,5	82,7	1,1
12,50	83,2	0,8	71,3	2,5	69,3	6,0	71,8	1,6	72,6	4,4	69,2	0,9	72,8	2,5
6,25	74,9	1,6	58,0	3,4	57,8	2,0	63,7	2,8	59,7	1,3	53,1	2,5	59,9	3,5
3,13	64,3	2,9	40,5	3,0	42,8	2,9	47,8	1,4	42,4	0,6	37,7	2,1	45,6	1,6
1,56	50,8	2,7	24,6	6,6	30,8	0,2	28,3	0,7	27,8	0,7	27,1	0,7	31,6	1,1
0,78	35,7	2,3	18,8	0,0	20,1	0,0	20,8	0,7	17,4	0,8	16,0	0,8	22,8	3,7
0,39	23,6	3,9	12,1	1,7	12,1	0,7	13,2	0,6	12,5	1,1	10,0	0,6	14,6	0,8
0,00	0,4	0,2	0,6	0,1	0,5	0,0	0,6	0,2	0,4	0,1	0,4	0,3	0,6	0,1

Таблица 68 - Масса мРНК редактора оснований, которая приводит к 95% максимального редактирования C в T. Также показан 95% доверительный интервал для каждого значения EC95.

Линкер	EC95 (нг)	95% доверительный интервал	
		Max (нг)	Min (нг)
L001 (контроль XTEN)	22,73	31,91	16,75

L070	48,99	84,83	30,52
L071	83,46	134,60	54,97
L072	45,72	67,33	32,28
L073	53,62	73,54	40,17
L074	69,89	98,83	51,13
L019	62,06	98,67	41,39

Пример 28 Редактирование оснований конструкциями с различными линкерами в Т-клетках

Выбранные конструкции редактора оснований, полученные из BC22n, но с линкерами из Таблицы 65, замещенными между цитозиндезаминазой и никазой Cas9, анализировали на активность редактирования оснований С в Т. Конструкции (SEQ ID NO: 341-346) подвергали скринингу в серии 12-точечных разведений мРНК редактора оснований в здоровых человеческих Т-клетках, совместно доставленных с фиксированным количеством онРНК TRAC (G016017) и мРНК UGI (SEQ ID NO : 34). Эффективность редактирования С в Т каждой конструкции мРНК редактора оснований сравнивали с BC22n (SEQ ID NO: 1).

Пример 28,1 Подготовка Т-клеток

Компоненты афереза от здоровых доноров получали коммерческим путем (Hemacare), клетки промывали, повторно суспендировали в буфере CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) и обрабатывали в устройстве MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Т-клетки выделяли посредством положительной селекции с помощью набора Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead для человека (Miltenyi Biotec, кат. № 130-122-352). Т-клетки разделяли на аликвоты и криоконсервировали для будущего использования в CS10 Cryostor® (StemCell Technologies, кат. 07930).

После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для роста Т-клеток (TCGM), состоящую из CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки AB человека (GeminiBio, кат. № 100-512) 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки выдерживали в этой среде в течение 24 часов, после чего их активировали реагентом T Cell TransAct™ для человека (Miltenyi, кат. № 130-111-160), добавленным в соотношении 1:100 по объему. Т-клетки активировали в течение 48 часов перед использованием в экспериментах по скринингу.

Пример 28.2. Электропорация и размножение Т-клеток

онРНК, нацеленную на TRAC (G016017), денатурировали в течение 2 минут при 95 °C, инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут и хранили на льду. Через

48 часов после активации Т-клетки собирали, центрифугировали при 500 g в течение 5 минут и ресуспендировали в концентрации 12,5×10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки, предназначенной для электропорации, 1×10^5 Т-клеток смешивали с уменьшающимся количеством мРНК редактора оснований в диапазоне от 400 нг до 0 нг, 200 нг мРНК UGI и 40 пмоль G016017 в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3.

Полученную смесь в двух повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ (Lonza) и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Сразу после электропорации Т-клетки получали 80 мкл TCGM и планшеты инкубировали при 37 °C в течение 15 минут. После инкубации 80 мкл переносили в новые плоскодонные 96-луночные планшеты, содержащие 80 мкл TCGM. Т-клетки инкубировали при 37°C в течение 4 дней, после чего их смешивали, делили 1:4 со свежим TCGM и инкубировали в течение 3 дополнительных дней перед оценкой фенотипа с помощью проточной цитометрии.

Пример 28.3 Оценка чистоты редактирования C в T с помощью секвенирования нового поколения (NGS)

Через четыре дня после электропорации Т-клетки подвергали лизису, ПЦР-амплификации локуса TRAC и последующему анализу NGS, как описано в примере 1. В таблице 69 и на Фиг. 45 показаны уровни редактирования TRAC и чистота редактирования C в T в образцах, обработанных либо 400, либо 6,25 нг различных мРНК редактора оснований в дополнение к 200 нг мРНК UGI (SEQ ID NO: 34) и 40 пмоль G016017 (TRAC).

Ни один из протестированных линкеров между N-концевой цитозиндезаминазой и C-концевой никазой Cas9 не ограничивает эффективность редактирования оснований цитозина и не влияет на уровни чистоты редактирования C в T.

Таблица 69 - Средний процент редактирования в локусе TRAC в Т-клетках, обработанных конструкциями редактора оснований, разработанными с использованием различных линкерных пептидов. Инделы=вставки или делеции.

мРНК редактора оснований (нг)	Линкер	C в T (%)		C в A/G (%)		инделы (%)	
		Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
6,25	L001 (контроль XTEN)	78,9	4,9	0,3	0,1	0,3	0,3
	L070	68,2	1,8	0,3	0,2	0,2	0,1
	L071	62,3	8,5	0,2	0,1	0,4	0,0
	L072	62,0	4,7	0,1	0,2	0,2	0,1
	L073	57,4	3,4	0,4	0,4	0,3	0,1

	L074	64,8	2,1	0,1	0,0	0,3	0,0
	L019	67,3	7,0	0,3	0,0	0,2	0,0
400	L001 (контроль XTEN)	97,0	0,9	0,3	0,1	0,7	0,3
	L070	98,1	0,1	0,2	0,1	0,4	0,2
	L071	97,7	0,5	0,3	0,1	0,5	0,1
	L072	97,6	0,6	0,2	0,0	0,3	0,0
	L073	97,5	0,7	0,4	0,0	0,6	0,0
	L074	96,9	0,5	0,4	0,3	0,6	0,1
	L019	97,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2

Пример 28.4. Оценка нокаута рецепторов с помощью проточной цитометрии

Через семь дней после электропорации Т-клетки анализировали с помощью проточной цитометрии для оценки потери экспрессии CD3. Т-клетки инкубировали с фиксируемым красителем жизнеспособности (Beckman Coulter, кат. C36628) и коктейлем антител, нацеленных на следующие молекулы: CD3 (Biolegend, кат. 317336), CD4 (Biolegend, кат. 317434) и CD8 (Biolegend, кат. 301046). Затем клетки промывали, анализировали на приборе Cytoflex LX (Beckman Coulter) с помощью пакета программ FlowJo. Перед определением экспрессии каких-либо маркеров Т-клетки гейтировали по размеру, жизнеспособности и позитивности относительно CD8. Полученные данные были нанесены на GraphPad Prism v. 9.0.2 и проанализированы с применением нелинейной регрессии с переменным наклоном (четыре параметра).

Как показано в Таблице 70, обработка >100 нг любой протестированной мРНК редактора оснований приводила к тому, что >95% CD8+ Т-клеток не экспрессировали CD3. Значения EC90 протестированных мРНК редактора оснований (т.е. масса мРНК, которая приводит к тому, что 90% CD8+ Т-клеток не имеют CD3) с 95% доверительным интервалом каждой нелинейной регрессии показаны в таблице 71 и на Фиг. 46.

Таблица 70. Среднее процентное содержание CD8+ Т-клеток, которые являются отрицательными в отношении поверхностной экспрессии CD3 после обработки конструкциями редактора оснований, разработанными с использованием различных линкерных пептидов.

мРНК редактора оснований (нг)	**L001 (контроль XTEN)**		**L070**		**L071**		**L072**		**L073**		**L074**		**L019**	
	Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
400,00	96,5	0,3	97,2	0,5	96,1	0,3	96,1	0,4	96,2	0,2	96,2	0,4	95,6	0,4
200,00	96,8	0,8	96,4	1,8	96,7	0,8	96,8	0,9	96,1	1,0	95,7	0,9	96,2	1,0

100,00	97,1	0,1	96,2	1,6	97,0	0,2	95,0	1,4	96,0	0,7	96,4	0,7	95,3	0,3
50,00	96,3	0,7	96,0	0,6	95,2	1,2	95,2	1,6	94,6	2,3	94,5	1,2	95,8	1,3
25,00	94,9	1,5	92,8	3,4	92,1	3,7	90,7	2,4	90,7	0,3	91,5	1,2	91,7	1,1
12,50	91,5	1,6	85,7	5,1	82,8	5,9	83,6	4,2	82,5	2,3	79,9	0,6	85,0	1,8
6,25	76,1	7,9	69,0	5,4	61,8	8,6	63,8	3,6	61,8	3,1	65,7	4,1	67,1	5,6
3,13	56,5	6,2	49,0	5,5	42,6	6,3	42,2	5,7	43,0	6,7	43,7	3,2	47,7	5,5
1,56	37,8	2,2	29,0	4,9	26,9	2,8	24,1	5,4	24,4	3,2	25,1	2,7	29,0	3,5
0,78	23,5	3,7	17,6	3,7	14,0	0,1	13,8	2,1	14,0	3,1	13,5	1,8	16,3	2,1
0,39	13,2	2,9	9,0	2,3	7,6	0,8	7,7	0,5	7,0	0,3	6,5	0,7	9,0	0,9
0,00	1,9	0,5	1,5	0,1	1,4	0,7	2,1	1,3	1,3	0,4	1,6	0,7	2,1	0,5

Таблица 71 - Масса мРНК редактора оснований, которая приводит к 90% максимальному нокдауну CD3. Также показан 95% доверительный интервал для каждого значения EC90.

Линкер	**EC90 (нг)**	**95% доверительный интервал**	
		Min (нг)	**Max (нг)**
L001 (контроль XTEN)	13,4	10,6	17,5
L070	17,1	13,6	21,9
L071	21,5	16,6	28,7
L072	18,9	15,5	23,5
L073	20,7	17,1	25,5
L074	19,7	17,2	22,6
L019	17,6	14,6	21,5

Пример 29. Мультиплексное редактирование оснований конструкциями с различным линкером в Т-клетках

Выбранные конструкции редактора оснований, полученные из BC22n, но с линкерами из Таблицы 65, замещенными цитозиндезаминазой и никазой Cas9, анализировали на эффективность одновременного множественного редактирования оснований посредством нокдауна белка. Конструкции подвергали скринингу в серии 12-точечных разведений мРНК редактора оснований в здоровых человеческих Т-клетках, совместно доставленных с фиксированной массой мРНК UGI (SEQ ID NO: 34) и 4 различными 91-членными онРНК. Эффективность каждой конструкции мРНК сравнивали с мРНК BC22n (SEQ ID NO: 1) для оценки эффектов каждого линкера с точки зрения нокаута фенотипического рецептора.

Пример 29.1. Подготовка Т-клеток

Компоненты афереза от здоровых доноров получали коммерческим путем (Hemacare), клетки промывали, повторно суспендировали в буфере CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) и обрабатывали в устройстве

MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Т-клетки выделяли посредством положительной селекции с помощью набора Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead для человека (Miltenyi Biotec, кат. № 130-122-352). Т-клетки разделяли на аликвоты и криоконсервировали для будущего использования в CS10 Cryostor® (StemCell Technologies, кат. 07930).

После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для роста Т-клеток (TCGM), состоящую из CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки AB человека (GeminiBio, кат. № 100-512) 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки выдерживали в этой среде в течение 24 часов, после чего их активировали реагентом T Cell TransAct™ для человека (Miltenyi, кат. № 130-111-160), добавленным в соотношении 1:100 по объему. Т-клетки активировали в течение 48 часов перед использованием в экспериментах по скринингу.

Пример 29.2. Электропорация и размножение Т-клеток

Четыре 91-мерных онРНК, нацеленных на TRAC (G023520), TRBC1/2 (G023524), CIITA (G023521) и HLA-A (G023523), денатурировали в течение 2 минут при 95 °C, инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут и хранили на льду. Через 48 часов после активации Т-клетки собирали, центрифугировали при 500 g в течение 5 минут, и ресуспендировали в концентрации 12,5 × 10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки для электропорации 1×10^5 Т-клеток смешивали с серией разведений мРНК редактора оснований от 400 нг до 0 нг (SEQ ID NO: 1 и 321-326), 200 нг мРНК UGI (SEQ ID NO: 34), 3,6 пмоль G023520 (TRAC), 6,96 пмоль G023524 (TRBC1/2), 17,12 пмоль G023521 (CIITA) и 52,24 пмоль G023523 (HLA-A) в конечном объеме 20 мкл буфера P3 для электропорации.

Полученную смесь в двух повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ (Lonza) и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Сразу после электропорации Т-клетки получали 80 мкл TCGM и планшеты инкубировали при 37 °C в течение 15 минут. После инкубации 80 мкл переносили в новые плоскодонные 96-луночные планшеты, содержащие 80 мкл TCGM. Т-клетки инкубировали при 37°C в течение 4 дней, после чего делили 1:4 со свежим TCGM и инкубировали в течение 3 дополнительных дней перед оценкой фенотипа с помощью проточной цитометрии.

Пример 29.3. Оценка нокаута рецепторов с помощью проточной цитометрии

Через семь дней после электропорации Т-клетки анализировали с помощью проточной цитометрии для оценки потери CD3, HLA-A3 и/или HLA-DR, DP, DQ. Т-клетки инкубировали с фиксирующим красителем жизнеспособности (Beckman Coulter, кат. C36628) и коктейлем антител, направленным на следующие молекулы: CD3

(Biolegend, кат. 317336), CD4 (Biolegend, кат. 317434), CD8 (Biolegend, кат. 301046), HLA-A3 (ThermoFisher, кат. 12-5754-42) и HLA-DP, DQ, DR (Biolegend, кат. 361714). Затем клетки промывали, анализировали на приборе Cytoflex LX (Beckman Coulter) с помощью пакета программ FlowJo. Перед определением экспрессии каких-либо маркеров Т-клетки гейтировали по размеру, жизнеспособности и позитивности относительно CD8. Полученные данные были нанесены на GraphPad Prism v. 9.0.2 и проанализированы с применением нелинейной регрессии с переменным наклоном (четыре параметра).

Как показано в Таблице 72, обработка >100 нг любой протестированной мРНК BC22n приводила к отсутствию экспрессии CD3, HLA-A3 и HLA-DR, DP, DQ в >97% Т-клеток CD8+. Значения EC90 протестированных мРНК редактора оснований (т.е. масса мРНК, которая приводит к тому, что 90% CD8+ Т-клеток не имеют CD3) с 95% доверительным интервалом каждой нелинейной регрессии показаны в таблице 73 и на Фиг. 47.

Таблица 72 - Среднее процентное содержание CD8+ Т-клеток, которые являются отрицательными в отношении поверхностной экспрессии CD3, HLA-A3 и HLA-DR, DP, DQ после обработки мРНК редактора оснований.

	L001 (контроль XTEN)		**L070**		**L071**		**L072**		**L073**		**L074**		**L019**	
мРНК (нг)	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
400,00	97,4	0,5	98,3	н/д	98,4	0,3	98,7	0,1	97,8	0,7	98,1	0,5	98,6	0,4
200,00	98,4	0,1	98,6	0,2	98,2	0,2	98,3	0,4	98,1	0,7	98,7	0,1	98,9	0,1
100,00	97,1	0,8	97,5	1,1	97,0	2,1	97,7	0,5	97,4	0,5	98,5	0,5	98,7	0,1
50,00	95,7	0,1	96,6	0,2	95,4	0,9	95,6	0,8	95,1	2,8	97,4	0,7	97,1	0,3
25,00	90,8	0,1	88,5	4,0	89,7	3,3	89,1	2,8	87,6	3,2	91,5	2,6	93,6	1,9
12,50	75,5	3,2	77,8	3,7	75,6	4,8	71,6	6,6	69,1	3,2	77,9	4,7	82,6	3,3
6,25	54,9	4,2	54,0	1,1	54,8	6,2	53,3	5,5	46,2	5,9	55,6	7,8	60,0	5,1
3,13	32,9	2,1	32,7	1,9	31,5	3,2	30,5	2,6	27,6	2,5	32,9	3,6	35,7	2,5
1,56	17,1	0,5	16,6	1,6	16,3	2,4	16,1	1,6	15,5	3,1	18,4	2,5	21,0	2,1
0,78	10,0	1,3	9,4	1,2	9,5	0,3	7,5	0,4	7,3	0,5	9,6	2,9	11,7	0,3
0,39	5,1	0,4	4,5	0,6	4,7	0,4	4,5	0,8	4,4	1,2	5,2	0,0	6,8	1,4
0,00	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1

Таблица 73 - Масса мРНК редактора оснований, которая приводит к 90% максимальному нокдауну CD3, HLA-A3 и HLA-DR, DP, DQ (EC90). Также показан 95% доверительный интервал для каждого значения EC90.

Линкер	**EC90 (нг)**	**95% доверительный интервал**

		Min (нг)	Max (нг)
L001 (контроль XTEN)	26,3	22,9	30,4
L070	26,5	22,8	31,1
L071	26,4	22,0	32,1
L072	30,3	25,1	37,3
L073	34,3	28,3	42,4
L074	25,0	20,4	31,2
L019	4,709	4,314	5,130

Пример 30 Редактирование Т-клеток человека с помощью BC22n, UGI и 91-мерных онРНК

Эффективность редактирования оснований 91-мерных онРНК, оцененную с помощью NGS и/или нокаута рецептора, сравнивали с эффективностью 100- мерных онРНК в качестве контроля с теми же направляющими последовательностями.

[0030] Протестированные 91-мерные онРНК включают направляющую последовательность из 20 нуклеотидов (обозначена буквой N) и направляющий каркас, как показано ниже: mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU mGmC*mU (SEQ ID NO: 520), где A, C, G, U и N представляют собой аденин, цитозин, гуанин, урацил и любой рибонуклеотид соответственно, если не указано иное. Символ m указывает на модификацию 2'O-метила, а * указывает на фосфоротиоатную связь между нуклеотидами. Немодифицированные и модифицированные версии направляющих представлены в 5C (Таблица последовательностей).

Пример 30,1 Подготовка Т-клеток

Компоненты афереза от здоровых доноров получали коммерческим путем (Hemacare), клетки промывали, повторно суспендировали в буфере CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) и обрабатывали в устройстве MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Т-клетки выделяли посредством положительной селекции с помощью набора Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead для человека (Miltenyi Biotec, кат. № 130-122-352). Т-клетки разделяли на аликвоты и криоконсервировали для будущего использования в CS10 Cryostor® (StemCell Technologies, кат. № 07930).

После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10 ^6/мл в среду для роста Т-клеток (TCGM), состоящую из CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки AB человека (GeminiBio, кат. № 100-512) 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки

выдерживали в этой среде в течение 24 часов, после чего их активировали реагентом T Cell TransAct™ для человека (Miltenyi, кат. № 130-111-160), добавленным в соотношении 1:100 по объему. Т-клетки активировали в течение 48 часов до обработки LNP.

Пример 30.2. Обработка LNP и размножение Т-клеток

Через 48 часов после активации, Т-клетки собирали , центрифугировали при 500 g в течение 5 минут и ресуспендировали в концентрации 1×10^6 Т-клеток/мл в среде для посева Т-клеток (TCPM): версия без сыворотки TCGM, содержащая 400 Ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 10 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 10 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). 50 мкл Т-клеток в TCPM (5×10^4 Т-клеток) добавляли на лунку для обработки в плоскодонные 96-луночные планшеты.

LNP готовили, как описано в Примере 1, в соотношении 35/47,5/15/2,5 (липид A/холестерин/DSPC/PEG2k-DMG). LNP составляли с молярным соотношением аминолипида к РНК-фосфату (N:P), равным около 6. LNP с инкапсулированным одним видом РНК, либо онРНК, как описано в Таблице 74, мРНК BC22n (SEQ ID №: 1), либо мРНК UGI (SEQ ID № 34).

Таблица 74-100-мерные и 91-мерные онРНК.

Целевой ген	100-мерные	91-мерные
TRAC	G016017	G023520
TRBC1/2	G016200	G023524
CIITA	G016086	G023521
B2M	G015991	G023519
CD38	G019771	G023522
HLA- A	G021209	G023523

Перед обработкой Т-клеток, LNP, инкапсулирующие онРНК, разводили до 6,64 мкг/мл в среде для обработки Т-клеток (TCTM): вариант TCGM, содержащий 20 мкг/мл rhApoE3 в отсутствие интерлейкинов 2, 5 или 7. Эти LNP инкубировали при 37°C в течение 15 минут и серийно разбавляли 1:4 с применением TCTM, что приводило к 8-моментной серии разведений в диапазоне от 6,64 мкг/мл до нуля. Аналогично, LNP, нагруженные либо мРНК BC22n (SEQ ID NO: 1), либо мРНК UGI (SEQ ID NO: 34) разбавляли в TCTM до 3,32 и 1,67 мкг/мл соответственно, инкубировали при 37°C в течение 15 минут и смешивали 1:1 по объему с LNP онРНК, серийно разбавленными на предыдущем этапе. Наконец, 50 мкл полученной смеси добавляли к Т-клеткам в 96-луночных планшетах в соотношении 1:1 по объему. Т-клетки инкубировали при 37°C в течение 24 часов, после чего их собирали, центрифугировали при 500 g в течение 5 минут, ресуспендировали в 200 мкл TCGM и возвращали в инкубатор.

Пример 30.3. Оценка результатов редактирования с помощью секвенирования нового поколения (NGS)

Через четыре дня после обработки LNP Т-клетки подвергали лизису, ПЦР-амплификации каждого локуса-мишени и последующему NGS-анализу, как описано в примере 1. Таблицы 75-80 и Фиг. 48, 50A, 50B, 51 показаны уровни редактирования и чистота редактирования C в T в Т-клетках, обработанных уменьшающейся массой 100-мерных или 91-мерных онРНК, нацеленных на TRAC, TRBC1, TRBC2, CIITA, B2M или CD38.

По сравнению с их 100-мерными версиями 91-мерные онРНК приводили к более высокой частоте редактирования при доставке в той же концентрации. Этот результат наблюдался для всех 5 различных наборов онРНК, проанализированных с помощью NGS, которые нацелены на 6 различных геномных локусов. Никаких различий в чистоте редактирования C в T не наблюдалось между 100-мерными и 91-мерными онРНК. Набор онРНК, нацеленных на ген HLA-A, оценивали с помощью проточной цитометрии вместо NGS из-за гиперполиморфной природы локуса HLA-A.

Таблица 75 - Средний процент редактирования локуса TRAC в Т-клетках, обработанных онРНК в формате 100-мер (G016017) или 91-мер (G023520).

	TRAC											
	100-мерные						**91-мерные**					
	C в T		**C в A/G**		**Инделы**		**C в T**		**C в A/G**		**Инделы**	
онРНК (нг)	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
166,00	96,7	0,4	1,0	0,2	1,5	0,3	94,9	0,0	2,2	0,2	2,5	0,3
41,50	98,0	0,5	0,4	0,1	0,5	0,4	97,5	0,1	0,8	0,0	1,2	0,1
10,38	98,4	0,4	0,2	0,1	0,5	0,1	98,4	0,1	0,4	0,1	0,7	0,1
2,59	97,2	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1	98,2	0,2	0,3	0,1	0,5	0,0
0,65	78,3	0,9	0,3	0,1	0,5	0,0	92,0	0,5	0,3	0,1	0,4	0,1
0,16	37,4	0,9	0,1	0,0	0,2	0,1	55,3	0,7	0,2	0,0	0,3	0,1
0,04	11,6	0,9	0,2	0,1	0,1	0,1	19,4	0,9	0,2	0,1	0,2	0,1
0,00	0,9	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,8	0,1	0,2	0,0	0,1	0,0

Таблица 76 - Средний процент редактирования локуса TRBC1 в Т-клетках, обработанных онРНК в формате 100-мер (G016200) или 91-мер (G023524). .

	TRBC1											
	100-мерные						**91-мерные**					
	C в T		**C в A/G**		**Инделы**		**C в T**		**C в A/G**		**Инделы**	
онРНК (нг)	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
166,00	95,1	0,5	1,3	0,2	1,9	0,2	91,6	1,0	3,4	0,1	4,0	0,8

41,50	96,2	0,8	0,6	0,1	1,3	0,3	95,3	0,6	1,5	0,2	2,1	0,3
10,38	94,6	0,6	0,4	0,1	1,0	0,2	96,0	0,4	0,8	0,2	1,1	0,1
2,59	83,5	0,7	0,5	0,1	0,7	0,3	92,1	0,6	0,6	0,1	0,9	0,5
0,65	48,1	2,0	0,4	0,1	0,3	0,1	69,8	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2
0,16	17,3	0,7	0,3	0,1	0,3	0,4	34,0	0,5	0,4	0,0	0,3	0,1
0,04	6,2	1,2	0,3	0,1	0,2	0,1	10,9	0,7	0,5	0,1	0,1	0,1
0,00	1,3	0,1	0,4	0,1	0,2	0,1	1,2	0,4	0,3	0,2	0,1	0,1

Таблица 77 - Средний процент редактирования локуса TRBC2 в Т-клетках, обработанных онРНК в формате 100-мер (G016200) или 91-мер (G023524).

	TRBC2											
	100-мерные						**91-мерные**					
	С в Т		**С в A/G**		**Инделы**		**С в Т**		**С в A/G**		**Инделы**	
онРНК (нг)	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
166,00	96,5	0,1	1,2	0,3	1,3	0,3	92,4	0,4	3,2	0,1	3,7	0,3
41,50	97,3	0,5	0,7	0,0	0,9	0,0	96,1	0,3	1,3	0,1	1,7	0,5
10,38	95,3	0,9	0,6	0,2	1,0	0,1	97,1	0,1	0,6	0,1	1,2	0,2
2,59	78,3	1,4	0,6	0,0	0,6	0,1	92,8	0,8	0,7	0,1	0,7	0,2
0,65	41,1	1,1	0,3	0,0	0,4	0,1	66,5	2,0	0,4	0,3	0,5	0,2
0,16	13,9	1,5	0,3	0,1	0,2	0,0	29,7	2,5	0,3	0,2	0,3	0,2
0,04	5,1	0,7	0,3	0,0	0,3	0,1	10,3	0,5	0,4	0,1	0,3	0,1
0,00	1,5	0,4	0,4	0,1	0,2	0,1	1,8	0,3	0,4	0,1	0,2	0,1

Таблица 78 - Средний процент редактирования локуса CIITA в Т-клетках, обработанных онРНК в формате 100-мер (G016086) или 91-мер (G023521).

	CIITA											
	100-мерные						**91-мерные**					
	С в Т		**С в A/G**		**Инделы**		**С в Т**		**С в A/G**		**Инделы**	
онРНК (нг)	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
166,00	98,1	0,2	0,7	0,1	0,6	0,1	96,9	0,3	1,3	0,0	1,4	0,2
41,50	97,3	0,2	0,4	0,1	0,3	0,1	98,1	0,2	0,6	0,1	0,8	0,1
10,38	82,9	0,3	0,3	0,0	0,2	0,1	97,5	0,4	0,5	0,2	0,4	0,1
2,59	43,3	0,5	0,3	0,1	0,2	0,1	88,0	1,1	0,4	0,1	0,3	0,1
0,65	14,5	0,9	0,3	0,1	0,1	0,1	50,4	1,9	0,3	0,1	0,1	0,1

0,16	4,3	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	17,7	0,5	0,3	0,0	0,1	0,1
0,04	1,8	0,2	0,3	0,1	0,1	0,0	5,7	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0
0,00	0,6	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0	0,8	0,0	0,2	0,1	0,1	0,0

Таблица 79 - Средний процент редактирования локуса B2M в Т-клетках, обработанных онРНК в формате 100-мер (G015991) или 91-мер (G023519).

	B2M											
	100-мерные						**91-мерные**					
	C в T		**C в A/G**		**Инделы**		**C в T**		**C в A/G**		**Инделы**	
онРНК (нг)	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
166,00	92,5	0,3	4,2	0,2	2,8	0,4	89,0	0,9	6,9	0,5	3,8	0,3
41,50	97,2	0,2	1,3	0,2	1,1	0,1	96,1	0,4	2,1	0,1	1,5	0,4
10,38	97,6	0,4	0,6	0,1	0,9	0,1	97,7	0,1	0,8	0,0	1,0	0,1
2,59	96,8	0,1	0,5	0,0	0,7	0,1	97,9	0,1	0,6	0,0	0,6	0,1
0,65	79,5	0,9	0,3	0,0	0,3	0,0	90,3	0,3	0,4	0,0	0,5	0,1
0,16	39,8	0,3	0,3	0,0	0,2	0,1	54,1	0,4	0,3	0,1	0,2	0,0
0,04	13,9	0,3	0,3	0,1	0,1	0,0	20,8	0,8	0,3	0,0	0,1	0,1
0,00	2,1	0,2	0,3	0,0	0,1	0,0	2,0	0,4	0,3	0,0	0,1	0,0

Таблица 80 - Средний процент редактирования локуса CD38 в Т-клетках, обработанных онРНК в формате 100-мер (G019771) или 91-мер (G023522).

	CD38											
	100-мерные						**91-мерные**					
	C в T		**C в A/G**		**Инделы**		**C в T**		**C в A/G**		**Инделы**	
онРНК (нг)	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
166,00	92,7	0,6	1,6	0,2	5,4	0,4	91,0	0,6	2,5	0,2	6,1	0,5
41,50	93,9	0,4	0,7	0,1	5,1	0,3	93,4	0,5	1,0	0,0	5,2	0,5
10,38	93,7	0,1	0,7	0,1	4,8	0,2	94,0	0,4	0,6	0,1	4,6	0,2
2,59	88,4	0,9	0,5	0,1	3,3	0,3	92,4	0,7	0,6	0,1	3,8	0,3
0,65	54,8	1,6	0,4	0,0	1,9	0,3	67,3	0,3	0,4	0,1	2,3	0,0
0,16	19,7	0,4	0,5	0,1	0,7	0,1	27,8	0,4	0,5	0,1	1,0	0,2
0,04	5,9	0,5	0,5	0,0	0,3	0,1	9,1	0,6	0,4	0,1	0,4	0,1
0,00	0,4	0,0	0,4	0,1	0,1	0,0	0,5	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0

Пример 30,4 Оценка нокаута рецепторов с помощью проточной цитометрии

Через семь дней после обработки LNP Т-клетки анализировали с помощью

проточной цитометрии для оценки нокаута рецепторов. Т-клетки инкубировали с фиксирующим красителем жизнеспособности (Beckman Coulter, кат. C36628) и коктейлем антител, нацеленным на следующие молекулы: CD3 (Biolegend, кат. 317336), CD4 (Biolegend, кат. 317434) и CD8 (Biolegend, кат. 301046), B2M (Biolegend, кат. 316306), CD38 (Biolegend, кат. 303516), HLA-A2 (Biolegend, кат. 343304) и HLA-DR, DP, DQ (Biolegend, кат. 361714). Затем клетки промывали, анализировали на приборе Cytoflex LX (Beckman Coulter) с помощью пакета программ FlowJo. Перед определением экспрессии каких-либо маркеров Т-клетки гейтировали по размеру, жизнеспособности и позитивности относительно CD8. Полученные данные были нанесены на GraphPad Prism v. 9.0.2 и проанализированы с применением нелинейной регрессии с переменным наклоном (четыре параметра).

Как показано в Таблицах 81-83 и на Фиг. 52, 53A-55B, все протестированные 91-мерные онРНК превзошли свои 100-мерные версии. Как показано в **Таблице 84**, это увеличение эффективности было переменным, с 4,6-кратным увеличением, наблюдаемым для CIITA, и 1,14-кратным увеличением, наблюдаемым для B2M. Среди 6 протестированных мишеней те, у которых более низкая активность (т.е. более высокая EC50) в 100-мерном формате (CIITA и HLA-A), по-видимому, получают наибольшую пользу от использования 91-мерных онРНК.

Таблица 81. Средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов CD3 после воздействия онРНК на TRAC или TRBC1/2 в 100-мерном или 91-мерном форматах.

онРНК (нг)	TRAC (CD3-)				онРНК (нг)	TRBC1/2 (CD3-)			
	100-мерные		91-мерные			100-мерные		91-мерные	
	Среднее	SD	Среднее	SD		Среднее	SD	Среднее	SD
166,00	98,4	0,3	98,2	0,3	166,00	99,6	0,3	99,1	0,3
41,50	98,1	0,1	98,5	0,5	41,50	99,8	0,1	99,6	0,1
10,38	97,7	0,2	98,0	0,4	10,38	98,8	0,4	99,9	0,1
2,59	95,2	0,4	97,4	0,6	2,59	84,9	1,1	97,4	0,6
0,65	74,7	1,0	88,0	0,8	0,65	45,7	1,6	73,5	2,8
0,16	33,5	2,4	51,0	1,0	0,16	16,4	0,9	31,6	0,8
0,04	11,0	0,7	18,3	0,8	0,04	5,5	0,4	10,2	0,5
0,00	1,1	0,2	1,3	0,2	0,00	1,2	0,2	1,2	0,1

Таблица 82 - Средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов HLA-DR, DP, DQ или HLA-A2 после обработки онРНК, нацеленной на CIITA или HLA-A, соответственно, в 100-мерном или 91-мерном форматах.

онРН (нг)	CIITA (HLA-DR, DP, DQ-)		онРНК (нг)	HLA-A (HLA-A2-)	
	100-мерные	91-мерные		100-мерные	91-мерные

	Среднее	SD	Среднее	SD		Среднее	SD	Среднее	SD
166,00	98,3	0,2	98,7	0,2	166,00	98,8	0,1	99,6	0,2
41,50	96,9	0,7	98,4	0,3	41,50	93,6	0,8	99,2	0,4
10,38	85,2	0,7	97,7	0,3	10,38	70,2	1,0	93,8	1,4
2,59	58,7	0,2	89,4	1,3	2,59	34,0	2,1	63,2	3,0
0,65	44,8	1,1	63,4	0,5	0,65	12,1	1,3	28,5	1,2
0,16	38,2	1,6	45,2	2,6	0,16	3,3	0,2	8,3	0,6
0,04	37,8	1,0	38,2	0,5	0,04	0,9	0,3	2,6	0,5
0,00	35,1	2,5	37,6	1,7	0,00	0,1	0,0	0,3	0,2

Таблица 83 - Средний процент CD8+ Т-клеток, которые являются негативными в отношении поверхностных рецепторов B2M или CD38 после обработки онРНК, нацеленными на B2M или CD38, соответственно, в 100-мерном или 91-мерном форматах.

	B2M (B2M-)				онРНК (нг)	CD38 (CD38-)			
	100-мерные		91-мерные			100-мерные		91-мерные	
онРНК (нг)	Среднее	SD	Среднее	SD		Среднее	SD	Среднее	SD
166,00	98,0	0,4	98,3	0,2	166,00	99,8	0,2	99,8	0,1
41,50	98,2	0,0	98,4	0,4	41,50	99,6	0,1	99,9	0,1
10,38	94,5	0,7	97,2	0,3	10,38	98,4	0,3	99,5	0,1
2,59	68,3	3,2	81,4	3,4	2,59	87,4	1,9	94,3	0,9
0,65	8,4	6,8	11,4	2,6	0,65	47,0	4,3	60,0	1,9
0,16	0,4	0,3	0,5	0,1	0,16	20,5	4,9	23,8	1,6
0,04	0,4	0,6	0,2	0,1	0,04	16,5	10,1	12,5	0,6
0,00	0,9	0,7	1,6	0,9	0,00	17,2	4,1	13,7	0,7

Таблица 84 - Количество (пмоль) онРНК, которое приводит к 50% потере экспрессии рецептора на поверхности CD8+ Т-клеток (EC50). Крайний правый столбец демонстрирует кратное увеличение эффективности, достигаемое 91-мерной онРНК, по сравнению со 100-мерной онРНК с той же направляющей последовательностью.

	100-мерные		91-мерные		EC50 сдвиг (100-мерные/91-мерные)
Целевой ген	ID онРНК	EC50 (пмоль)	ID онРНК	EC50 (пмоль)	

TRAC	G016017	0,008	G023520	0,005	1,63
TRBC1/2	G016200	0,023	G023524	0,010	2,22
CIITA	G016086	0,123	G023521	0,027	4,60
B2M	G015991	0,055	G023519	0,048	1,14
CD38	G019771	0,027	G023522	0,020	1,41
HLA A	G021209	0,150	G023523	0,053	2,81

Пример 31 Редактирование оснований: влияние дозы мРНК UGI на редактирование in vivo

Профили редактирования in vivo в печени оценивали с использованием фиксированных доз BC22n (**SEQ ID NO: 1**) и направляющей РНК, нацеленной на ANAPC5 (G019427), а также серийного разведения мРНК UGI (**SEQ ID NO: 34**).

Пример 31.1 Редактирование in vivo по данным NGS

В этом исследовании использовали пятнадцать коммерчески доступных самок мышей CD-1 в возрасте от 6 до 10 недель (n=3 на группа). Животных взвешивали перед введением дозы для расчета дозы. Каждый вид РНК был составлен отдельно в LNP. LNP в основном готовили, как описано в примере 1. LNP содержали ионизируемый липид A, холестерин, DSPC и PEG2k-DMG в молярном соотношении 50:38:9:3 соответственно. Комплексы липид-нуклеиновая кислота были составлены с молярным соотношением аминолипида к фосфату РНК (N:P), составляющим около 6. LNP инкапсулировали один вид РНК, либо G019427, мРНК BC22n (SEQ ID NO: 1), либо мРНК UGI (SEQ ID NO: 34).

LNP, инкапсулирующие мРНК редактора оснований, и LNP, инкапсулирующие онРНК, смешивали и вводили одновременно в фиксированных дозах 0,2 мг/кг и 0,1 мг/кг РНК по массе соответственно (мРНК и онРНК редактора) вместе с дозами мРНК UGI 0,0, 0,03, 0,1 и 0,3 мг/кг РНК по массе. Группе отрицательного контроля вводили только буфер TSS. Составы вводили внутривенно посредством инъекции в хвостовую вену в соответствии с дозами, перечисленными в **Таблице 85**.

Таблица 85 - Группы животных и соответствующие LNP

Образец	**Грузы LNP**	**мРНК редактора (мг/кг)**	**онРНК (мг/кг)**	**мРНК UGI (мг/кг)**
TSS	Отсутствует	0	0	0
0,0 мг/кг UGI	мРНК BC22n	0,2 мг/кг	0,1 мг/кг	н/д
0,03 мг/кг UGI	мРНК UGI			0,03 мг/кг
0,1 мг/кг UGI	G019427			0,1 мг/кг
0,3 мг/кг UGI				0,3 мг/кг

Животных периодически наблюдали на предмет побочных эффектов в течение по меньшей мере 24 часов после введения дозы. Через шесть дней после лечения животных

усыпляли путем пункции сердца под анестезией изофлураном; ткань печени собирали для дальнейшего анализа. Образцы печени массой от 5 до 15 мг собирали для выделения геномной ДНК. Образцы геномной ДНК анализировали с помощью секвенирования NGS, как описано в примере 1. Данные редактирования и процент чистоты C в T показаны в **Таблице 86 и на Фиг. 56-57**.

Таблица 86 - Средний процент редактирования локуса ANAPC5 в печени мыши с увеличением количества мРНК UGI.

мРНК UGI	% C в T		% C в A/G		Индел		% чистоты C в T	
(мг/кг)	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
TSS	0,10	0,00	0,71	0,03	0,11	0,10	11,01	0,38
0	25,77	4,18	21,64	1,52	24,29	26,51	34,80	4,90
0,03	68,20	2,38	2,30	0,54	4,11	4,02	91,50	1,27
0,1	67,47	0,55	2,04	0,25	3,92	3,71	92,15	0,39
0,3	66,67	0,67	2,17	0,14	3,88	3,63	91,99	0,66

Пример 32: Определение отношения BC22n к UGI in vitro

Уровни экспрессии белка определяют с использованием версий белка с меткой HiBiT. Для определения относительных количеств белка-редактора оснований и белка UGI, экспрессируемых для эффективного редактирования оснований с высокой чистотой C в T, проводят параллельные эксперименты по редактированию, в одном из которых используется мРНК, кодирующую HiBiT-тегированный редактор оснований, а в другом используется мРНК, кодирующую UGI с тегом HiBiT.

Подготовку клеток, инженерию и анализы редактирования проводят, как в примере 9. Одна часть эксперимента (помеченная редактором) трансфицируется мРНК, кодирующей HiBiT-меченый BC22n (SEQ ID NO: 4), и мРНК UGI (SEQ ID NO: 34). Другая часть эксперимента (с меткой UGI) трансфицируется редактором оснований, кодирующим мРНК (SEQ ID NO: 1), и мРНК, кодирующей UGI с меткой Hibit.

Через 24 часа после трансфекции количество живых T-клеток в образце определяют с помощью анализа титра клеток (Promega Cat № G7571), а количество белков, меченных HiBiT, измеряют с помощью анализа литического обнаружения Nano-Glo® HiBiT (кат. № Promega N3040). Секвенирование NGS проводят через 96 часов после трансфекции для оценки общего редактирования и уровней чистоты C в T. Уровни белка BC22n и UGI наносятся на график в зависимости от общих уровней редактирования, чтобы определить минимальное количество клеток каждой белковой клетки, которое требуется для достижения уровней редактирования с насыщением и чистоты C в T.

Оптимальное соотношение BC22n и UGI-белков рассчитывается путем деления минимального количества BC22-белков на клетку, необходимого для достижения уровней редактирования с насыщением, на минимальное количество UGI-белков на клетку, необходимое для достижения максимальной чистоты C в T.

Подобные методы можно использовать для расчета отношения основного редактора к белку UGI, которые используют разные типы клеток, разные направляющие или разные методы трансфекции.

Пример 33. *Титрование* UGI in vivo с более низкими дозами

Редактирование оснований проводят на мышах для оценки общей эффективности редактирования и чистоты C в T при более низких уровнях мРНК UGI. Детали эксперимента такие же, как описано в **примере 30**, со следующими исключениями. LNP, инкапсулирующие мРНК BC22n, и LNP, инкапсулирующие онРНК, смешивают в фиксированных дозах 0,2 мг/кг и 0,1 мг/кг грузов РНК соответственно и комбинируют с дозами мРНК UGI 0,0, 0,0001, 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1 и 0,3 мг/кг. Группа отрицательного контроля представляет собой животное, получавшее TSS. Препараты вводят внутривенно посредством инъекции в хвостовую вену. Через шесть дней после лечения животных усыпляли путем пункции сердца под анестезией изофлураном; ткань печени собирали для дальнейшего анализа. Образцы печени массой от 5 до 15 мг собирали для выделения геномной ДНК и общей РНК. Образцы геномной ДНК анализируют с помощью секвенирования NGS, как описано в примере 1, для определения минимальной дозы мРНК UGI, необходимой для максимальной чистоты редактирования C-в-T в печени мыши.

Пример 34 Цитотоксическая чувствительность сконструированных Т-клеток

Сконструированные Т-клетки анализировали на цитотоксическую чувствительность при нацеливании на них естественных клеток-киллеров (NK).

NK-клетки (Stemcell Technologies) размораживают и ресуспендируют при концентрации клеток 1×10^6 клеток/мл в среде для роста Т-клеток (TCGM), состоящей из OpTmizer TCGM, и дополнительно добавляют 100 ЕД/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Peprotech, Кат. № 200-02), 5 нг/мл IL-7 (Peprotech, кат. № 200-07), 5 нг/мл IL-15 (Peprotech, кат. № 200-15). Клетки инкубировали при 37 °C в течение 24 часов.

Через 24 часа после размораживания NK-клетки метили 0,5 мкМ Cell Trace Violet следующим образом: флакон Cell Trace Violet (набор CellTrace™ Violet Cell Proliferation Kit, для проточной цитометрии, кат. № C34571) восстанавливали в DMSO из набора для получения рабочей концентрации 5 мМ. Два мкл рабочего is CTV разбавляли 18 мкл фосфатно-солевого буфера (Corning, кат. № 21-040-CV) до получения концентрации 0,5 мМ. NK-клетки центрифугируют при 500xg в течение 5 минут, среду сливали и клетки ресуспендируют в фосфатно-солевом буфере (PBS) в концентрации 1×10^6 клеток/мл, так что конечная концентрация красителя CTV составляет 0,5 мкМ. Клетки смешивают с раствором красителя CTV (Cell Trace Violet) и инкубируют при 37°C в течение 20 минут. Несвязанный краситель гасили добавлением TCGM и инкубировали в течение 5 минут. Клетки центрифугировали при 500 x g в течение 5 минут. Клетки ресуспендировали в TCGM с добавлением 100 Ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл IL-7 (Peprotech, кат. № 200-07), 5 нг/мл IL- 15 (Peprotech, кат. № 200-15) в концентрации 2×10^6 клеток/мл. Чтобы протестировать ряд соотношений

эффектор:мишень (E:T), меченые CTV NK-клетки делили на аликвоты в 100 мкл среды в 6-точечном 2-кратном серийном разведении, при этом максимальное количество клеток составляло 2×10^5 клеток. Образцы, содержащие только среду, включены в качестве отрицательного контроля.

Т-клетки конструируют с использованием мРНК BC22n и UGI, как описано в **примере 14**, с использованием G023523, нацеленного на HLA-A, или G015991, нацеленного на B2M. Неотредактированные (WT) Т-клетки, неокрашенные, убитые нагреванием LD и 7-AAD FMO (2×10^4 немеченых NK-клеток и 2×10^4 Т-клеток ДТ) и CTV+ (2×10^5 CTV-меченых NK-клеток) также включены в качестве контроля. Т-клетки ресуспендировали при плотности 2×10^5 клеток в TCGM, состоящем из OpTmizer TCGM, и дополнительно добавляли 100 Ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл IL- 7 (Peprotech, кат. № 200-07), 5 нг/мл IL-15 (Peprotech, кат. № 200-15). Двадцать тысяч Т-клеток добавляли в каждую лунку с NK-клетками и контрольными средами. Клетки инкубировали при 37 °C в течение 24 часов.

Через двадцать четыре часа половина объема клеток из лунки, подвергнутой тепловому умерщвлению LD, была убита нагреванием и перенесена обратно в ту же лунку в планшете для анализа. Клетки центрифугировали и ресуспендировали в 80 мкл раствора 1:200 v/v 7-AAD (BD Biosciences, кат. № 559925) в буфере FACS (PBS+2% FBS (Gibco, кат. № A31605-02) + 2 мМ EDTA) (Invitrogen, кат. № 15-575-020). Данные по специфическому лизису Т-клеток получали с помощью проточной цитометрии на приборе Cytoflex LX (Beckman Coulter) и анализировали с применением пакета программного обеспечения FlowJo. Сначала были нарисованы гейты на CTV-отрицательной популяции, чтобы гейтировать NK-клетки, ззатем гейты на синглетах, после чего были нарисованы гейты на 7-AAD-отрицательной популяции, чтобы гейтировать живые Т-клетки. Процент лизиса Т-клеток рассчитывали путем вычитания процента живых клеток из 100.

Пример 35. Этот абзац намеренно оставлен пустым**.**

Пример 36 Экспрессия белка редактора оснований и UGI в первичных гепатоцитах человека

Редактирование оснований выполняли с помощью мРНК, кодирующих белки со слитыми метками HiBiT в первичных гепатоцитах человека, для определения относительных количеств ферментных единиц редактора оснований и белка UGI, подходящих для высокоэффективного редактирования с высокой чистотой C в T.

Информационные РНК, кодирующие BC22n с С-концевой меткой HiBiT (BC22n-HiBIT, SEQ ID NO: 4), BC22-2XUGI (2 тандемные копии UGI в *цис*-положении) с С-концевой меткой HiBiT (BC22-2XUGI-HibIT, SEQ ID NO: 314) и UGI с С-концевой меткой HiBiT (UGI-HiBiT, SEQ ID NO: 316) трансфицировали в первичные гепатоциты человека (PHH) в ответ на дозу с фиксированной концентрацией направляющей РНК, нацеленной на B2M (G015991; SEQ ID NO: 179) для определения минимального количества копий внутриклеточного редактора оснований и белка UGI для выполнения редактирования оснований с высокой активностью (общий процент редактирования %= 2XEC90) и

высокой чистотой С-в-Т (% чистоты С-в-Т=2X EC90). BC22n-HiBiT титровали при фиксированных концентрациях направляющей B2M и UGI (SEQ ID NO: 34), UGI-HiBiT титровали при фиксированных концентрациях направляющей B2M и BC22n (SEQ ID NO: 1), а BC22-2XUGI-HiBiT титровали с фиксированной концентрацией направляющей B2M без какой-либо дополнительной мРНК UGI *в транс*. Литический анализ HiBiT (Promega кат.№ N3040) проводили через двадцать часов после трансфекции для определения уровней внутриклеточного белка в ранний момент времени. Затем эти уровни белка были связаны с редактированием конечной точки в локусе B2M, полученным из данных NGS, через девяносто шесть часов после трансфекции.

Пример 36.1 Получение и трансфекция клеток

Клетки PHH (ThermoFisher, партия HU8284) размораживали и выделяли в среду CHRMs (Gibco, кат. № CM7000). Клетки ресуспендируют в первичных средах для посева гепатоцитов (состоящих из среды William's E (Gibco, кат. № A1217601) и добавок для первичных посевов гепатоцитов (Gibco, кат. № CM3000)) до высевания в покрытых коллагеном 96-луночных планшетах с плотностью 30000 клеток/лунку в течение 24 часов. Клетки промывали и добавляли свежую первичную поддерживающую среду для гепатоцитов.

Реагент для липофекции готовили, как описано в примере 1, с молярным соотношением 50/9/38/3 липида A, DSPC, холестерина и PEG2k-DMG соответственно. Каждый вид РНК (основной редактор мРНК, мРНК UGI или нРНК G015991 (SEQ ID NO: 179)) индивидуально смешивали в нерасфасованном виде с реагентом для липофекции при молярном отношении липидамина к фосфату РНК (N:P) около 6. Полученный результат липоплексный материал в нерасфасованном виде предварительно инкубировали с 10% FBS (Gibco, кат. № A3160501) в первичной среде для поддержания гепатоцитов (состоящей из среды William's E (Gibco, кат. № A1217601) и первичных добавок для поддержания гепатоцитов (Gibco, кат. № CM4000)), за 15 минут до добавления к гепатоцитам.

Для титрования BC22n-HiBiT в каждую лунку вводили три компонента в конечном объеме 100 мкл: мРНК BC22n-HiBiT в диапазоне от 100 нг до 0 нг, 11 нг мРНК UGI и 2 пмоль G015991 (B2M), как описано в **таблице 87**. Для титрования UGI-HiBiT в каждую лунку вводили три компонента в конечном объеме 100 мкл: мРНК UGI-HiBiT в диапазоне от 100 нг до 0 нг, 33 нг мРНК BC22n и 2 пмоль G015991 (B2M), как описано в **Таблице 88**. Для титрования BC22-2XUGI-HiBiT в каждую лунку вводили три компонента в конечном объеме 100 мкл: мРНК BC22-2XUGI-HiBiT в диапазоне от 100 нг до 0 нг, 11 нг мРНК UGI и 2 пмоль G015991 (B2M), как описано в **Таблице 89**.

Через 96 часов после трансфекции отдельные планшеты с репликами PHH, которые были трансфецированы одновременно с планшетами HiBiT, подвергали лизису, ПЦР-амплификации локуса B2M и последующему NGS-анализу, как описано в примере 1. Все эксперименты проводили в трех биологических повторностях. Фоновые изменения С-в-Т, С-в-A/G и индели (все <2%) вычитались из всех лунок путем расчета средних фоновых

процентов для набора необработанных лунок. Результаты редактирования для различных концентраций мРНК BC22n-HiBiT показаны в **таблице 87**, а общее редактирование для различных концентраций мРНК BC22n-HiBiT показано на **Фиг. 58A**. Результаты редактирования для различных концентраций мРНК UGI-HiBiT показаны в **таблице 88**, а чистота C-в-T при различных концентрациях мРНК UGI-HiBiT показана на **Фиг. 58B**. Результаты редактирования для различных концентраций мРНК BC22-2XUGI-HiBiT показаны в **таблице 89**. Общее редактирование и чистота C-в-T с различными концентрациями мРНК BC22-2XUGI-HiBiT показаны на **Фиг. 58C** и **Фиг. 58D** соответственно.

Чтобы облегчить сравнение мРНК разного размера, на всех фигурах дозы мРНК указаны в единицах молярности. Для этих целей молекулярная масса мРНК BC22n была принята за 1724,25 кДа, мРНК BC22-2X-UGI за 1915,12 кДа, мРНК UGI за 287,58 кДа, а онРНК за 29,66 кДа. Добавление тега HiBiT к любой мРНК увеличивало ее молекулярную массу на 18,24 кДа.

Таблица 87 - Среднее редактирование в РНН с увеличением доз мРНК BC22n-HiBiT.

Доза (нг)	**Доза (нМ)**	**n**	**C-в-T**		**C-в-A/G**		**Инделы**		**Всего редактирования**		**Чистота C-в-T**	
			Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
100,00	0,2857	3	84,87	1,37	0,95	0,28	0,80	0,61	86,74	1,83	97,99	0,93
33,00	0,0952	3	78,63	0,70	0,73	0,19	0,93	0,29	80,08	0,94	97,93	0,50
11,00	0,0317	3	66,33	3,72	0,46	0,24	0,72	0,39	67,19	3,67	98,27	0,39
3,70	0,0106	3	45,33	1,25	0,19	0,21	0,40	0,21	46,43	1,70	98,72	0,25
1,23	0,0035	3	26,57	0,99	0,32	0,29	0,90	0,58	26,92	1,29	95,69	2,67
0,41	0,0012	3	11,77	0,61	0,12	0,21	0,03	0,05	11,96	0,72	98,75	1,55
0,14	0,0004	3	5,43	0,85	0,00	0,00	0,08	0,14	5,47	0,82	98,58	2,45
0,00	0,0000	3	0,09	0,13	0,07	0,13	0,03	0,03	1,25	0,55	н/д	н/д

Таблица 88 - Среднее редактирование в РНН с увеличением доз мРНК UGI-Hibit.

Доза (нг)	**Доза (нМ)**	**n**	**C-в-T**		**C-в-A/G**		**Инделы**		**Всего редактирования**		**Чистота C-в-T**	
			Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
100,00	1,6400	3	81,10	3,33	0,80	0,13	1,09	0,42	83,32	3,34	97,74	0,52
25,00	0,4100	1	80,73	2,17	0,52	0,32	1,43	0,11	82,40	1,81	97,64	0,49

6,25	0,1025	3	77,10	3,71	0,64	0,55	1,15	0,61	79,19	4,40	97,74	0,39
1,56	0,0256	3	78,63	2,72	1,92	0,22	1,45	0,53	83,53	3,42	95,91	0,61
0,39	0,0064	3	74,87	1,88	3,15	0,04	2,98	0,71	82,23	1,91	92,45	0,70
0,10	0,0016	3	73,60	2,70	5,62	1,25	4,21	0,53	85,06	2,51	88,22	2,18
0,02	0,0004	3	67,33	0,46	7,30	1,64	5,84	0,61	80,15	1,21	83,67	1,18
0,00	0,0000	3	71,47	2,72	6,99	1,28	5,51	0,63	79,80	3,99	85,15	1,16

Таблица 89 - Среднее редактирование в РНН с увеличением доз мРНК BC22-2XUGI-Hibit.

			C-в-T		**C-в-A/G**		**Инделы**		**Всего редактирования**		**Чистота C-в-T**	
Доза (нг)	**Доза (нМ)**	**n**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
100,00	0,2575	3	81,90	2,37	1,47	0,87	1,34	0,20	84,29	1,23	96,67	0,85
33,00	0,0858	3	79,70	0,49	1,41	0,81	0,92	0,37	82,58	1,13	97,17	1,15
11,00	0,0286	3	65,93	0,75	1,70	0,30	1,47	0,19	68,52	0,96	95,41	0,20
3,70	0,0095	3	47,90	1,01	1,45	0,72	0,89	0,29	50,21	0,91	95,34	1,32
1,23	0,0032	3	27,77	2,64	1,45	0,74	0,86	0,60	29,52	2,34	92,39	3,92
0,41	0,0011	3	14,90	3,07	0,79	0,35	0,30	0,35	15,71	3,41	93,63	2,84
0,14	0,0004	3	7,30	0,74	0,19	0,15	0,02	0,02	7,51	0,86	97,33	1,89
0,00	0,0000	3	0,09	0,13	0,06	0,10	0,02	0,03	0,15	0,10	н/д	н/д

Пример 36.2 Оценка уровня внутриклеточного белка

Через 20 часов после трансфекции уровни белка определяли с помощью системы детекции Nano-Glo® HiBiT Lytic (Promega, кат. № N3040) в соответствии с протоколом производителя. Promega № N3010, коммерчески доступный контрольный белок с меткой HiBiT (известной концентрации и известной молекулярной массы), серийно разбавляли (1:5) в PBS и вносили в лунки, содержащие РНН, которые не были трансфицированы, в качестве эталонного контроля. В стандартные лунки и все остальные экспериментальные лунки добавляли сто мкл восстановленного лизирующего реагента HiBiT. Лизаты переносили на планшеты с белыми стенками, и относительные единицы люминесценции (RLU) считывали с помощью ридера планшетов CLARIstar plus (BMG Labtech) с усилением, установленным на 3600. Фоновый сигнал вычитали из всех лунок, а количество копий белка на лунку для каждого образца рассчитывали с использованием уравнения линейной регрессии, полученного по стандарту HiBiT. Количественное определение HiBiT представлено в **таблице 90** и нормализовано к уровню экспрессии образца мРНК BC22-2XUGI-HiBiT 3,7 нг**.**

Таблица 90 - Средняя экспрессия белка (условные единицы) для белков,

помеченных HiBiT.

мРНК HiBiT	Доза (нг)	Доза (нМ)	Среднее	SD
BC22n-HiBiT	100,00	0,2857	22,59	2,05
	33,00	0,0952	10,07	1,04
	11,00	0,0317	4,12	0,59
	3,70	0,0106	1,09	0,02
UGI-HiBiT	100,00	1,6400	4063,15	532,85
	25,00	0,4100	993,10	76,48
	6,25	0,1025	254,04	26,29
	1,56	0,0256	67,16	7,73
	0,39	0,0064	21,66	1,83
BC22-2XUGI-HiBiT	100,00	0,2575	25,82	2,08
	33,00	0,0858	9,13	1,15
	11,00	0,0286	2,87	0,72
	3,70	0,0095	1,00	0,27

Данные в **Таблице 90** использовались для построения гиперболических кривых и интерполяции единиц белка, выраженных при минимальной дозе, необходимой для достижения редактирования с насыщением или уровней чистоты C-в-T. Минимальная доза в качестве уровней насыщения определяется в данном документе как удвоенная EC90 (2X EC90), концентрация, необходимая для достижения 90% полного редактирования или чистоты C-в-T, соответственно, для каждой тестируемой мРНК.В **таблице 91** показаны дозы 2X EC90 (в нг и нМ) мРНК, протестированных в этом эксперименте, и пептидных единиц BC22 и UGI, а также их соотношения при этих дозах. Для редакторов оснований и UGI-HiBiT белковые единицы равны пептидным единицам. Пептидные единицы UGI для BC22-2XUGI рассчитывали путем умножения белковых единиц BC22-2XUGI на коэффициент 2. Для образцов, отредактированных с помощью BC22n и UGI, экспрессированных как отдельные неслитые белки, отношение единиц пептида BC22n при общем редактировании 2xEC90 к единицам пептида UGI при чистоте C в T 2XEC90 составляло приблизительно 1:10. Для образцов, отредактированных с помощью BC22-2XUGI, отношение пептидных единиц редактора оснований при общем редактировании 2xEC90 к пептидным единицам UGI при чистоте C в T 2XEC90 составляло приблизительно 1:5.

Таблица 91-2X EC90 для мРНК и белка при соответствующих прочтениях редактирования.

мРНК	Прочтения редактирования	мРНК (нг)	мРНК (нМ)	Пептидные единицы
BC22n-HiBiT	Всего редактирования	53,97	0,16	14,94

UGI-HiBiT	Чистота C-в-T	3,85	0,06	156,38
BC22-2XUGI-HiBiT	Всего редактирования (редактор оснований)	49,89	0,13	13,39
	Чистота C-в-T (UGI)	139,23	0,36	70,14

Пример 37 Экспрессия белка редактора оснований и UGI в Т-клетках

Редактирование основания выполняли с помощью мРНК, кодирующих белки со слитыми метками HiBiT в выделенных Т-клетках человека, для определения относительных количеств ферментативных единиц редактора оснований и белка UGI, подходящих для высокоэффективного редактирования с высокой чистотой С в Т.

Пример 37,1 Подготовка Т-клеток

Компоненты афереза от здоровых доноров получали коммерческим путем (Hemacare), клетки промывали, повторно суспендировали в буфере CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) и обрабатывали в устройстве MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Т-клетки выделяли посредством положительной селекции с помощью набора Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead для человека (Miltenyi Biotec, кат. № 130-122-352). Т-клетки разделяли на аликвоты и криоконсервировали для будущего использования в CS10 Cryostor® (StemCell Technologies, кат. 07930).

После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для роста Т-клеток (TCGM), состоящую из CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки АВ человека (GeminiBio, кат. № 100-512) 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Через 24 часа в этой среде. Т-клетки активировали реагентом T Cell TransAct™ для человека (Miltenyi, кат. № 130-111-160), добавленным в соотношении 1:100 по объему.

Пример 37,2 Обработка LNP и размножение Т-клеток

Через 48 часов после активации собирали Т-клетки, центрифугировали при 500 g в течение 5 минут и ресуспендировали в концентрации 1×10^6 Т-клеток/мл в среде для посева Т-клеток (TCPM): версия без сыворотки. TCGM, содержащего 400 ЕД/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Peprotech, кат. № 200-02), 10 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 10 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Пятьдесят тысяч Т-клеток в 50 мкл TCPM добавляли на лунку для обработки в плоскодонных 96-луночных планшетах.

LNP создавали, как описано в Примере 1, в соотношении 35:47,5:15:2,5 (липид A/холестерин/DSPC/PEG2k-DMG). Перед обработкой Т-клетками две отдельные смеси LNP (обозначаемые ниже как смеси «А» и «В») были приготовлены в среде для обработки

Т-клеток (TCTM): вариант TCGM, содержащий 20 мкг/мл rhApoE3 (Peprotech, кат. 350-02) в отсутствие интерлейкинов 2, 5 или 7.

Чтобы определить минимальные уровни мРНК BC22n-HiBiT, необходимые для полного насыщения редактирования, смесь «A» состояла из LNP с мРНК BC22n-HiBiT (SEQ ID NO: 4), разбавленных до 6,68 мкг/мл (3,83 нМ), а смесь «B» состояла из LNP с мРНК UGI (SEQ ID NO: 34), разбавленной до 1,67 мкг/мл (5,8 нМ), и LNP с несколькими грузами, содержащими sgRNAs G023520 (TRAC), G023524 (TRBC1/2), G023521 (CIITA) и G023523 (HLA-A) в соотношении 4,5/8,7/21,4/65,4, разведенные до 6,68 мкг/мл (225,19 нМ). Смеси LNP «A» и «B» инкубировали по отдельности при 37 °C в течение 15 минут. Смесь «A» серийно разбавляли 1:4 в TXTM и смешивали 1:1 по объему со смесью «B». Полученный раствор добавляли к Т-клеткам в 96-луночных планшетах в соотношении 1:1 по объему (50 мкл на лунку).

Чтобы определить минимальные уровни мРНК UGI-HiBiT, необходимые для достижения чистоты от C до T, смесь «A» состояла из LNP с мРНК UGI-HiBiT (SEQ ID NO: 316) разбавленным до 6,68 мкг/мл (21,84 нМ), а смесь «B» состояла из LNP с мРНК BC22n (SEQ ID NO: 1) разбавленным до 3,34 мкг/мл (1,94 нМ) и LNP с несколькими грузами, содержащими онРНК G023520 (TRAC), G023524 (TRBC1/2), G023521 (CIITA) и G023523 (HLA-A) в соотношении 4,5/8,7 /21,4/65,4, разведенный до 6,68 мкг/мл (225,19 нМ). Смеси LNP «A» и «B» инкубировали по отдельности при 37 °C в течение 15 минут. Смесь «A» серийно разбавляли 1:4 в TXTM и смешивали 1:1 по объему со смесью «B». Полученный раствор добавляли к Т-клеткам в 96-луночных планшетах в соотношении 1:1 по объему (50 мкл на лунку).

Чтобы определить минимальные уровни мРНК BC22-2XUGI-HiBiT, необходимые для достижения насыщения общего редактирования и чистоты от C до T, «A» состояла из LNP с мРНК BC22-2XUGI-HiBiT (SEQ ID NO: 314) разбавленным до 6,68 мкг/мл (3,46 нМ), в то время как смесь «B» состояла из LNP с несколькими грузами, содержащими онРНК G023520 (TRAC), G023524 (TRBC1/2), G023521 (CIITA) и G023523 (HLA-A) в соотношении 4,5/8,7 /21,4/65,4, разведенный до 6,68 мкг/мл (225,19 нМ). Смеси LNP «A» и «B» инкубировали по отдельности при 37 °C в течение 15 минут. Смесь «A» серийно разбавляли 1:4 в TXTM и смешивали 1:1 по объему со смесью «B». Полученный раствор добавляли к Т-клеткам в 96-луночных планшетах в соотношении 1:1 по объему (50 мкл на лунку).

После добавления LNP Т-клетки инкубировали при 37°C в течение 24 часов, после чего половину клеток собирали для анализа жизнеспособности клеток и экспрессии белка, а оставшиеся клетки центрифугировали при 500 g в течение 5 минут, ресуспендировали в 200 мкл TCGM и возвращали в инкубатор.

Пример 37,3 Оценка результатов редактирования с помощью секвенирования нового поколения (NGS)

На 4-й день после обработки LNP Т-клетки центрифугировали при 500 g в течение 5 минут, подвергали лизису, ПЦР-амплификации каждого целевого локуса и

последующему анализу NGS, как описано в примере 1. Редактирование результатов в TRAC, TRBC1, TRBC2, и локусы CIITA с различными концентрациями мРНК HiBiT показаны в таблицах 92-95 соответственно. На Фиг. 59A показано полное редактирование при различных концентрациях мРНК BC22n-HiBiT. На Фиг. 59B показана чистота C-в-T при различных концентрациях мРНК UGI-HiBiT. Общее редактирование и чистота C-в-T с различными концентрациями мРНК BC22-2XUGI-HiBiT показаны на Фиг. 59C и Фиг. 59D соответственно.

Таблицы 92-95 показывают данные редактирования для 4 различных геномных локусов (TRAC, TRBC1, TRBC2 и CIITA).

Таблица 92. Среднее редактирование локуса TRAC в T-клетках.

мРНК	**Доза (нМ)**	**n**	**C-в-T**		**C-в-A/G**		**Инделы**		**Всего редактирования**		**Чистота C-в-T**	
			Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
BC22n-HiBiT	0,9584	3	97,29	0,35	0,84	0,29	0,60	0,36	98,72	0,16	98,55	0,22
	0,2396	3	97,82	0,31	0,58	0,27	0,67	0,20	99,07	0,32	98,74	0,07
	0,0599	3	96,50	0,50	0,79	0,22	0,68	0,15	97,97	0,31	98,50	0,36
	0,0150	3	87,53	0,41	0,68	0,09	0,45	0,31	88,66	0,14	98,72	0,39
	0,0037	3	50,82	2,39	0,57	0,13	0,32	0,15	51,71	2,22	98,27	0,49
	0,0009	3	17,33	1,00	0,46	0,17	0,17	0,13	17,97	1,18	96,50	1,09
	0,0002	3	5,31	0,28	0,37	0,10	0,19	0,07	5,88	0,21	90,36	1,67
	0,0000	3	0,67	0,08	0,44	0,13	0,13	0,04	1,24	0,18	н/д	н/д
UGI-HiBiT	5,4608	3	97,00	0,65	0,81	0,37	0,37	0,23	98,18	0,38	98,80	0,29
	1,3652	1	97,22	НО	0,28	НО	1,39	НО	98,89	НО	98,31	НО
	0,3413	3	95,90	0,49	1,43	0,16	1,01	0,21	98,35	0,58	97,51	0,18
	0,0853	3	82,34	3,24	7,45	2,31	8,06	0,86	97,85	0,15	84,15	3,22
	0,0213	3	55,53	1,88	17,35	3,45	23,98	2,08	96,86	0,39	57,34	2,17
	0,0053	3	32,80	2,32	24,36	3,54	38,14	1,67	95,30	1,10	34,44	2,78
	0,0013	3	26,28	0,77	28,61	2,18	41,47	1,09	96,36	0,43	27,28	0,91
	0,0000	3	22,46	1,08	28,38	3,67	44,56	2,27	95,40	0,37	23,55	1,22
BC22-2XUGI-HiBiT	0,8638	3	81,31	2,75	2,41	0,03	2,10	0,85	85,82	1,90	94,73	1,12
	0,2159	3	67,03	1,79	5,49	1,44	5,52	0,11	78,03	1,36	85,90	1,92
	0,0540	3	28,40	1,39	9,46	0,96	14,74	0,45	52,60	1,77	53,99	1,31
	0,0135	3	12,89	1,33	6,69	0,29	11,11	0,84	30,69	1,91	41,93	2,10

	0,0034	3	4,87	0,42	2,68	0,10	5,99	0,61	13,54	0,80	35,97	1,75
	0,0008	3	1,86	0,23	0,85	0,19	1,51	0,30	4,22	0,47	44,33	6,34
	0,0002	3	0,82	0,21	0,48	0,01	0,77	0,18	2,07	0,04	39,42	9,51
	0,0000	3	0,63	0,05	0,37	0,08	0,13	0,09	1,13	0,13	Н/Д	Н/Д

Таблица 93. Среднее редактирование локуса TRBC1 в Т-клетках.

мРНК	**Доза (нМ)**	**n**	**С-в-Т**		**С-в-A/G**		**Инделы**		**Всего редактирования**		**Чистота С-в-Т**	
			Среднее	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**	**Среднее**	**SD**
BC22n-HiBiT	0,9584	3	94,22	1,08	1,41	0,30	1,71	0,25	97,33	0,57	96,80	0,56
	0,2396	3	93,82	0,51	1,35	0,28	1,25	0,12	96,41	0,22	97,31	0,31
	0,0599	3	94,12	0,66	1,24	0,15	1,43	0,38	96,80	0,53	97,24	0,24
	0,0150	3	88,80	1,47	1,30	0,28	0,86	0,19	90,96	1,38	97,62	0,14
	0,0037	3	61,60	1,71	1,13	0,21	0,75	0,32	63,48	2,11	97,05	0,55
	0,0009	3	24,05	2,20	1,08	0,09	0,34	0,20	25,47	2,36	94,43	0,19
	0,0002	3	8,54	0,72	1,11	0,08	0,30	0,05	9,95	0,71	85,79	1,62
	0,0000	3	2,52	0,08	1,09	0,09	0,30	0,05	3,92	0,07	Н/Д	Н/Д
UGI-HiBiT	5,4608	3	93,60	1,03	1,45	0,08	1,38	0,26	96,44	0,90	97,06	0,26
	1,3652	3	93,90	0,77	1,59	0,16	1,57	0,49	97,05	0,33	96,75	0,47
	0,3413	3	89,15	1,94	4,27	1,30	2,99	0,98	96,41	0,34	92,48	2,33
	0,0853	3	72,64	2,56	12,64	0,23	11,89	3,35	97,16	0,88	74,78	3,31
	0,0213	3	40,67	3,56	24,32	0,89	31,25	2,94	96,25	1,16	42,23	3,22
	0,0053	3	17,56	3,20	32,38	1,05	42,82	2,69	92,76	1,49	18,90	3,14
	0,0013	3	11,59	2,11	34,92	3,79	48,02	5,70	94,53	1,67	12,27	2,31
	0,0000	3	8,51	1,36	33,48	1,78	51,60	2,15	93,60	1,31	9,08	1,34
BC22-2XUGI-HiBiT	0,8638	3	83,49	0,86	4,26	0,27	3,64	0,71	91,39	1,58	91,36	0,93
	0,2159	3	68,57	2,32	10,23	1,51	7,39	1,54	86,19	1,60	79,54	1,23
	0,0540	3	35,21	1,71	20,43	1,18	20,76	0,94	76,41	2,69	46,07	0,61
	0,0135	3	20,21	1,22	18,44	1,47	18,28	1,63	56,92	2,62	35,56	2,76
	0,0034	3	10,88	0,49	9,98	1,82	8,13	3,43	28,99	5,28	38,36	6,83
	0,0008	3	4,48	1,11	2,35	0,47	3,64	1,34	10,46	2,87	43,01	2,64
	0,0002	3	3,39	0,37	1,71	0,23	0,97	0,69	6,07	0,83	56,10	4,73
	0,0000	3	2,81	0,22	1,15	0,09	0,34	0,07	4,30	0,26	н/д	н/д

Таблица 94. Среднее редактирование локуса TRBC2 в Т-клетках

мРНК	Доза (нМ)	n	С-в-Т		С-в-A/G		Инделы		Всего редактирования		Чистота С-в-Т	
			Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
BC22n-HiBiT	0,9584	3	94,58	0,49	1,89	0,43	1,90	0,15	98,37	0,20	96,14	0,31
	0,2396	3	95,25	0,63	1,68	0,04	1,20	0,26	98,13	0,42	97,06	0,26
	0,0599	3	94,01	0,63	1,36	0,09	1,63	0,44	97,00	0,58	96,92	0,37
	0,0150	3	88,99	0,35	1,39	0,27	1,04	0,19	91,41	0,08	97,35	0,45
	0,0037	3	56,12	2,38	1,29	0,12	0,74	0,30	58,15	2,64	96,51	0,61
	0,0009	3	20,90	0,73	1,20	0,25	0,40	0,09	22,50	0,59	92,85	1,31
	0,0002	3	8,08	1,04	1,11	0,15	0,32	0,09	9,51	0,94	84,81	3,36
	0,0000	3	2,97	0,24	1,08	0,10	0,49	0,24	4,55	0,51	Н/Д	Н/Д
UGI-HiBiT	5,4608	3	94,87	0,14	1,43	0,21	1,06	0,20	97,35	0,12	97,45	0,02
	1,3652	1	94,76	0,11	1,67	0,13	1,51	0,09	97,94	0,14	96,76	0,20
	0,3413	3	91,81	0,45	3,34	0,40	3,16	0,47	98,31	0,20	93,39	0,27
	0,0853	3	73,09	0,73	12,14	0,96	12,56	0,15	97,79	0,41	74,74	0,95
	0,0213	3	39,77	0,07	23,73	1,69	32,65	1,19	96,15	1,22	41,37	0,53
	0,0053	3	19,66	0,29	29,74	0,81	46,54	0,63	95,93	0,45	20,49	0,20
	0,0013	3	11,79	1,55	31,00	1,01	52,42	3,12	95,21	0,94	12,40	1,73
	0,0000	3	9,04	1,42	32,73	1,37	53,94	1,88	95,71	1,35	9,45	1,57
BC22-2XUGI-HiBiT	0,8638	3	85,85	2,78	4,34	0,88	3,57	0,69	93,76	1,23	91,55	1,76
	0,2159	3	68,48	2,35	10,64	0,47	8,73	0,23	87,85	1,95	77,93	0,95
	0,0540	3	34,87	2,26	19,85	1,23	22,41	1,15	77,12	0,42	45,21	2,75
	0,0135	3	17,86	0,57	16,46	0,44	18,42	1,68	52,74	2,57	33,89	0,95
	0,0034	3	9,52	1,12	8,01	0,14	8,16	0,27	25,69	1,10	37,01	2,90
	0,0008	3	5,17	0,59	3,15	0,38	3,19	0,19	11,50	0,65	44,83	3,28
	0,0002	3	3,06	0,16	1,38	0,14	1,26	0,35	5,71	0,54	53,91	3,87
	0,0000	3	2,79	0,05	1,11	0,22	0,35	0,12	4,25	0,28	н/д	н/д

Таблица 95. Среднее редактирование локуса CIITA в Т-клетках

мРНК	Доза (нМ)	n	С-в-Т	С-в-A/G	Инделы	Всего редактирования	Чистота С-в-Т

			Средн ее	SD	Средн ее	SD	Средн ее	SD	Средн ее	SD	Средн ее	SD
BC22n-HiBiT	0,9584	3	96,75	0,28	1,68	0,18	0,57	0,07	99,00	0,05	97,72	0,23
	0,2396	3	96,80	0,15	1,51	0,25	0,53	0,11	98,83	0,24	97,94	0,14
	0,0599	3	96,31	0,64	1,39	0,17	0,42	0,17	98,12	0,43	98,15	0,31
	0,0150	3	89,04	1,09	1,19	0,07	0,41	0,07	90,63	0,99	98,24	0,16
	0,0037	3	56,77	1,94	1,24	0,18	0,18	0,02	58,18	1,79	97,56	0,38
	0,0009	3	22,38	0,53	1,29	0,07	0,12	0,07	23,78	0,60	94,09	0,13
	0,0002	3	7,16	0,27	1,19	0,14	0,16	0,05	8,52	0,35	84,06	1,27
	0,0000	3	0,88	0,06	1,16	0,27	0,05	0,02	2,09	0,22	н/д	н/д
UGI-HiBiT	5,4608	3	96,10	0,31	1,49	0,20	0,45	0,29	98,04	0,13	98,02	0,37
	1,3652	1	96,09	0,59	1,69	0,25	0,92	0,25	98,69	0,13	97,36	0,51
	0,3413	3	94,04	0,58	3,10	0,29	1,70	0,58	98,83	0,12	95,15	0,65
	0,0853	3	80,13	1,16	8,99	0,79	9,57	0,60	98,69	0,06	81,20	1,17
	0,0213	3	51,75	1,05	20,78	0,75	25,48	0,97	98,02	0,40	52,80	1,28
	0,0053	3	32,69	1,17	27,04	1,89	37,48	0,98	97,21	0,34	33,63	1,14
	0,0013	3	26,59	0,34	26,78	1,72	43,51	1,10	96,88	1,06	27,45	0,37
	0,0000	3	25,47	1,76	27,78	1,86	43,47	3,32	96,72	0,63	26,33	1,72
BC22-2XUGI-HiBiT	0,8638	3	86,31	2,68	3,78	1,26	2,13	0,51	92,22	1,69	93,59	1,81
	0,2159	3	67,79	6,14	9,39	1,85	9,25	3,55	86,43	1,80	78,37	5,68
	0,0540	3	41,54	1,66	17,05	0,26	21,16	1,07	79,75	2,54	52,08	0,85
	0,0135	3	26,63	0,45	14,36	1,00	19,33	2,27	60,32	3,17	44,23	2,37
	0,0034	3	12,13	1,48	6,22	1,17	9,19	0,82	27,54	2,50	44,09	4,45
	0,0008	3	3,99	0,46	2,94	0,39	2,94	0,45	9,87	1,00	40,47	3,90
	0,0002	3	1,40	0,38	1,56	0,34	0,83	0,23	3,79	0,51	36,41	5,18
	0,0000	3	0,67	0,10	1,10	0,16	0,09	0,08	1,86	0,17	н/д	н/д

Пример 37,4 Оценка уровня внутриклеточного белка

Через 24 часа после обработки LNP все образцы тщательно перемешивали и две аликвоты по 25 мкл переносили в 96-луночные планшеты с белыми стенками, содержащие 75 мкл TCGM. Один планшет подвергали анализу жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® 2.0 (Promega кат. № G9242), а другой планшет подвергали анализу обнаружения литических клеток Nano-Glo® HiBiT (Promega кат. № N3040). Оба анализа были выполнены в следующие протоколом производителя. Кривые стандартов получали с использованием известного количества Т-клеток, соответствующих донорам, или коммерчески доступного белка с меткой HiBiT (Promega кат. № N3010). Количественное

определение HiBiT представлено в **Таблице 96**, нормализованное к уровню экспрессии образца 0,0037 нМ мРНК BC22n-HiBiT**.**

Таблица 96. Средняя экспрессия белка (условные единицы) для белков, помеченных HiBiT.

мРНК	Доза (нМ)	n	Среднее значение	SD
BC22n-HiBiT	0,9584	3	51,93	2,20
	0,2396	3	33,39	4,42
	0,0599	3	15,40	1,34
	0,0150	3	4,05	0,07
	0,0037	3	1,00	0,05
UGI-HiBiT	5,4608	3	1499,52	106,66
	1,3652	3	583,54	53,95
	0,3413	3	180,50	16,40
	0,0853	3	55,38	3,55
	0,0213	3	16,05	1,26
	0,0053	3	4,32	0,32
BC22-2XUGI-HiBiT	0,8638	3	80,23	4,45
	0,2159	3	43,95	10,80
	0,0540	3	14,74	1,31
	0,0135	3	4,17	0,66
	0,0034	3	1,32	0,15

Данные в Таблице 96 использовались для построения гиперболических кривых и интерполяции единиц белка, выраженных при минимальных дозах, необходимых для достижения редактирования с насыщением или уровней чистоты C-в-T. Минимальная доза в качестве уровней насыщения определяется в данном документе как удвоенная EC90 (2X EC90), концентрация, необходимая для достижения 90% полного редактирования или чистоты C-в-T, соответственно, для каждой тестируемой мРНК.

В таблице 97 показаны дозы 2X EC90 мРНК, протестированных в этом эксперименте, и пептидных единиц BC22 и UGI, а также их соотношения при этих дозах.Для редакторов оснований и UGI-HiBiT белковые единицы равны пептидным единицам. Пептидные единицы UGI для BC22-2XUGI рассчитывали путем умножения белковых единиц BC22-2XUGI на коэффициент 2. В таблице 98 показано соотношение пептидных единиц редактора оснований при общем редактировании 2xEC90 к пептидным единицам UGI при чистоте C в T 2X EC90.

Таблица 97. 2X EC90 для мРНК и белка при соответствующих прочтениях редактирования.

мРНК HiBiT	Прочтения	Локус	нМ	Пептидные

	редактирования			единицы
BC22n-HiBiT	Всего редактирования	TRAC	0,038	10,07
		TRBC1	0,031	8,41
		TRBC2	0,033	8,86
		CIITA	0,035	9,32
		Среднее значение	0,034	9,16
		SD	0,003	0,71
UGI-HiBiT	Чистота C-в-T	TRAC	0,354	177,22
		TRBC1	0,560	271,33
		TRBC2	0,557	269,91
		CIITA	0,461	227,02
		Среднее значение	0,483	236,37
		SD	0,098	44,48
BC22-2XUGI-HiBiT	Всего редактирования	TRAC	1,979	95,56
		TRBC1	0,480	65,60
		TRBC2	0,434	62,84
		CIITA	0,334	55,54
		Среднее значение	0,807	69,88
		SD	0,784	17,63
	Чистота C-в-T	TRAC	0,859	160,35
		TRBC1	1,024	168,00
		TRBC2	1,103	171,04
		CIITA	1,660	185,66
		Среднее значение	1,161	171,26
		SD	0,348	10,60

Таблица 98. Соотношение ферментов редактор оснований к UGI.

Конструкции	**Локус**	**Соотношение редактора оснований к ферменту UGI**
BC22n-HiBiT/UGI-HiBiT	TRAC	от 1 до 18
	TRBC1	от 1 до 32

Конструкции	**Локус**	**Соотношение редактора оснований к ферменту UGI**
	TRBC2	от 1 до 30
	CIITA	от 1 до 24
	Среднее значение	от 1 до 26
	SD	7
BC22-2XUGI-HiBiT	TRAC	от 1 до 1,7
	TRBC1	от 1 до 2,6
	TRBC2	от 1 до 2,7
	CIITA	от 1 до 3,3
	Среднее значение	от 1 до 2,5
	SD	0,6

Пример 38.Редактирование in vivo с UGI in trans

Профили редактирования in vivo конструкций, содержащих дезаминазу, сравнивали с Cas9, когда UGI доставлялся в транс (в виде отдельной мРНК). Используемые конструкции кодировали слитый белок, содержащий D10A Cas9 с дезаминазой.

В этом исследовании использовали двадцать четыре доступных самки мышей CD-1 в возрасте от 6 до 10 недель (n=3 на группа). Животных взвешивали перед введением дозы для расчета дозы. Каждый вид РНК был составлен отдельно в LNP. Составы, содержащие мРНК редактора, мРНК UGI и онРНК G019427, смешивали в массовом соотношении грузов РНК. Смесь составов для группы 2 содержала только мРНК редактора и онРНК, и они были смешаны в массовом соотношении 2:1 (мРНК редактора:онРНК). Группы 3-8 содержали мРНК:онРНК в массовом соотношении 2:1 и мРНК UGI, смешанные в массовом соотношении 1:3, 1:10, 1:30, 1:100, 1:300 и 1:3000 (редактор мРНК+онРНК:UGI мРНК). За исключением группы отрицательного контроля, в которую вводили только буфер TSS, все группы приводили к редактированию локуса ANACP5, на который нацелен G019427. Составы вводили внутривенно посредством инъекции в хвостовую вену в соответствии с дозами, перечисленными в Таблице 99. Животных периодически наблюдали на предмет побочных эффектов в течение по меньшей мере 24 часов после введения дозы. Через шесть дней после лечения животных усыпляли путем пункции сердца под анестезией изофлураном; ткань печени собирали для дальнейшего анализа. Образцы печени массой от 5 до 15 мг собирали для выделения геномной ДНК. Образцы геномной ДНК анализировали с помощью секвенирования NGS, как описано в примере 1. Данные редактирования показаны в таблице 100 и на Фиг. 60. На Фиг. 60 показана чистота C в T.

Таблица 99 - Дозировка видов РНК для каждой экспериментальной группы

Группа	Образцы	Грузы LNP	Редактор мРНК (мг/кг)	Доза sgRNA (мг/кг)	мРНК UGI (мг/кг)
1	TSS	Отсутствует	0	0	0
2	0,0 MPK UGI	BC22n (SEQ ID NO: 2)	0,2	0,1	0,0
3	0,1 MPK UGI	BC22n (SEQ ID NO: 2) G019427 UGI (SEQ ID NO: 26)			0,1
4	0,03 MPK UGI				0,03
5	0,01 MPK UGI				0,01
6	0,003 MPK UGI				0,003
7	0,001 MPK UGI				0,001
8	0,0001 MPK UGI				0,0001

Таблица 100 - Среднее редактирование в печени мышей

Группа	C-в-T		C-в-A/G		Индел		Чистота C в T	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
1	0,13	0,06	1,42	0,07	0,09	0,02	7,99	2,88
2	27,30	1,40	21,13	1,99	29,55	1,16	35,00	1,39
3	67,47	0,35	2,99	0,31	5,19	1,05	89,21	1,57
4	65,50	0,87	3,56	0,40	5,17	1,01	88,25	1,68
5	64,73	1,37	4,54	0,49	6,65	0,64	85,25	1,39
6	59,53	1,50	7,07	0,52	9,79	0,84	77,93	1,24
7	53,20	4,94	10,27	1,99	14,08	4,01	68,67	7,23
8	33,90	2,88	18,37	1,82	25,81	2,21	43,44	3,90

Пример 39 Цитотоксическая чувствительность сконструированных Т-клеток

Сконструированные Т-клетки анализировали на цитотоксическую чувствительность при нацеливании на них естественных клеток-киллеров (NK).

NK-клетки (Stemcell Technologies) размораживали и ресуспендировали при концентрации клеток 1×10^6 клеток/мл в среде для роста Т-клеток (TCGM), состоящей из OpTmizer TCGM, и дополнительно добавляли 100 Ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл IL-7 (Peprotech, кат. № 200-07), 5 нг/мл IL-15 (Peprotech, кат. № 200-15). Клетки инкубировали при 37 °C в течение 24 часов.

Через 24 часа после размораживания NK-клетки метили 0,5 мкМ Cell Trace Violet (CTV) следующим образом: флакон CTV (набор CellTrace™ Violet Cell Proliferation Kit, для проточной цитометрии, кат. № C34571) восстанавливали в DMSO из набора для получения рабочей концентрации 5 мМ. Два мкл рабочего раствора CTV разбавляли 18

мкл фосфатно-солевого буфера (PBS) (Corning, кат. № 21-040-CV) до получения концентрации 0,5 мМ. NK-клетки центрифугировали при 500 x g в течение 5 минут, среду аспирировали и клетки ресуспендировали в PBS в концентрации 1×10^6 клеток/мл, так что конечная концентрация красителя CTV составляла 0,5 мкМ. Клетки смешивали с раствором красителя CTV и инкубировали при 37°C в течение 20 минут. Несвязанный краситель гасили добавлением TCGM и инкубировали в течение 5 минут. Клетки центрифугировали при 500 x g в течение 5 минут. Клетки ресуспендируют в TCGM с добавлением 100 ЕД/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл IL-7 (Peprotech, кат. № 200-07), 5 нг/мл IL-15 (Peprotech, кат. № 200-15) в концентрации 2×10^6 клеток/мл. Для тестирования диапазона соотношений эффектор: мишень (E:T), меченые CTV NK-клетки помещали в аликвоты в 100 мкл среды в 6-моментном 2-кратном серийном разведении, при этом максимальное количество клеток составляло 2×10^5 клеток. Образцы, содержащие только среду, были включены в качестве отрицательного контроля.

Т-клетки конструировали с применением BC22n и UGI мРНК как описано в примере 14 с применением G023523 (SEQ ID NO: 501), нацеленного на HLA-A, в качестве тестируемого образца и с G023519 (SEQ ID NO: 498), направленного на B2M, в качестве положительного контроля для уничтожения NK. Неотредактированные Т-клетки анализировали в качестве отрицательного контроля на уничтожение посредством NK. Другие контроли для проточной цитометрии включали NK-клетки, меченные CTV, без Т-клеток; «неокрашенный» образец, объединяющий немеченые NK-клетки и Т-клетки; и смесь 1:1 немеченых и не убитых нагреванием NK-клеток и Т-клеток, окрашенных 7AAD. Т-клетки ресуспендировали при плотности 2×10 ^ 5 клеток в TCGM, состоящем из OpTmizer TCGM, и дополнительно добавляли 100 Ед/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл IL-7 (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл IL-15 (Peprotech, кат. № 200-15). Двадцать тысяч Т-клеток добавляли в каждую лунку с NK-клетками и контрольными средами. Клетки инкубировали при 37 °C в течение 24 часов.

Через 24 часа половина объема клеток из лунки, подвергнутой тепловому умерщвлению LD, была убита нагреванием и перенесена обратно в ту же лунку в планшете для анализа. Клетки центрифугировали и ресуспендировали в 80 мкл раствора 7-AAD 1:200 по объему (BD Biosciences, кат. 559925) в буффере FACS (PBS+2% FBS (Gibco, кат. A31605-02) + 2 мМ EDTA (Invitrogen, кат. 15-575-020)). Данные по специфическому лизису Т-клеток получали с помощью проточной цитометрии на приборе Cytoflex LX (Beckman Coulter) и анализировали с применением пакета программного обеспечения FlowJo. Сначала были нарисованы гейты на CTV-отрицательной популяции, чтобы гейтировать NK-клетки, ззатем гейты на синглетах, после чего были нарисованы гейты на 7-AAD-отрицательной популяции, чтобы гейтировать живые Т-клетки. Процент лизиса Т-клеток рассчитывали путем вычитания процента живых клеток из 100. Т-клетки, отредактированные с применением G023523, направленного на BC22n и HLA-A (SEQ ID NO: 501), были защищены от опосредованной NK-клетками цитотоксичности, как

продемонстрировано в Таблице 101 и на Фиг. 62.

Таблица 101- Средний процент лизиса сконструированных Т-клеток, подвергшихся воздействию NK-клеток, совпадающих по HLA-B и C

E:T	Неотредактированные			G023519 B2M			G023523 HLA-A		
	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n	Среднее	SD	n
10	19,65	2,33	2	69,60	4,81	2	22,23	1,10	3
5	18,80	1,59	3	61,10	0,85	2	21,35	0,49	2
2,5	22,27	6,62	3	47,95	0,49	2	22,10	1,27	2
1,25	18,47	1,27	3	39,20	2,98	3	21,00	0,81	3
0,63	19,30	0,66	3	30,20	Н/Д	1	19,75	0,35	2
0,31	20,70	5,02	3	40,60	Н/Д	1	20,27	1,67	3
0	19,77	2,01	3	26,57	2,73	3	18,30	1,41	3

Пример 40 - Окно редактирования для редакторов оснований SpyCas9 и Nme2Cas9

Диапазон позиций, на которых направляли, доступных для дезаминирования с помощью редакторов оснований, разработанных с использованием никазы Nme2Cas9 или никазы SpyCas9 и APOBEC3a, анализировали путем оценки эффективности преобразования C в T на основе положения за положением на панели сайтов-мишеней с остатками цитозина в направляющей области.

Пример 40.1 Подготовка Т-клеток

Аферез от здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/EDTA CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) и обработаны в устройстве MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Т-клетки выделяли посредством положительной селекции с использованием набора CD4/CD8 MicroBead Straightfrom Leukopak® для человека (Miltenyi Biotec, кат. № 130-122-352). Т-клетки разделяли на аликвоты и криоконсервировали для будущего использования в CS10 Cryostor® (StemCell Technologies, кат. 07930).

После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для роста Т-клеток (TCGM), состоящую из CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки АВ человека (GeminiBio, кат. № 100-512) 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки выдерживали в этой среде в течение 24 часов, после чего их активировали с помощью реагента T Cell TransAct™ для , человека (Miltenyi, кат. № 130-111-160), добавленного в соотношении 1:100 по объему.Т-клетки активировали за 48 часов до электропорации.

Пример 40.2. Редактирование Т-клеток с помощью электропорации РНК

Растворы, содержащие мРНК, кодирующую Spy BC22n (SEQ ID NO: 1) или Nme2 BC22n (SEQ ID NO: 315) и UGI (SEQ ID NO: 34), готовили в буфере P3. Направляющие РНК, нацеленные на локус SCAP, LINC01588, LSP1, SEC61B, VEGFA, FancF, AAVS1 или ARHGEF9, удаляли из хранилища и денатурировали в течение 2 минут при 95°C и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут.

Через 48 часов после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации $12,5\times10^{\wedge6}$ Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для каждой лунки для электропорации $1\times10^{\wedge5}$ Т-клеток смешивали с 200 нг мРНК редактора оснований BC22n или Nme2, 200 нг мРНК UGI и 4 мкМ онРНК в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь в двух повторностях переносили на 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл среды для выращивания Т-клеток CTS Optimizer без цитокинов в течение 15 минут, а затем переносили в новые 96-луночные планшеты с плоским дном, содержащие дополнительные 80 мкл среды для выращивания Т-клеток CTS OpTmizer с добавлением 2X цитокинов. Полученные планшеты инкубировали при 37 ℃ в течение 4 дней.На 4-й день после электропорации собирали 100 мкл клеток для выделения ДНК. Образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему NGS-анализу с двумя отдельными наборами праймеров (технические повторы), как описано в Примере 1.

Пример 40.3 Анализ окна редактирования редактора оснований

[0031] Значения положения были присвоены каждому основанию ДНК в области протоспейсера и соседних с ним 5 'и 3' нуклеотидов или SpyCas9. Положения 1-20 представляют 20 оснований, связанных направляющей SpyCas9, где положение 1 представляет собой дистальное основание PAM, а положение 20 представляет собой проксимальное основание PAM. Для Nme2Cas9 положения 1-24 представляют 24 основания, связанные направляющей Nme2Cas9, где положение 1 представляет собой дистальное основание PAM, а положение 24 представляет собой проксимальное основание PAM. 5'- и 3'-концы за пределами области протоспейсера были отнесены к отрицательным и положительным позициям соответственно; относительно позиции 1.

[0032] **Определение частоты преобразований:** Направляющая может быть разработана для нацеливания на эталонную цепь (цепь +) или обратную комплементарную цепь (цепь -) гена. Для цепи+направляющие регистрировали каждое положение цитозина дикого типа в области-мишени, и частоту преобразования (цитозин в тимин) в этом положении рассчитывали как отношение прочтений секвенирования с тимином в положении к прочтениям с цитозином или тимином в положении; Для нити-направляющей регистрировали каждое положение гуанина дикого типа в области-мишени и рассчитывали частоту преобразования (гуанин в аденин) в положении как отношение прочтений секвенирования с аденином в положении к прочтениям с аденином и гуанином в положении.

[0033] **Классификация активности направляющей**: для каждой направляющей было измерено четыре повтора: по два технических повтора для каждого из двух биологических повторов. Только положения в повторности с > 500 прочтений секвенирования будут подвергаться дальнейшему анализу. Для каждой направляющей средняя частота преобразования положения представляет собой среднее значение повторов, а самая высокая средняя частота преобразования всех положений для направляющей используется для классификации активности преобразования этой направляющей: направляющая с низкой, средней и высокой активностью имеют самый высокий показатель средней частоты преобразования <50%, 50% и <70%, >70%, соответственно. Направляющие с высокой активностью для BC22n (n=38) и редактора оснований Nme2 (n=14) были выбраны для дальнейшего анализа окна, как показано в таблице 102.

Таблица 102. Последовательности направляющих высокой активности, включенные в анализ окна редактирования

Направляющая	**Вид редактора**	**Направляющая**	**Вид редактора**	**Направляющая**	**Вид редактора**
G021514	Nme2	G009272	Spy	G021549	Spy
G021519	Nme2	G009295	Spy	G021573	Spy
G021524	Nme2	G009303	Spy	G021574	Spy
G021529	Nme2	G009330	Spy	G021575	Spy
G021550	Nme2	G009333	Spy	G021576	Spy
G021551	Nme2	G012243	Spy	G021577	Spy
G021552	Nme2	G013549	Spy	G021578	Spy
G021553	Nme2	G013578	Spy	G021579	Spy
G021554	Nme2	G021537	Spy	G021582	Spy
G021555	Nme2	G021538	Spy	G021584	Spy
G021556	Nme2	G021540	Spy	G021585	Spy
G021560	Nme2	G021541	Spy	G021586	Spy
G021562	Nme2	G021542	Spy	G021587	Spy
G021570	Nme2	G021543	Spy	G021588	Spy
G009252	Spy	G021544	Spy	G021589	Spy
G009255	Spy	G021545	Spy	G021591	Spy
G009260	Spy	G021548	Spy	G021593	Spy
G009269	Spy				

[0034] **Определите коэффициент преобразования для каждого положения во всех направляющих**: если в направляющей записано положение, каждый из ее повторов

с >500 считываний секвенирования в этом положении рассматривается как «случай». Общее количество случаев суммировалось для каждого положения всех направляющих и служило знаменателем для расчета коэффициента преобразования. В каждом случае, если частота преобразования превышает 50%, это считается «событием» с высоким преобразованием, а общее количество событий представляет собой сумму событий с высоким преобразованием для каждого положения во всех направляющих и повторениях. «События» служат числителем для расчета коэффициента преобразования. Коэффициент преобразования положения равен проценту положений высоким преобразованием во всех случаях для каждого положения.

[0035] В таблице 103 показаны положения, случаи, события и коэффициент преобразования для окна редактирования C-в-T spyBC22n. На Фиг. 63 показан коэффициент преобразования по положениям BC22n. На Фиг. 64 показан коэффициент преобразования по положениям для редактора оснований Nme2. Положения 1-11 для spyBC22n и положения 4-20 для Nme2BC22 показывают коэффициент преобразования более 25%.

Таблица 103 - Коэффициент преобразования для конструкций редактора оснований Spy и редактора оснований Nme2.

Редактор	**Полож.**	**Явления**	**Случаи**	**Коэффициент преобразования**	**Редактор**	**Полож.**	**Явления**	**Случаи**	**Коэффициент преобразования**
Nme2	-20	0	14	0,0%	Spy	-20	0	48	0,0%
Nme2	-19	0	9	0,0%	Spy	-19	0	29	0,0%
Nme2	-18	0	24	0,0%	Spy	-18	0	26	0,0%
Nme2	-17	0	24	0,0%	Spy	-17	0	32	0,0%
Nme2	-16	0	24	0,0%	Spy	-16	0	30	0,0%
Nme2	-15	0	14	0,0%	Spy	-15	0	43	0,0%
Nme2	-14	0	15	0,0%	Spy	-14	0	39	0,0%
Nme2	-13	0	9	0,0%	Spy	-13	0	54	0,0%
Nme2	-12	0	17	0,0%	Spy	-12	0	60	0,0%
Nme2	-11	0	17	0,0%	Spy	-11	0	35	0,0%
Nme2	-10	0	10	0,0%	Spy	-10	4	47	8,5%
Nme2	-9	0	24	0,0%	Spy	-9	0	38	0,0%
Nme2	-8	0	12	0,0%	Spy	-8	0	33	0,0%
Nme2	-7	0	14	0,0%	Spy	-7	0	24	0,0%
Nme2	-6	0	30	0,0%	Spy	-6	4	41	9,8%

Nme2	-5	0	19	0,0%	Spy	-5	4	37	10,8%
Nme2	-4	0	12	0,0%	Spy	-4	0	25	0,0%
Nme2	-3	0	4	0,0%	Spy	-3	0	42	0,0%
Nme2	-2	0	24	0,0%	Spy	-2	0	38	0,0%
Nme2	-1	0	18	0,0%	Spy	-1	11	56	19,6%
Nme2	1	0	14	0,0%	Spy	1	26	43	60,5%
Nme2	2	1	17	5,9%	Spy	2	31	51	60,8%
Nme2	3	3	17	17,6%	Spy	3	34	38	89,5%
Nme2	4	6	24	25,0%	Spy	4	41	41	100,0%
Nme2	5	8	14	57,1%	Spy	5	52	52	100,0%
Nme2	6	8	14	57,1%	Spy	6	39	39	100,0%
Nme2	7	8	18	44,4%	Spy	7	37	37	100,0%
Nme2	8	5	18	27,8%	Spy	8	42	42	100,0%
Nme2	9	7	28	25,0%	Spy	9	38	38	100,0%
Nme2	10	14	17	82,4%	Spy	10	33	45	73,3%
Nme2	11	15	21	71,4%	Spy	11	28	48	58,3%
Nme2	12	12	16	75,0%	Spy	12	8	57	14,0%
Nme2	13	6	10	60,0%	Spy	13	0	63	0,0%
Nme2	14	11	11	100,0%	Spy	14	1	55	1,8%
Nme2	15	21	23	91,3%	Spy	15	0	45	0,0%
Nme2	16	17	19	89,5%	Spy	16	0	50	0,0%
Nme2	17	11	16	68,8%	Spy	17	0	42	0,0%
Nme2	18	2	16	12,5%	Spy	18	0	59	0,0%
Nme2	19	2	12	16,7%	Spy	19	0	62	0,0%
Nme2	20	6	16	37,5%	Spy	20	0	54	0,0%
Nme2	21	4	20	20,0%	Spy	21	н/д	0	н/д
Nme2	22	0	19	0,0%	Spy	22	н/д	0	н/д
Nme2	23	0	16	0,0%	Spy	23	0	23	0,0%
Nme2	24	0	20	0,0%	Spy	24	0	46	0,0%
Nme2	25	н/д	0	н/д	Spy	25	0	123	0,0%
Nme2	26	н/д	0	н/д	Spy	26	0	127	0,0%
Nme2	27	0	10	0,0%	Spy	27	0	47	0,0%
Nme2	28	0	8	0,0%	Spy	28	0	38	0,0%
Nme2	29	0	45	0,0%	Spy	29	0	37	0,0%

Nme2	30	0	45	0,0%	Spy	30	0	51	0,0%
Nme2	31	0	9	0,0%	Spy	31	0	44	0,0%
Nme2	32	0	12	0,0%	Spy	32	0	42	0,0%
Nme2	33	0	22	0,0%	Spy	33	0	34	0,0%
Nme2	34	0	24	0,0%	Spy	34	0	39	0,0%
Nme2	35	0	18	0,0%	Spy	35	0	43	0,0%
Nme2	36	0	13	0,0%	Spy	36	0	37	0,0%
Nme2	37	0	13	0,0%	Spy	37	0	32	0,0%
Nme2	38	0	9	0,0%	Spy	38	0	33	0,0%
Nme2	39	0	16	0,0%	Spy	39	0	50	0,0%
Nme2	40	0	6	0,0%	Spy	40	0	33	0,0%

Пример 41- Скрининг CIITA-направленной РНК в Т-клетках с помощью BC22n

Различные онРНК проверяли на их способность нокаутировать ген CIITA в Т-клетках человека с использованием редактирования оснований С на Т. Процент Т-клеток, отрицательных в отношении экспрессии белка MHC класса II и/или CD74, анализировали после редактирования CIITA после электропорации мРНК и различными онРНК.

Пример 41.1 Подготовка Т-клеток

Аферез от здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/EDTA CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) и обработаны в устройстве MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Т-клетки выделяли посредством положительной селекции с помощью набора Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead для человека (Miltenyi Biotec, кат. № 130-122-352). Т-клетки разделяли на аликвоты и криоконсервировали для будущего использования в CS10 Cryostor® (StemCell Technologies, кат. 07930).

После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для роста Т-клеток (TCGM), состоящую из CTS Оптимизированный Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки AB человека (GeminiBio, кат. № 100-512) 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки выдерживали в этой среде в течение 24 часов, после чего их активировали с помощью реагента T Cell TransAct™ для , человека (Miltenyi, кат. № 130-111-160), добавленного в соотношении 1:100 по объему.Т-клетки активировали за 48 часов до электропорации.

Пример 41.2. Редактирование Т-клеток с помощью электропорации РНК

[0036] Растворы, содержащие мРНК, кодирующую белок BC22n (SEQ ID NO: 1) и UGI (SEQ ID NO: 34) готовили в буфере P3. Сто мкМ нацеленных на CIITA онРНК

удаляли из их планшетов для хранения, денатурировали в течение 2 минут при 95°C и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Через 48 часов после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации 12,5×10^6 Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Для электропорации 1×10^5 Т-клеток смешивали с 20 нг/мкл мРНК BC22n, 20 нг/мкл мРНК UGI и 20 пмоль онРНК, как описано в Таблице 1, в конечном объеме 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь переносили в двух повторностях в 96-луночный планшет Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя код импульса производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл среды для выращивания Т-клеток CTS Optimizer без цитокинов в течение 15 минут, а затем переносили в новые 96-луночные планшеты с плоским дном, содержащие дополнительные 80 мкл среды для выращивания Т-клеток CTS Optimizer с добавлением 2X цитокинов. Полученные планшеты инкубировали при 37°C в течение 10 дней. На 4-й день после электропорации клетки разделяли 1:2 на 2 планшета с U-образным дном. Один планшет собирали для NGS-секвенирования, а другой планшет заполняли свежей средой CTS Optimizer с 1X цитокинов. Этот планшет использовали для проточной цитометрии на 7-й день.

Пример 41.3. Проточная цитометрия и NGS-секвенирование

На 7-й день после редактирования Т-клетки анализировали с помощью проточной цитометрии для определения поверхностной экспрессии CD74 и HLA-DR, DP, DQ. Вкратце, Т-клетки инкубировали в течение 30 минут при 4°C со смесью антител, разведенных в буфере для окрашивания клеток (BioLegend, кат. № 420201). Антитела к CD3 (BioLegend, кат. № 317336), CD4 (BioLegend, кат. № 317434), CD8 (BioLegend, кат. № 301046) и Viakrome (Beckman Coulter, кат. № C36628) разводили в соотношении 1:100, а антитела к HLA II-DR (BioLegend, кат. № 327018), HLA II-DP (BD Biosciences, кат. № 750872), HLA II-DQ (BioLegend, кат. № 561504) и CD74 (BioLegend, кат. № 326808) разводили в соотношении 1:50. Затем клетки промывали, ресуспендировали в 100 мкл буфера для окрашивания клеток и обрабатывали на проточном цитометре Cytoflex (Beckman Coulter). Данные проточной цитометрии анализировали с помощью программного пакета FlowJo. Т-клетки были отобраны на основе размера, формы, жизнеспособности, экспрессии CD8, HLA II-DP, HLA II-DQ, HLA II-DR и CD74.

Таблица 104. Процент клеток, отрицательных по поверхностному белку, после геномного редактирования CIITA с помощью BC22n. (n=2)

ID направляющей	%HLA II-DP-		%HLA II-DQ-		%HLA II-DR-		%CD74-	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
G000502	68,70	3,54	76,30	4,24	76,70	3,96	66,25	5,87
G016788	62,95	1,91	73,40	3,11	73,50	4,38	61,35	4,60
G016053	70,25	6,72	71,50	4,95	73,90	4,10	60,20	6,08

G016103	63,05	6,29	73,95	1,20	75,30	0,71	63,25	1,63
G016114	65,80	1,98	74,70	4,38	75,85	5,30	65,25	5,87
G016117	63,70	0,57	74,60	3,25	76,00	3,11	63,45	5,30
G016034	85,55	2,19	86,30	1,13	87,95	0,07	80,30	0,14
G016035	85,35	3,75	83,55	1,06	84,05	0,35	75,25	1,20
G016039	74,95	0,35	78,20	0,71	78,50	0,28	68,90	1,27
G016040	61,90	0,85	76,30	2,26	77,80	1,56	64,10	2,55
G016041	68,60	1,84	77,30	0,85	76,75	0,35	64,20	0,00
G016043	79,95	1,48	82,55	0,35	82,50	0,71	73,80	0,00
G016044	87,84	3,17	87,80	1,56	88,65	1,34	83,75	1,91
G016045	82,25	2,90	88,70	0,99	88,35	0,78	83,40	0,99
G016047	76,85	0,21	85,40	0,28	85,05	0,21	79,20	0,00
G016050	59,05	1,91	86,80	0,71	83,40	0,57	79,00	0,99
G016052	76,85	0,21	79,25	0,78	80,55	0,92	70,85	1,34
G016054	70,30	1,70	79,85	1,20	79,30	0,42	70,35	0,35
G016055	73,35	1,34	82,15	2,19	82,15	1,77	73,10	1,56
G016056	75,80	1,41	86,05	1,20	86,35	1,34	79,05	1,91
G016057	77,90	0,71	83,95	0,35	84,45	0,21	75,30	0,99
G016058	83,65	2,19	87,25	1,06	88,20	0,99	81,20	1,41
G016060	72,55	0,78	82,70	1,84	83,05	2,47	73,55	2,76
G016061	73,15	6,29	83,10	0,57	82,55	0,21	74,50	0,42
G016063	74,60	7,35	83,75	0,64	83,50	0,71	75,45	0,35
G016064	97,98	0,17	97,80	0,18	96,83	0,13	98,58	0,04
G016065	77,80	0,28	77,70	1,98	80,00	1,56	69,35	3,18
G016068	97,73	0,26	98,07	0,81	97,59	0,66	98,55	0,66
G016071	87,05	4,31	88,55	0,49	89,45	0,49	84,80	0,85
G016074	96,88	0,19	96,34	0,04	95,85	0,57	96,56	0,23
G016075	86,05	0,92	88,20	0,85	88,50	0,14	83,50	1,27
G016076	96,69	0,64	96,67	0,01	96,38	0,02	96,34	0,18
G016077	92,27	2,50	91,20	1,22	91,40	1,44	89,39	1,68
G016078	71,20	0,28	79,55	1,48	80,65	1,48	70,40	0,85
G016079	89,31	1,57	91,24	0,55	90,24	0,00	88,40	0,14
G016081	74,35	0,07	83,05	1,06	83,00	0,42	73,20	1,41
G016082	82,30	5,09	87,50	0,71	88,80	0,14	82,25	0,07

G016083	74,95	4,88	82,90	0,57	83,95	0,21	74,65	1,06
G016085	79,90	2,97	85,40	0,71	87,45	0,07	79,45	0,49
G016086	97,71	0,33	98,06	0,44	96,63	0,08	98,89	0,18
G016087	70,25	9,12	78,55	3,61	78,30	3,39	69,30	4,24
G016088	82,25	5,16	87,40	0,57	88,30	0,42	81,75	1,06
G016089	69,00	1,27	76,65	1,34	79,00	1,70	67,35	1,06
G016091	95,35	0,95	96,81	0,24	96,64	0,25	97,15	0,28
G016092	94,89	0,61	94,87	0,45	95,35	0,83	94,65	0,37
G016093	91,33	0,31	92,35	0,26	93,94	0,23	90,51	0,37
G016094	79,70	4,24	84,85	2,05	85,70	2,69	78,75	2,90
G016095	83,00	2,12	90,55	0,23	90,54	0,24	85,25	0,49
G016097	71,85	6,86	82,80	1,56	82,40	1,27	73,00	1,70
G016098	74,40	5,66	82,35	3,32	83,50	2,69	74,55	4,45
G016099	86,30	2,69	89,71	1,00	90,57	0,35	86,25	1,06
G016100	76,65	1,34	83,90	2,69	86,25	2,19	77,25	3,04
G016101	69,30	0,71	77,55	1,48	78,55	1,77	68,65	1,77
G016102	71,00	1,84	80,70	0,99	80,60	1,56	70,10	0,99
G016106	82,00	1,27	87,55	0,64	88,80	0,71	81,30	1,41
G016108	88,24	3,73	91,49	0,02	91,42	0,66	87,00	0,85
G016109	88,05	0,92	90,20	1,27	90,41	1,85	86,85	2,05
G016110	88,50	3,25	91,12	0,99	90,14	1,05	87,35	1,20
G016111	78,15	0,92	84,45	0,78	85,80	0,85	78,45	1,20
G016112	72,20	3,82	79,85	2,33	81,70	2,26	73,05	2,47
G016115	95,58	1,10	98,36	0,73	97,69	0,48	98,54	0,40
G016116	88,95	0,35	91,15	2,47	92,29	1,79	88,08	2,94
G016066	68,90	0,57	73,20	1,70	74,20	0,99	62,25	2,76
G016113	93,60	1,15	93,02	0,98	93,75	0,66	92,13	1,20
G016084	96,42	0,83	98,38	0,33	97,32	0,69	98,77	0,17
G016104	84,95	1,77	89,69	1,53	91,20	0,97	86,00	1,41
G016070	90,52	0,16	92,10	0,50	92,49	0,64	89,75	0,91
G016090	96,41	1,27	98,06	0,08	97,43	0,15	98,66	0,10
G016048	76,80	1,56	80,60	0,99	81,70	1,41	72,25	2,19
G016051	65,85	20,44	83,15	1,63	84,45	1,34	75,20	2,40

G016073	82,00	1,98	82,65	1,20	83,15	2,76	75,90	0,14
G016037	80,55	1,91	78,05	0,35	80,15	0,07	70,20	0,57
G016038	85,45	0,49	82,45	0,35	84,90	0,28	76,10	1,13
G016046	90,10	0,05	90,75	0,47	91,09	0,86	87,45	0,78
G016049	84,50	0,00	84,90	0,42	86,75	0,07	78,75	0,21
G016036	85,05	1,06	83,15	1,48	85,00	0,99	76,45	2,47
G016080	91,13	2,02	92,11	1,07	92,99	0,97	89,72	1,16
G016096	75,00	4,38	82,90	3,82	83,45	3,61	75,65	4,31
G016032	97,50	0,09	97,42	0,65	96,30	0,33	98,19	0,36
G016033	91,32	0,88	87,75	0,49	88,20	0,28	84,10	0,14
G016030	93,42	0,08	88,10	0,71	88,40	0,42	85,10	0,28
G016067	96,69	0,25	95,82	0,69	95,14	0,64	96,30	0,48
G016031	80,45	1,20	82,10	0,99	83,95	0,07	74,80	0,57
G016062	74,80	11,17	86,60	0,28	86,75	0,35	80,15	0,35
G016059	77,05	3,75	83,05	0,92	83,85	0,92	75,00	1,41
G016105	66,55	5,87	74,90	3,68	76,50	3,68	65,25	3,75
G016107	71,80	4,10	80,70	0,28	80,75	0,49	71,00	0,57
G016042	95,06	0,02	95,90	0,30	94,17	0,35	94,89	1,02
G016069	52,65	3,18	76,35	0,21	75,90	0,28	62,35	0,21
G016072	46,45	4,45	73,50	0,57	71,35	0,92	56,55	0,64
G018021	76,60	0,99	84,00	0,57	84,65	0,49	76,85	0,07
G018022	60,00	3,39	72,20	1,13	73,25	1,34	60,35	2,62
G018023	64,80	2,97	74,35	0,07	75,85	0,35	63,85	2,33
G018024	64,10	1,70	74,80	1,84	74,90	1,98	63,75	4,03
G018025	63,85	6,15	73,50	6,08	74,90	6,36	63,75	6,72
G018026	72,15	4,17	81,35	0,92	82,55	1,48	73,00	0,71
G018027	82,40	0,99	81,45	1,91	82,40	2,26	72,35	3,32
G018028	78,25	0,49	78,40	0,00	80,05	0,49	67,90	2,40
G018029	75,60	3,11	74,80	0,14	76,95	0,07	64,15	2,05
G018030	76,70	1,56	76,35	3,46	77,80	3,54	66,65	5,44
G018031	81,40	3,96	84,00	1,13	82,40	0,42	75,55	0,49
G018032	77,00	2,97	79,70	0,14	79,30	0,42	70,35	0,92
G018033	81,15	3,04	82,05	0,35	81,60	0,57	73,20	1,27

G018034	96,87	0,43	93,49	0,88	92,67	0,99	92,96	1,63
G018035	94,39	0,64	88,20	1,13	88,64	2,03	83,70	2,97
G018036	73,80	0,28	76,45	2,19	77,55	2,90	65,30	3,82
G018037	71,80	0,14	72,25	5,16	73,85	5,73	61,40	7,64
G018038	70,25	7,85	74,95	1,06	75,65	2,05	63,65	2,62
G018039	94,72	0,49	91,67	0,05	91,17	0,51	89,20	0,99
G018040	77,30	1,13	81,70	0,42	81,60	0,57	72,35	0,64
G018041	75,10	1,70	80,15	0,35	80,15	0,21	70,50	0,85
G018042	89,35	0,49	86,60	0,14	87,90	0,14	80,50	0,00
G018043	85,50	1,13	84,00	1,56	84,95	0,35	77,55	0,64
G018044	88,20	0,99	89,01	1,57	89,25	0,78	83,95	2,19
G018045	76,15	1,34	82,35	2,33	81,60	2,26	72,50	3,25
G018046	87,20	0,42	88,65	0,21	89,00	0,57	82,80	1,27
G018047	79,95	1,63	84,60	2,12	84,25	2,76	76,25	3,61
G018048	88,50	2,12	88,00	1,13	89,50	0,42	81,60	0,14
G018049	81,40	3,25	81,40	4,24	82,60	5,23	74,00	5,66
G018050	77,75	0,49	78,60	0,85	80,85	0,07	70,25	0,35
G018051	81,20	1,56	81,95	1,48	84,20	1,13	73,55	3,04
G018052	76,30	1,56	81,70	1,27	81,10	1,56	70,90	2,69
G018053	77,25	1,06	81,40	0,85	82,35	1,06	71,55	1,63
G018054	90,23	0,14	89,00	0,99	89,25	0,64	84,50	0,28
G018055	73,80	3,39	79,20	0,99	79,85	1,06	67,80	1,41
G018056	73,40	2,97	83,15	0,35	83,15	0,78	73,15	0,78
G018057	73,95	1,63	81,40	2,97	81,45	1,91	71,30	3,11
G018058	73,40	3,25	80,90	0,99	81,05	0,07	69,15	0,35
G018059	75,15	4,17	81,70	0,14	81,55	0,07	71,10	1,13
G018060	75,90	2,69	81,30	0,28	81,55	0,78	72,05	1,91
G018061	71,65	2,05	81,60	1,41	80,65	1,06	72,00	1,41
G018062	70,75	2,33	75,05	0,64	76,30	1,56	64,65	2,33
G018063	78,45	0,92	80,95	0,92	82,20	0,85	72,50	0,14
G018064	76,15	0,78	82,50	0,00	82,90	0,28	73,90	0,28
G018065	77,65	0,21	82,60	0,42	83,85	0,35	74,05	0,07
G018066	72,60	0,00	82,30	0,28	83,05	0,64	73,60	0,14
G018067	97,57	0,81	98,24	0,19	97,73	0,28	98,83	0,04

G018068	89,05	0,64	90,79	0,52	90,81	1,02	87,20	1,27
G018069	75,90	2,55	81,55	0,92	82,15	0,35	71,85	1,20
G018070	75,30	1,27	82,05	1,20	82,15	0,64	71,20	0,42
G018071	77,40	3,39	83,35	1,77	84,75	1,91	74,65	0,92
G018072	72,05	1,63	81,45	0,78	81,95	1,91	71,95	2,62
G018073	72,35	0,07	79,30	1,13	79,25	2,19	69,40	2,26
G018074	67,25	2,05	75,25	0,49	76,40	0,57	64,35	0,35
G018075	96,86	1,46	97,33	0,14	96,08	0,31	98,35	0,04
G018076	94,26	4,87	97,96	0,21	97,57	0,15	98,55	0,06
G018077	74,75	2,76	81,65	0,35	82,25	0,21	72,25	1,34
G018078	94,30	0,48	94,87	0,31	95,03	0,06	93,43	0,24
G018079	86,00	1,56	89,55	0,35	89,80	0,28	84,25	0,78
G018080	80,50	3,96	85,50	1,70	85,45	1,63	78,35	0,78
G018081	79,85	1,06	86,05	1,20	86,00	0,85	78,70	0,57
G018082	80,10	0,14	83,10	0,42	84,05	1,20	75,65	1,91
G018083	86,75	1,34	89,50	0,28	89,35	0,21	84,55	0,21
G018084	84,60	3,25	87,35	1,34	87,95	0,92	82,00	1,27
G018085	86,95	2,76	90,35	2,05	90,03	1,03	86,30	2,26
G018086	68,15	1,34	78,60	0,42	75,95	0,07	66,25	0,92
G018087	61,40	2,26	74,35	2,33	72,65	2,62	61,85	1,63
G018088	88,80	0,85	91,11	0,28	91,88	0,11	87,60	1,41
G018089	81,75	4,17	89,00	1,83	89,28	1,53	83,75	1,77
G018090	81,65	1,20	90,11	0,29	89,98	0,25	85,35	1,34
G018091	97,02	0,49	98,63	0,03	98,15	0,12	98,98	0,08
G018092	71,40	5,23	81,90	0,71	82,40	0,85	73,45	0,92
G018093	94,15	1,20	96,36	0,21	96,36	0,02	95,70	0,18
G018094	77,50	2,12	84,55	1,63	85,25	1,48	76,50	0,14
G018095	69,50	0,00	83,05	0,07	82,70	0,14	73,90	0,99
G018096	69,25	0,21	83,50	0,99	83,45	1,06	75,25	2,05
G018097	68,55	4,74	81,60	2,83	82,20	1,84	73,25	3,75
G018098	66,65	0,21	78,85	0,21	79,75	0,21	68,75	1,20
G018099	65,05	3,18	73,70	4,95	74,55	4,31	62,40	4,53
G018100	95,51	0,40	95,99	0,19	95,62	0,92	96,21	0,18
G018101	93,00	0,33	93,70	0,01	94,03	0,25	93,11	0,28

G018102	96,55	0,33	96,31	0,64	96,34	0,08	96,58	0,08
G018103	96,92	1,46	97,58	0,02	97,53	0,08	98,36	0,40
G018104	72,00	0,99	82,45	2,19	82,70	1,84	73,40	2,12
G018105	71,60	1,98	82,20	0,71	81,80	0,28	73,30	0,00
G018106	92,49	1,33	98,62	0,06	97,03	0,43	98,96	0,04
G018107	96,55	1,25	98,14	0,56	97,53	0,70	98,98	0,08
G018108	85,50	0,42	88,00	0,71	89,35	0,92	83,40	1,56
G018109	84,10	1,56	84,55	2,19	86,90	1,27	79,75	3,32
G018110	67,65	3,04	75,15	0,49	77,50	0,99	65,35	1,48
G018111	96,49	0,35	96,85	1,05	95,24	1,32	97,03	0,52
G018112	68,60	5,09	76,65	4,88	77,30	4,53	66,60	4,38
G018113	72,75	3,89	79,60	3,54	80,15	2,76	70,30	3,96
G018114	70,80	2,26	80,05	2,47	81,25	1,77	71,65	2,62
G018115	62,40	1,41	77,40	0,57	76,90	1,27	67,00	1,56
G018116	96,05	0,89	98,01	0,39	96,99	0,42	98,32	0,21
G018117	96,93	1,27	97,63	0,52	97,19	0,87	98,96	0,25
G018118	97,25	0,51	97,71	0,25	96,94	0,44	98,91	0,26
G018119	94,78	1,02	96,29	1,11	95,57	1,05	97,00	1,20
G018120	96,04	1,87	97,61	0,06	97,42	0,56	98,94	0,07
G018121	95,26	0,62	97,12	0,41	96,44	0,23	97,85	0,45

На 4-й день после редактирования образцы ДНК подвергали ПЦР и последующему анализу NGS, как описано в примере 1. В таблице 105 показаны результаты редактирования CIITA в Т-клетках, отредактированных с помощью BC22n.

Таблица 105. Средний процент редактирование локуса CIITA с помощью BC22n. (n=2)

ID направляющей	% C в T		% C в A/G		% инделов	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
G000502	84,63	2,39	0,82	0,19	1,26	0,37
G016788	95,63	0,06	0,99	0,39	0,72	0,15
G016053	94,77	1,07	1,66	0,43	0,71	0,02
G016103	95,60	0,97	0,63	0,23	0,75	0,29
G016114	96,42	0,23	0,66	0,59	0,65	0,09
G016117	96,23	0,70	0,82	0,28	0,90	0,17
G016034	93,11	1,07	0,61	0,21	1,49	0,52
G016035	95,41	0,59	0,52	0,31	0,62	0,24

G016039	88,20	1,33	1,51	0,42	7,99	1,32
G016043	88,51	2,91	1,27	0,11	2,23	0,46
G016044	0,13	0,03	90,04	0,38	9,83	0,41
G016045	61,66	0,51	1,73	0,90	7,12	0,22
G016047	92,74	0,48	0,80	0,06	3,00	0,13
G016050	90,63	0,04	1,35	0,38	1,87	0,56
G016052	92,68	1,74	0,83	0,44	3,26	1,66
G016054	90,82	2,94	1,03	0,89	4,38	4,28
G016055	83,61	1,98	0,46	0,21	10,63	1,04
G016056	96,69	0,65	0,30	0,03	0,64	0,35
G016057	93,83	0,35	0,98	0,18	0,99	0,47
G016058	95,49	0,06	0,35	0,14	0,41	0,31
G016060	85,95	0,54	0,49	0,16	7,63	1,63
G016061	92,81	2,51	0,59	0,34	0,75	0,19
G016063	70,60	1,87	0,31	0,15	0,25	0,07
G016064	94,14	2,28	0,81	0,41	0,97	0,33
G016065	57,50	1,68	0,61	0,37	1,15	0,32
G016068	94,26	0,97	0,34	0,16	0,52	0,21
G016071	93,78	0,73	0,84	0,14	2,17	0,40
G016074	93,88	1,20	0,92	0,19	2,41	0,28
G016075	91,72	0,73	0,58	0,15	2,89	0,52
G016076	91,24	1,10	0,28	0,20	3,02	1,02
G016077	94,94	1,07	1,08	0,53	1,50	0,46
G016078	93,52	1,78	0,41	0,15	3,30	1,54
G016079	96,29	0,05	0,51	0,08	0,81	0,13
G016081	75,32	7,28	1,33	1,44	7,61	7,04
G016082	31,35	5,20	0,07	0,14	34,39	6,24
G016083	0,24	0,08	99,63	0,11	0,08	0,06
G016085	80,16	3,07	0,74	0,37	0,36	0,12
G016086	96,02	1,68	1,45	0,46	0,84	0,38
G016087	90,30	1,43	0,32	0,20	5,11	0,54
G016088	92,14	0,51	1,05	0,33	2,24	0,86
G016089	94,49	0,39	0,61	0,30	1,14	0,30
G016091	95,93	0,99	1,03	0,23	0,37	0,09

G016092	95,62	0,79	1,17	0,40	0,71	0,28
G016093	95,74	0,81	0,94	0,43	0,43	0,18
G016094	95,85	1,03	0,58	0,39	0,99	0,48
G016095	94,77	0,52	1,32	0,31	0,72	0,37
G016097	94,90	1,64	0,55	0,19	1,40	0,51
G016098	91,71	1,11	0,48	0,18	0,50	0,36
G016099	93,42	1,55	0,56	0,05	3,64	1,06
G016100	96,54	0,93	0,46	0,22	0,46	0,36
G016101	41,21	1,15	0,77	0,07	0,22	0,04
G016102	96,06	1,23	0,46	0,05	0,69	0,25
G016106	90,41	1,16	3,33	0,54	2,66	0,49
G016108	76,19	0,74	0,42	0,28	0,69	0,38
G016109	94,93	0,35	0,46	0,21	1,86	0,59
G016110	87,64	1,01	0,55	0,20	7,63	0,72
G016111	92,93	1,09	1,17	0,58	2,11	1,08
G016112	1,56	0,46	1,79	0,90	0,03	0,05
G016115	89,86	1,01	0,67	0,29	7,30	0,50
G016116	91,37	0,33	0,54	0,27	0,59	0,09
G016066	1,02	0,16	0,32	0,07	0,40	0,21
G016113	93,23	0,98	1,10	0,16	2,40	0,57
G016084	74,10	1,35	0,87	0,16	21,41	0,94
G016104	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
G016070	94,80	0,30	0,54	0,04	1,66	0,17
G016090	84,09	0,00	0,51	0,00	12,29	0,00
G016048	48,81	1,82	0,78	0,07	0,54	0,18
G016051	95,69	0,45	1,06	0,09	0,91	0,25
G016073	94,11	0,83	0,76	0,18	1,37	0,29
G016037	64,35	3,31	1,61	0,81	3,46	4,94
G016038	94,99	2,01	1,80	0,64	1,25	0,88
G016046	82,29	2,89	0,88	0,54	14,28	2,86
G016049	95,33	0,15	1,41	0,87	0,46	0,66
G016036	71,71	3,82	0,63	0,14	1,94	0,40
G016080	81,09	1,58	1,33	0,47	5,64	0,94
G016096	94,79	0,33	0,45	0,10	1,81	0,37

G016032	90,27	1,53	2,25	2,37	2,97	0,38
G016033	83,90	0,89	1,79	1,63	5,03	0,94
G016030	96,66	1,35	0,65	0,39	0,31	0,14
G016067	95,79	0,26	0,61	0,17	1,37	0,26
G016031	94,51	0,24	0,75	0,07	2,35	0,68
G016062	93,37	0,45	1,17	0,13	1,91	0,33
G016059	90,26	0,93	0,80	0,30	5,62	0,33
G016105	95,81	1,17	0,53	0,24	0,47	0,45
G016107	91,94	2,74	0,66	0,36	3,18	2,72
G016042	90,07	0,00	0,97	0,00	2,51	0,00
G016069	93,31	0,96	0,96	0,31	1,03	0,33
G016072	84,94	7,39	0,39	0,08	11,91	8,00
G018021	91,14	2,38	2,45	0,52	3,22	2,60
G018022	93,68	3,27	1,83	0,33	1,46	0,10
G018023	92,37	1,73	2,25	0,07	2,31	0,52
G018024	96,06	1,54	0,41	0,37	0,97	0,07
G018025	96,88	0,78	0,63	0,12	0,43	0,06
G018026	89,15	1,37	1,66	0,04	7,20	1,31
G018027	88,89	3,13	1,02	0,04	5,37	2,62
G018028	91,28	2,09	0,59	0,24	2,96	2,02
G018029	22,86	0,72	0,43	0,07	0,17	0,02
G018030	79,89	2,66	0,36	0,51	0,18	0,25
G018031	90,43	1,35	0,47	0,38	1,52	0,07
G018032	64,78	2,64	1,39	0,69	1,06	0,50
G018033	88,94	0,84	1,98	0,29	1,97	0,44
G018034	89,00	1,56	1,09	0,11	6,23	0,88
G018035	95,10	1,59	0,50	0,25	0,66	0,17
G018036	83,69	0,01	1,91	0,30	0,53	0,20
G018037	94,50	0,54	1,64	0,03	1,18	0,23
G018038	90,91	0,00	1,11	0,00	3,74	0,00
G018039	94,88	0,00	0,60	0,00	0,41	0,00
G018040	44,77	1,52	0,33	0,14	0,50	0,03
G018041	66,56	2,05	0,60	0,30	0,27	0,20
G018042	90,79	1,10	1,28	0,47	1,64	0,35

G018043	94,94	0,55	0,57	0,03	0,40	0,06
G018044	91,71	1,61	0,89	0,40	1,25	0,20
G018045	90,26	1,59	1,46	0,54	3,91	1,89
G018046	94,59	1,33	0,76	0,05	2,03	0,64
G018047	93,84	1,32	0,46	0,08	2,03	0,64
G018048	95,20	2,58	0,54	0,52	0,62	0,30
G018049	89,68	2,09	0,17	0,23	0,45	0,30
G018050	95,74	0,65	0,31	0,22	0,84	0,39
G018051	92,47	0,90	0,54	0,76	0,73	0,31
G018052	93,14	0,85	1,39	0,91	0,85	0,78
G018053	78,88	3,77	0,74	0,13	0,52	0,34
G018054	92,69	1,11	0,79	0,10	2,55	0,46
G018055	89,68	1,52	0,48	0,57	1,05	0,36
G018056	94,00	1,10	0,45	0,14	1,85	0,99
G018057	89,87	0,49	0,72	0,04	1,31	0,31
G018058	91,04	0,77	0,59	0,12	1,46	0,28
G018059	49,64	3,56	0,46	0,19	1,56	0,43
G018060	97,65	0,65	1,22	0,17	1,13	0,47
G018061	92,52	0,29	0,89	0,33	2,76	0,52
G018062	88,19	0,72	0,84	0,18	6,65	0,41
G018063	92,94	0,63	1,54	0,20	0,94	0,38
G018064	94,14	1,12	1,38	0,31	0,97	0,09
G018065	93,20	1,50	1,32	0,57	0,91	0,23
G018066	91,62	0,45	1,69	0,06	0,45	0,17
G018067	92,72	1,43	3,06	0,48	0,42	0,15
G018068	93,33	0,49	0,62	0,08	0,27	0,06
G018069	93,83	0,77	0,94	0,33	0,99	0,07
G018070	94,61	0,57	0,59	0,08	1,33	0,35
G018071	87,61	0,46	0,26	0,22	1,10	0,29
G018072	92,86	0,84	1,76	0,04	0,34	0,06
G018073	87,03	0,52	1,48	0,33	0,40	0,15
G018074	80,06	11,41	0,42	0,13	0,46	0,24
G018075	92,85	0,27	0,59	0,37	0,61	0,08
G018076	95,88	1,59	0,56	0,38	0,61	0,30

G018077	0,23	0,12	0,55	0,26	0,13	0,08
G018078	94,97	1,42	0,48	0,16	0,44	0,22
G018079	89,45	1,79	0,38	0,26	0,81	0,47
G018080	80,86	3,14	0,22	0,15	0,58	0,35
G018081	93,61	0,63	0,17	0,14	0,91	0,44
G018082	93,15	1,21	0,16	0,07	1,80	0,50
G018083	78,69	0,88	0,29	0,13	2,73	0,50
G018084	81,88	0,70	0,43	0,19	1,39	0,60
G018085	93,17	1,26	0,44	0,16	2,62	0,43
G018086	95,03	1,07	0,61	0,20	1,39	0,44
G018087	94,37	1,49	1,07	0,79	1,41	0,21
G018088	91,62	1,31	1,01	0,43	1,91	0,99
G018089	94,41	1,17	0,75	0,41	3,04	1,52
G018090	93,66	0,82	0,54	0,28	3,12	0,96
G018091	96,82	0,00	0,60	0,00	0,77	0,00
G018092	90,55	1,58	0,74	0,27	2,02	0,34
G018093	94,46	0,49	1,13	0,13	0,96	0,28
G018094	82,55	5,17	0,55	0,11	12,35	6,02
G018095	94,60	0,85	1,94	0,68	0,75	0,21
G018096	54,68	0,62	1,99	0,16	0,38	0,12
G018097	91,89	2,73	0,96	0,89	1,01	0,80
G018098	70,42	0,00	0,35	0,00	0,00	0,00
G018099	96,84	0,16	0,43	0,10	0,64	0,16
G018100	93,24	1,08	0,77	0,20	3,07	0,06
G018101	92,34	0,51	2,16	0,73	3,06	0,06
G018102	91,87	0,99	0,42	0,34	0,61	0,16
G018103	94,50	1,22	0,59	0,22	1,25	0,53
G018104	94,14	0,76	0,31	0,14	1,09	0,65
G018105	95,51	0,98	0,42	0,14	0,82	0,21
G018106	94,77	0,90	1,12	0,18	2,15	0,28
G018107	94,66	0,57	0,80	0,03	2,09	0,04
G018108	94,77	1,14	1,23	0,70	1,55	0,96
G018109	94,40	1,37	1,06	0,91	1,80	0,67
G018110	92,19	1,30	1,86	0,34	4,04	0,77

G018111	91,96	3,12	0,72	0,17	5,54	3,11
G018112	91,54	1,34	0,80	0,15	5,69	0,44
G018113	96,42	0,45	0,43	0,22	1,40	0,35
G018114	95,95	0,89	0,79	0,32	0,27	0,20
G018115	92,89	1,00	0,59	0,16	1,10	0,40
G018116	91,94	0,57	0,99	0,54	0,61	0,24
G018117	95,48	1,10	0,62	0,31	0,55	0,31
G018118	96,20	0,38	0,43	0,31	0,46	0,17
G018119	83,25	1,31	0,43	0,08	0,44	0,25
G018120	97,00	0,72	0,42	0,26	0,38	0,20
G018121	95,42	0,58	0,50	0,13	0,42	0,15

Пример 42 - Скрининг онРНК CIITA в зависимости от дозы с помощью BC22n в Т-клетках

Высокоэффективные онРНК CIITA, идентифицированные в Примере 41, дополнительно анализировали на эффективность редактирования оснований при нескольких концентрациях направляющих в Т-клетках. Эффективность каждого из них оценивали по эффективности редактирования генома с помощью NGS или по нарушению экспрессии поверхностных белков HLA-DR, DP, DQ с помощью проточной цитометрии.

Пример 42.1 Подготовка Т-клеток

Аферез от здоровых доноров был получен коммерчески (Hemacare), клетки были промыты и ресуспендированы в буфере PBS/EDTA CliniMACS® (Miltenyi Biotec, кат. № 130-070-525) и обработаны в устройстве MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Т-клетки выделяли посредством положительной селекции с использованием набора CD4/CD8 MicroBead Straightfrom Leukopak® для человека (Miltenyi Biotec, кат. № 130-122-352). Т-клетки разделяли на аликвоты и криоконсервировали для будущего использования в CS10 Cryostor® (StemCell Technologies, кат. 07930).

После размораживания Т-клетки высевали с плотностью 1,0×10^6 клеток/мл в среду для роста Т-клеток (TCGM), состоящую из CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM и T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher кат. № A1048501), 5% сыворотки AB человека (GeminiBio, кат. № 100-512) , 1X пенициллин-стрептомицина, 1X глутамакса, 10 мМ HEPES, 200 ЕД/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Peprotech, кат. № 200-02), 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 7 человека (Peprotech, кат. № 200-07) и 5 нг/мл рекомбинантного интерлейкина 15 человека (Peprotech, кат. № 200-15). Т-клетки выдерживали в этой среде в течение 24 часов, после чего их активировали с помощью реагента T Cell TransAct™ для человека (Miltenyi, кат. № 130-111-160), добавленного в соотношении 1:100 по объему.Т-клетки активировали за 48 часов до электропорации.

Пример 42.2. Редактирование Т-клеток с помощью электропорации РНК

[0037] Растворы, содержащие мРНК, кодирующие BC22n (SEQ ID NO: 1) и UGI (SEQ ID NO: 34), готовили в буфере P3. 100 мкМ нацеленных на CIITA онРНК удаляли из их планшетов для хранения, денатурировали в течение 2 минут при 95°C и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Через 48 часов после активации Т-клетки собирали, центрифугировали и ресуспендировали в концентрации $12,5\times10^{\wedge6}$ Т-клеток/мл в буфере для электропорации P3 (Lonza). Каждую онРНК серийно разбавляли в соотношении 1:2 в буфере для электропорации P3, начиная с 60 пмоль, в 96-луночном планшете для ПЦР в двух повторностях. После разбавления $1\times10^{\wedge5}$ Т-клеток, 20 нг/мкл мРНК BC22n и 20 нг/мкл мРНК UGI смешивали в планшете с онРНК, чтобы получить конечный объем 20 мкл буфера для электропорации P3. Эту смесь повторностях переносили в 4 соответствующих 96-луночных планшета Nucleofector™ и подвергали электропорации, используя импульсный код производителя. Электропорированные Т-клетки немедленно выдерживали в 80 мкл среды для выращивания Т-клеток CTS Optimizer без цитокинов в течение 15 минут, а затем переносили в новые 96-луночные планшеты с плоским дном, содержащие дополнительные 80 мкл среды для выращивания Т-клетокCTS OpTmizer с добавлением 2X цитокинов Полученные планшеты инкубировали при 37 ℃ в течение 7 дней.На 4-й день после электропорации клетки

[0038] разделяли 1:2 на два планшета с U-образным дном, и один планшет собирали для секвенирования NGS, а другой планшет заполняли свежей средой CTS Optimizer с 1X цитокинами. Этот планшет использовали для проточной цитометрии на 7-й день.

Пример 42.3. Проточная цитометрия и NGS-секвенирование

На 7-й день после редактирования Т-клетки анализировали с помощью проточной цитометрии для определения поверхностной экспрессии HLA-DR, DP, DQ. Вкратце, Т-клетки инкубировали в течение 30 минут при 4°C со смесью антител, разведенных в буфере для окрашивания клеток (BioLegend, кат. № 420201). Антитела к CD3 (BioLegend, кат. № 317336), CD4 (BioLegend, кат. № 317434), CD8 (BioLegend, кат. № 301046) и Viakrome (Beckman Coulter, кат. № C36628) разводили в соотношении 1:100, а антитела к HLA II-DR, DP, DQ (BioLegend, кат. № 361714) разводили в соотношении 1:50. Затем клетки промывали, ресуспендировали в 100 мкл буфера для окрашивания клеток и обрабатывали на проточном цитометре Cytoflex (Beckman Coulter). Данные проточной цитометрии анализировали с помощью программного пакета FlowJo. Т-клетки были отобраны по размеру, форме, жизнеспособности, CD8 и HLA-DR, DP, DQ.

В Таблице 106 показаны результаты редактирования CIITA и процент Т-клеток отрицательных по HLA-DR, DP, DQ в Т-клетках после редактирования оснований с помощью BC22n.

Таблица 106 - Процент редактирования и процент отрицательных по HLA II-DP, DQ, DR клеток после редактирования CIITA с помощью редактора оснований BC22n

		C>T	% HLA II-DR, DP, DQ	% CD74

	онРНК (пмоль)	**Сред**	**SD**	**N**	**Сред**	**SD**	**N**	**Сред**	**SD**	**N**
G016064	60	96,20%	0,69%	2	99,65	0,07	2	96,2	0,14	2
	30	94,85%	0,69%	2	99,15	0,35	2	92,65	0,21	2
	15	90,26%	0,03%	2	96,70	0,28	2	90,15	2,19	2
	7,5	72,95%	1,76%	2	87,45	1,20	2	80,95	3,32	2
	3,75	49,55%	2,09%	2	73,05	0,64	2	66,35	4,31	2
	1,88	28,63%	1,34%	2	59,40	1,70	2	55,2	5,8	2
	0,94	14,98%	0,01%	2	54,60	2,40	2	46,9	1,84	2
	0	0,26%	0,02%	2	46,70	5,52	2	45,15	0,49	2
G016068	60	97,40%	0,87%	2	99,70	0,00	2	94,25	1,2	2
	30	90,31%	0,83%	2	93,15	0,07	2	85,15	1,2	2
	15	75,08%	0,17%	2	82,45	0,21	2	74,65	1,48	2
	7,5	49,64%	2,08%	2	68,65	1,91	2	57	1,27	2
	3,75	28,95%	1,51%	2	57,85	1,63	2	43,9	1,27	2
	1,88	14,90%	0,58%	2	51,10	2,26	2	35,85	3,75	2
	0,94	7,11%	0,22%	2	49,50	4,67	2	38,2	4,1	2
	0	0,21%	0,02%	2	51,50	1,13	2	44,8	1,56	2
G016074	60	96,62%		2	96,95	0,21	2	90,6	0,28	2
	30	94,89%	0,58%	2	93,50	1,27	2	85,45	1,06	2
	15	89,79%	3,18%	2	88,50	0,28	2	80,35	0,64	2
	7,5	72,00%	1,61%	2	77,75	0,35	2	68,35	1,77	2
	3,75	47,99%	0,39%	2	65,30	1,84	2	53,05	1,91	2
	1,88	27,92%	0,44%	2	57,60	0,14	2	45	0,42	2
	0,94	13,11%	1,79%	2	54,30	0,71	2	37,9	0	2
	0	0,41%	0,13%	2	49,15	2,05	2	44,05	1,91	2
G016076	60	96,03%	0,07%	2	94,30	0,14	2	90	0,71	2
	30	93,29%	H/O	2	89,10	0,99	2	81,65	1,48	2
	15	80,74%	0,41%	2	83,55	0,35	2	74,1	0,85	2
	7,5	51,33%	1,82%	2	69,05	1,91	2	57,7	2,97	2
	3,75	28,40%	2,41%	2	58,90	2,26	2	43,15	0,64	2
	1,88	15,12%	1,91%	2	56,05	0,78	2	38,45	1,77	2

	0,94	7,23%	0,26%	2	52,80	0,71	2	38,2	0,28	2
	0	0,27%	0,00%	2	47,70	1,70	2	43,5	3,68	2
G016086	60	97,81%	0,16%	2	99,25	0,35	2	94,35	0,92	2
	30	Н/О	Н/О	2	98,65	0,07	2	90,25	1,2	2
	15	НО	НО	2	98,20	0,28	2	88,8	1,98	2
	7,5	97,19%	1,91%	2	95,85	0,07	2	87,5	0,14	2
	3,75	НО	НО	2	87,10	0,28	2	74,95	2,47	2
	1,88	НО	НО	2	72,45	0,07	2	60,75	2,76	2
	0,94	НО	НО	2	59,10	0,85	2	48,05	3,89	2
	0	НО	НО	2	50,65	2,76	2	46,15	2,19	2
G016091	60	НО	НО	2	98,05	0,07	2	89,85	0,21	2
	30	НО	НО	2	96,95	0,07	2	87,9	0,85	2
	15	НО	НО	2	91,40	1,84	2	83,65	2,76	2
	7,5	НО	НО	2	82,00	1,27	2	74	3,11	2
	3,75	н/д	н/д	2	69,70	0,99	2	62,75	2,33	2
	1,88	н/д	н/д	2	59,40	1,41	2	54,4	3,54	2
	0,94	н/д	н/д	2	54,25	2,05	2	46,3	5,09	2
	0	н/д	н/д	2	46,30	2,26	2	48,3	4,67	2
G016115	60	93,33%	0,70%	2	96,80	0,14	2	92,55	0,07	2
	30	94,46%	0,23%	2	92,70	1,41	2	87,8	1,98	2
	15	93,51%	0,70%	2	89,85	0,35	2	82,75	3,75	2
	7,5	90,13%	0,37%	2	83,35	0,35	2	78,35	2,47	2
	3,75	75,18%	1,51%	2	71,40	1,27	2	65,5	2,4	2
	1,88	51,65%	1,64%	2	64,20	4,95	2	56,1	1,84	2
	0,94	30,19%	2,14%	2	55,25	3,04	2	49,15	4,88	2
	0	0,26%	0,03%	2	46,85	7,57	2	47,1	3,25	2
G016084	60	73,43%	0,13%	2	97,00	0,14	2	91,35	1,06	2
	30	73,70%	0,38%	2	94,80	0,42	2	84,9	0,42	2
	15	67,30%	1,19%	2	91,60	0,71	2	80,6	0,57	2
	7,5	48,91%	0,27%	2	80,20	0,00	2	67,5	0,42	2
	3,75	28,24%	0,35%	2	67,50	0,57	2	51,85	3,18	2
	1,88	16,89%	0,30%	2	59,05	2,76	2	42,7	0,14	2

	0,94	7,42%	0,06%	2	54,65	0,92	2	40,05	0,78	2
	0	1,06%	0,06%	2	49,25	2,47	2	46,9	1,98	2
G016090	60	87,05%	2,52%	2	98,70	1,27	2	93,25	2,19	2
	30	88,93%	0,06%	2	98,90	0,14	2	91	0,99	2
	15	89,51%	0,24%	2	98,70	0,28	2	90,45	0,21	2
	7,5	83,78%	0,02%	2	93,80	0,57	2	85,05	0,07	2
	3,75	66,23%	0,40%	2	83,35	1,06	2	72,35	0,35	2
	1,88	44,49%	0,27%	2	69,50	0,57	2	57,75	1,34	2
	0,94	22,90%	1,49%	2	57,25	1,77	2	45,15	2,47	2
	0	0,61%	0,14%	2	49,55	1,63	2	47,5	4,1	2
G016032	60	91,66%	0,76%	2	99,35	0,07	2	93,65	2,05	2
	30	86,77%	2,13%	2	94,25	1,06	2	87,45	1,63	2
	15	75,23%	1,22%	2	86,10	2,26	2	74,65	0,78	2
	7,5	54,08%	0,63%	2	74,10	0,85	2	60,65	1,34	2
	3,75	33,34%	2,39%	2	63,20	3,82	2	45,95	3,75	2
	1,88	16,30%	1,21%	2	57,20	0,57	2	39,7	0,28	2
	0,94	7,33%	0,38%	2	53,10	0,85	2	37,6	1,13	2
	0	0,33%	0,00%	2	52,65	4,31	2	47,75	2,62	2
G016067	60	97,37%	0,56%	2	93,10	0,14	2	85,95	2,19	2
	30	97,47%	0,36%	2	93,00	0,28	2	81,8	3,54	2
	15	95,78%	0,13%	2	89,30	1,41	2	79,45	0,49	2
	7,5	86,53%	0,24%	2	81,05	2,19	2	71	2,26	2
	3,75	68,12%	1,27%	2	69,35	1,20	2	58,3	2,4	2
	1,88	43,82%	0,48%	2	57,70	1,98	2	48,2	0,99	2
	0,94	22,80%	1,26%	2	54,95	0,35	2	42,55	1,34	2
	0	0,14%	0,06%	2	49,55	1,63	2	43,7	1,98	2
G018067	60	95,58%	0,35%	2	99,40	0,00	2	91,45	1,34	2
	30	94,13%	0,08%	2	98,90	0,42	2	91,75	1,63	2
	15	91,49%	0,05%	2	95,95	0,21	2	89,45	0,07	2
	7,5	77,17%	1,50%	2	83,95	0,92	2	76,6	0,57	2
	3,75	56,15%	1,07%	2	71,00	0,71	2	63,65	4,03	2
	1,88	32,76%	0,32%	2	57,65	3,46	2	50,6	3,39	2

	0,94	17,47%	0,95%	2	50,85	3,04	2	46,1	3,82	2
	0	0,41%	0,01%	2	49,45	5,16	2	47,85	1,91	2
G018075	60	96,12%	1,35%	2	98,25	0,07	2	92	1,27	2
	30	94,07%	3,53%	2	97,45	1,06	2	88,65	2,76	2
	15	92,08%	0,90%	2	97,10	0,14	2	87,25	2,05	2
	7,5	83,76%	3,28%	2	90,65	0,21	2	80,1	2,69	2
	3,75	67,35%	2,13%	2	78,85	0,21	2	67,1	2,97	2
	1,88	42,66%	2,51%	2	63,65	0,07	2	52,55	2,33	2
	0,94	25,54%	0,32%	2	56,55	3,75	2	43,1	3,25	2
	0	0,23%	0,02%	2	48,70	1,84	2	42,1	0,42	2
G018091	60	97,80%	н/д	2	99,65	0,21	2	92,2	0,57	2
	30	96,32%	0,91%	2	97,50	0,28	2	88,7	1,7	2
	15	84,48%	2,73%	2	91,90	0,71	2	82,1	0,71	2
	7,5	76,56%	0,49%	2	78,05	1,63	2	64,15	0,35	2
	3,75	52,08%	1,50%	2	67,00	1,56	2	46,8	1,84	2
	1,88	30,00%	2,36%	2	58,80	2,55	2	40,7	2,4	2
	0,94	15,01%	1,12%	2	50,70	2,26	2	33	2,83	2
	0	0,00%	0,00%	2	47,90	1,70	2	39	0	2
G018100	60	95,55%	0,47%	2	94,30	0,57	2	85,3	2,69	2
	30	95,22%	1,02%	2	91,75	0,78	2	79,1	0,85	2
	15	93,33%	0,49%	2	90,80	0,99	2	77,1	0,28	2
	7,5	88,77%	0,15%	2	84,40	0,85	2	69,9	1,56	2
	3,75	71,03%	4,26%	2	75,20	2,40	2	54,4	0,57	2
	1,88	46,87%	1,95%	2	63,80	0,28	2	45,7	0,28	2
	0,94	27,20%	0,21%	2	54,80	1,56	2	36,5	2,4	2
	0	0,17%	0,04%	2	52,25	1,63	2	42,8	0	2
G018102	60	93,32%	0,10%	2	93,00	0,14	2	84,65	0,64	2
	30	77,08%	2,22%	2	80,40	1,84	2	68,7	2,55	2
	15	52,42%	1,28%	2	70,50	0,28	2	55,4	0,85	2
	7,5	31,87%	0,20%	2	58,80	4,53	2	39,4	4,38	2
	3,75	16,76%	0,26%	2	56,85	1,63	2	33,65	0,07	2
	1,88	8,18%	0,06%	2	54,15	0,21	2	30,35	0,92	2

	0,94	4,12%	0,66%	2	52,25	3,32	2	32,2	0,57	2
	0	0,28%	0,12%	2	50,00	3,68	2	42,45	4,17	2
G018103	60	96,34%	0,21%	2	98,85	0,07	2	89,2	2,12	2
	30	90,93%	0,17%	2	95,15	0,92	2	84,95	0,07	2
	15	80,01%	0,34%	2	87,95	1,63	2	76,7	0,14	2
	7,5	59,92%	0,48%	2	70,90	2,97	2	56,45	3,18	2
	3,75	36,07%	1,23%	2	62,05	2,33	2	44,65	0,49	2
	1,88	19,59%	2,15%	2	58,65	2,76	2	38,2	1,41	2
	0,94	7,98%	0,08%	2	52,75	0,07	2	33,25	2,62	2
	0	0,22%	0,03%	2	50,95	0,64	2	43,1	2,69	2
G018107	60	н/д	н/д	2	99,50	0,14	2	89,05	0,07	2
	30	н/д	н/д	2	99,05	0,07	2	91,1	0,85	2
	15	н/д	н/д	2	97,05	0,64	2	90	3,25	2
	7,5	н/д	н/д	2	90,45	0,07	2	83,25	2,76	2
	3,75	н/д	н/д	2	79,60	0,99	2	72,3	2,4	2
	1,88	н/д	н/д	2	66,20	2,26	2	58,7	4,81	2
	0,94	н/д	н/д	2	53,40	1,41	2	45,55	3,89	2
	0	н/д	н/д	2	51,65	2,05	2	47,35	4,03	2
G018111	60	96,87%	0,26%	2	95,65	0,49	2	92,45	0,35	2
	30	95,44%	0,07%	2	89,40	0,71	2	86,5	0,42	2
	15	89,11%	0,91%	2	81,35	0,07	2	75,75	2,62	2
	7,5	71,93%	0,55%	2	70,05	3,32	2	61,15	0,21	2
	3,75	47,48%	0,33%	2	56,45	5,02	2	48,5	0,14	2
	1,88	25,72%	1,46%	2	59,00	3,11	2	44,95	0,07	2
	0,94	12,27%	0,79%	2	51,30	3,39	2	42,3	0,99	2
	0	0,15%	0,01%	2	51,00	3,25	2	45,1	1,41	2
G018116	60	86,65%	0,01%	2	92,95	0,35	2	87,7	0,42	2
	30	62,59%	0,13%	2	79,90	1,84	2	69,75	2,9	2
	15	40,44%	1,09%	2	69,90	0,71	2	60,15	1,34	2
	7,5	23,19%	2,46%	2	60,35	4,74	2	45,45	0,92	2
	3,75	10,65%	0,83%	2	55,45	1,91	2	40,2	1,41	2
	1,88	5,63%	0,47%	2	56,85	1,06	2	40,75	0,64	2

	0,94	1,93%	0,33%	2	57,80	3,96	2	40	0,14	2
	0	0,19%	0,10%	2	50,55	0,21	2	47	1,41	2
G018117	60	98,01%	0,17%	2	99,65	0,07	2	93,65	0,49	2
	30	97,14%	0,69%	2	99,20	0,14	2	92,35	0,07	2
	15	93,65%	0,39%	2	97,75	0,64	2	91,55	0,21	2
	7,5	81,77%	0,50%	2	91,60	0,42	2	81,85	0,35	2
	3,75	56,56%	2,70%	2	80,55	3,46	2	69,25	3,32	2
	1,88	33,70%	3,00%	2	69,30	1,13	2	56,8	2,69	2
	0,94	17,14%	0,83%	2	60,40	1,84	2	48,25	1,34	2
	0	0,18%	0,01%	2	51,95	2,76	2	46,5	1,13	2
G018118	60	98,36%	0,27%	2	99,65	0,07	2	94,35	0,49	2
	30	97,70%	0,19%	2	99,45	0,21	2	88,35	8,13	2
	15	94,59%	1,64%	2	98,30	0,14	2	90,45	0,21	2
	7,5	83,77%	2,47%	2	92,80	1,13	2	81,2	0,57	2
	3,75	64,07%	0,54%	2	81,25	1,06	2	71,5	1,56	2
	1,88	40,72%	2,16%	2	70,65	2,90	2	61,15	3,18	2
	0,94	22,33%	3,64%	2	63,90	0,85	2	51,05	2,76	2
	0	0,14%	0,02%	2	52,95	1,48	2	47,85	1,77	2
G018120	60	98,22%	0,32%	2	99,10	0,14	2	91,65	0,78	2
	30	96,96%	0,43%	2	99,15	0,07	2	89,1	0,57	2
	15	93,71%	0,19%	2	97,05	0,21	2	88,15	0,64	2
	7,5	82,19%	1,50%	2	90,25	0,78	2	80	0,99	2
	3,75	61,25%	1,50%	2	80,30	1,56	2	66,45	1,77	2
	1,88	37,98%	1,29%	2	68,85	0,78	2	52,75	3,04	2
	0,94	18,96%	0,67%	2	59,85	0,64	2	47,25	2,19	2
	0	0,17%	0,02%	2	49,60	0,57	2	46,1	0,99	2
G018121	60	97,55%	0,01%	2	97,25	0,35	2	87,45	0,35	2
	30	92,24%	0,98%	2	92,50	0,71	2	83,6	3,96	2
	15	78,58%	0,52%	2	84,90	0,28	2	76,85	2,9	2
	7,5	57,37%	0,50%	2	73,75	3,04	2	64,5	3,25	2
	3,75	35,06%	0,53%	2	60,70	0,00	2	50,5	3,25	2
	1,88	18,80%	2,81%	2	61,00	1,41	2	45,95	4,31	2

	0,94	9,25%	0,17%	2	56,95	4,31	2	42,8	1,7	2
	0	0,21%	0,00%	2	47,45	3,04	2	44,55	1,34	2

Пример 43. Дополнительные варианты осуществления

Следующие пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают дополнительную поддержку и описание вариантов осуществления согласно настоящего изобретения.

Вариант осуществления A1. мРНК, содержащая открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, причем полипептид не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

Вариант осуществления A2. Композиция, содержащая первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, необязательно, при этом композиция содержит липидные наночастицы.

Вариант осуществления A3. Композиция по варианту осуществления A2, отличающаяся тем, что первый полипептид не содержит UGI.

Вариант осуществления A4. Композиция по варианту осуществления A2 или A3, отличающаяся тем, что молярное соотношение второй мРНК к первой мРНК составляет от 1:1 до 30:1.

Вариант осуществления A5. Способ модификации гена-мишени, включающий доставку в клетку первой мРНК, содержащей первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, второй мРНК, содержащей вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, и по меньшей мере одной направляющей РНК (нРНК).

Вариант осуществления A6. Композиция или способ по любому из вариантов осуществления A2-A5, отличающиеся тем, что молярное отношение второй мРНК к первой мРНК составляет от 1:1 до 30:1.

Вариант осуществления A7. Композиция или способ по любому из вариантов осуществления A4-A6, отличающиеся тем, что молярное отношение составляет от 2:1 до 30:1.

Вариант осуществления A8. Композиция или способ по любому из вариантов осуществления A4-A6, отличающиеся тем, что молярное отношение составляет от 7:1 до 22:1.

Вариант осуществления A9. Клетка, содержащая композицию, содержащую первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и

вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI) причем вторая мРНК отличается от первой мРНК.

Вариант осуществления A10. Сконструированная клетка, содержащая по меньшей мере одно отредактированное основание и/или индел, при этом редактировани основания и/или индел осуществляют путем приведения в контакт клетки с композицией, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК.

Вариант осуществления A11. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 87% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления A12. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления A13. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления A14. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления A15. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления A16. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления A17. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A представляет собой A3A человека.

Вариант осуществления A18. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A представляет собой A3A дикого типа.

Вариант осуществления A19. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления A20. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления A21. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления A22. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления A23. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления A24. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления A25. Композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно содержащие по меньшей мере одну направляющую РНК (нРНК).

Вариант осуществления A26. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащие нРНК, отличающиеся тем, что нРНК представляет собой онРНК.

Вариант осуществления A27. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащие нРНК, отличающиеся тем, что нРНК представляет собой днРНК.

Вариант осуществления A28. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления содержащие нРНК, причем нРНК представляет собой короткую одиночную направляющую РНК (короткую онРНК), содержащую консервативную часть онРНК, содержащая область шпильки, при этом в области шпильки отсутствует по меньшей мере 5-10 нуклеотидов, и при этом короткая онРНК содержит модификацию 5'-конца и/или модификацию 3'-конца.

Вариант осуществления A29. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas.

Вариант осуществления A30. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas класса 2.

Вариант осуществления A31. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9.

Вариант осуществления A32. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантах осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 S. pyogenes.

Вариант осуществления A33. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантах осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу D10A SpyCas9.

Вариант осуществления A34. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 N. meningitidis.

Вариант осуществления A35. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 Nme2 D16A.

Вариант осуществления A36. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичности с любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76.

Вариант осуществления A37. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76.

Вариант осуществления A38. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95%,

98% или 99% идентичности нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления A39. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 90% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления A40. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 95% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления A41. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 98% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления A42. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 99% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления A43. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 71, 72, 74, 75 или 77-90.

Вариант осуществления A44. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 5'UTR, на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 91-98.

Вариант осуществления A45. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 3'-UTR, на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 99-106.

Вариант осуществления A46. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 5'-UTR и 3'-UTR из одного и того же источника.

Вариант осуществления A47. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 5'-кэп, выбранный из Cap0, Cap1 и Cap2.

Вариант осуществления A48. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) содержит минимальное количество адениновых кодонов и/или минимальное количество уридиновых кодонов.

Вариант осуществления A49. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) содержит минимальное количество адениновых кодонов.

Вариант осуществления A50. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) имеет кодоны, которые увеличивают трансляцию мРНК у млекопитающих.

Вариант осуществления A51. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) имеет кодоны, которые увеличивают трансляцию мРНК у млекопитающих, причем млекопитающее представляет собой человека.

Вариант осуществления A52. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что A3A расположена на N-конце по отношению к РНК-направляемой никазе в полипептиде.

Вариант осуществления A53. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS).

Вариант осуществления A54. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления,

отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемую никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS находится на С-конце РНК-направляемой никазы.

Вариант осуществления A55. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS находится на N-конце РНК-направляемой никазы, или при этом NLS слит как с N-концом, так и с С-концом РНК-направляемой никазы.

Вариант осуществления A56. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом линкер присутствует между N-концом РНК-направляемой никазы и NLS, необязательно, при этом линкер представляет собой пептидный линкер.

Вариант осуществления A57. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122.

Вариант осуществления A58. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122.

Вариант осуществления A59. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS кодируется последовательностью, имеющей по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 123-135.

Вариант осуществления A60. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом A3A расположена на N-конце по отношению к NLS в полипептиде.

Вариант осуществления A61. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом РНК-направляемая никаза расположена на N-конце по отношению к NLS в полипептиде.

Вариант осуществления A62. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления,

отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO:1.

Вариант осуществления A63. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 4.

Вариант осуществления A64. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что по меньшей мере 10% уридина в мРНК заменено модифицированным уридином.

Вариант осуществления A65. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления A64, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой один или более из N1-метилпсевдоуридина, псевдоуридина, 5-метоксиуридина или 5-йодуридина.

Вариант осуществления A66. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления A64 или A65, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой один или оба из N1-метилпсевдоуридина или 5-метоксиуридина.

Вариант осуществления A67. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления A64-A66, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой N1-метилпсевдоуридин.

Вариант осуществления A68. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления A64-A66, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой 5-метоксиуридин.

Вариант осуществления A69. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления A64-A68, отличающиеся тем, что от 15% до 45% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления A70. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления A64-A69, отличающиеся тем, что по меньшей мере 20% или по меньшей мере 30% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления A71. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления A64-A70, отличающиеся тем, что по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления A72. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления A64-A71, отличающиеся тем, что от 100% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления A73. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно кодирующие пептидный линкер между A3A и РНК-направляемой никазой, необязательно при этом пептидный линкер представляет собой XTEN.

Вариант осуществления A74. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно кодирующие пептидный линкер между A3A и РНК-направляемой никазой, причем пептидный линкер содержит по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 и более аминокислот.

Вариант осуществления A75. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно кодирующие пептидный линкер между A3A и РНК-направляемой никазой, при этом пептидный линкер содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59 и211-267.

Вариант осуществления A76. Полипептид, кодируемый мРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления A.

Вариант осуществления A77. Вектор, содержащий мРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления A.

Вариант осуществления A78. Экспрессионная конструкция, содержащая промотор, функционально связанный с последовательностью, кодирующей мРНК, по любому из предшествующих вариантов осуществления A.

Вариант осуществления A79. Плазмида, содержащая экспрессионную конструкцию по варианту осуществления A78.

Вариант осуществления A80. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления A77, экспрессирующую конструкцию по варианту осуществления A78 или плазмиду по варианту осуществления A79.

Вариант осуществления A81. мРНК или композиция по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК или композиция составлены в виде сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидной наночастицы.

Вариант осуществления A82. Применение мРНК или композиции по любому из предшествующих вариантов осуществления для модификации гена-мишени в клетке.

Вариант осуществления A83. Применение мРНК или композиции по любому из предшествующих вариантов осуществления для изготовления лекарственного средства для модификации гена-мишени в клетке.

Вариант осуществления A84. Способ модификации гена-мишени в клетке, включающий доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий:

первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу;

вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и

одну или более направляющих РНК.

Вариант осуществления A85. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что части (a) и (b) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A86. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что части (a) и (b) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A87. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что части (a) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A88. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что части (a) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A89. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что части (b) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A90. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что части (a) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, а часть (b) находятся в отдельной сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A91. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что каждая часть (a), (b) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A92. Способ по варианту осуществления A84, отличающийся тем, что части (a), (b) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A93. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A88, A90 и A92, отличающийся тем, что каждая из одной или более направляющих РНК находится в отдельной сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A94. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A93, включающий доставку в клетку сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-

направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI) в той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A95. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A93, включающий доставку в клетку первой сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, и второй сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

Вариант осуществления A96. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A95, дополнительно включающий доставку одной или более направляющих РНК в одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, которые являются отдельными от сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, содержащих A3A и UGI.

Вариант осуществления A97. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A96, отличающийся тем, что в клетку доставляют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сборных композиций липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления A98. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A97, отличающийся тем, что по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота включает липидные наночастицы (LNP), необязательно, при этом все сборные композиции липид-нуклеиновая кислота включают LNP.

Вариант осуществления A99. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A98, отличающийся тем, что по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота представляет собой композицию липоплекса.

Вариант осуществления A100. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A99, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит ионизируемый липид.

Вариант осуществления A101. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A100, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит ионизируемый липид, и при этом ионизируемый липид включает биоразлагаемый ионизируемый липид.

Вариант осуществления A102. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A101, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит ионизируемый липид, и при этом ионизируемый липид имеет ФК-значение в диапазоне pKa от около 5,1 до около 7,4, например, от около 5,5 до около 6,6, от около 5,6 до около 6,4, от около 5,8 до около 6,2 или от около 5,8 до около 6,5.

Вариант осуществления A103. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A102, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит аминолипид.

Вариант осуществления A104. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A103, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит липид A.

Вариант осуществления A105. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A104, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит вспомогательный липид.

Вариант осуществления A106. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A105, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит вспомогательный липид, при этом вспомогательный липид представляет собой холестерин.

Вариант осуществления A107. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A106, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит липид-невидимку.

Вариант осуществления A108. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A107, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновой кислота содержит липид-невидимку, причем липид-невидимка представляет собой PEG2k-DMG.

Вариант осуществления A109. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A108, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит нейтральный липид.

Вариант осуществления A110. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A109, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит нейтральный липид, при этом нейтральный липид представляет собой DSPC.

Вариант осуществления A111. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A110, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит нейтральный липид, при этом нейтральный липид присутствует в количестве около 9 мол.%.

Вариант осуществления A112. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A111, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновой кислота содержит липид-невидимку, причем липид-невидимка присутствует в количестве около 3 мол.%.

Вариант осуществления A113. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A112, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит вспомогательный липид, при этом вспомогательный липид присутствует в количестве около 38 мол.%.

Вариант осуществления A114. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A113, отличающийся тем, что отношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6.

Вариант осуществления A115. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A114, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит около 50 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 9 мол.% нейтрального

липида, такого как DSPC; около 3 мол.% липида-невидимки, такого как липид PEG, такой как PEG2k-DMG, а остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, такой как холестерин, причем соотношение N/P составляет около 6.

Вариант осуществления A116. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса I на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса II на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

Вариант осуществления A117. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий по меньшей мере 2 нРНК, выбранных из одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса I на поверхности клетки, одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса II на поверхности клетки и одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

Вариант осуществления A118. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса I на поверхности клетки, одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса II на поверхности клетки и одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

Вариант осуществления A119. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну нРНК, выбранную из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC, B2M, HLA-A или CIITA.

Вариант осуществления A120. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A116 и A119, отличающийся тем, что нРНК нацелена на TRBC, при этом нРНК содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v).

Вариант осуществления A121. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A116 и A119, отличающийся тем, что нРНК нацелена на TRBC, при этом нРНК содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей

мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v).

Вариант осуществления A122. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или B2M, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген.

Вариант осуществления A123. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или HLA-A, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген.

Вариант осуществления A124. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC.

Вариант осуществления A125. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на B2M, и одну нРНК, нацеленную на CIITA.

Вариант осуществления A126. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA, при этом клетка необязательно является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

Вариант осуществления A127. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на B2M.

Вариант осуществления A128. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на HLA-A, необязательно, при этом клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

Вариант осуществления A129. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, одну нРНК, нацеленную на B2M, и одну нРНК, нацеленную на CIITA.

Вариант осуществления A130. Способ по любому из вариантов осуществления A84-A115, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, одну нРНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA, необязательно, при этом клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготный по HLA-C.

Вариант осуществления A131. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что обеспечивает преобразование цитозина (C) в тимин (T) в гене-мишени.

Вариант осуществления A132. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что вызывает по меньшей мере 60% преобразования C- в-T по отношению к общему количеству редактирований в целевой последовательности.

Вариант осуществления A133. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что вызывает по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% преобразования C в T по отношению к общему количеству редактирований в целевой последовательности.

Вариант осуществления A134. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям превышает 1:1.

Вариант осуществления A135. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным изменениям составляет от 2:1 до 99:1.

Вариант осуществления A136. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям составляет 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1.

Вариант осуществления A137. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что приводит к осуществлению A3A редактирования оснований, соответствующих любому из положений от -1 до 10 относительно 5'-конца направляющей последовательности.

Вариант осуществления A138. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что приводит к осуществлению A3A редактирования основания в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

Вариант осуществления A139. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что первая мРНК, вторая мРНК и направляющая РНК, если они присутствуют, доставляются в соотношении около 6:2:3 (масс.:масс.:масс.).

Вариант осуществления A140. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что мРНК, композицию или LNP вводят при количестве общей РНК 5-600 нг.

Вариант осуществления A141. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 8-550 нг.

Вариант осуществления A142. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 35-550 нг.

Вариант осуществления A143. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 70-550 нг.

Вариант осуществления A144. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 138-550 нг.

Вариант осуществления A145. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 275-550 нг.

Вариант осуществления A146. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой лимфоцит.

Вариант осуществления A147. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой В-лимфоцит.

Вариант осуществления A148. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой Т-лимфоцит.

Вариант осуществления A149. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что модификацию гена-мишени осуществляют in vivo.

Вариант осуществления A150. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что модификацию гена-мишени осуществляют ex vivo.

Вариант осуществления A151. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что модификация гена-мишени снижает или устраняет экспрессию гена-мишени.

Вариант осуществления A152. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что редактирование генома или модификация целевого гена снижает экспрессию целевого гена на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

Вариант осуществления A153. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что редактирование генома или модификация гена-мишени приводит к миссенс-мутации в гене.

Вариант осуществления A154. Полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, отличающийся тем, что не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

Вариант осуществления A155. Композиция, содержащая первый полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу и второй полипептид, содержащий UGI, при этом второй полипептид отличается от первого полипептида.

Вариант осуществления A156. Полипептид по варианту осуществления A152 или A153, отличающийся тем, что A3A слит с РНК-направляемой никазой через пептидный линкер, необязательно XTEN.

Вариант осуществления A157. Полипептид или композиция по любому из вариантов осуществления A152 или A153, отличающиеся тем, что A3A присоединена к линкеру, содержащему органическую молекулу, полимер или химический фрагмент.

Вариант осуществления A158. Фармацевтическая композиция, содержащая мРНК, композиция или полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления A и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления A159. Набор, содержащий мРНК, композицию или полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления A.

Вариант осуществления A160. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу, включает: A3A, линкер и РНК-направляемую никазу в порядке от амино к карбоксиконцу.

Вариант осуществления A161. Способ изменения последовательности ДНК в гене TRAC, включающий доставку в клетку:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления A162. Способ снижения экспрессии гена TRAC, включающий доставку в клетку:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления A163. Способ иммунотерапии, включающий введение композиции, содержащей сконструированную клетку, субъекту, причем клетка содержит геномную модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr14: 22547596-22547616; chr14: 22550570-22550590; chr14: 22547763-22547783; chr14: 22550596-22550616; chr14: 22550566-22550586; chr14: 22547753-22547773; chr14: 22550601-22550621; chr14: 22550599-22550619; chr14: 22547583-22547603; chr14: 22547671-22547691; chr14: 22547770-22547790; chr14: 22547676-22547696; chr14: 22547772-22547792; chr14: 22547771-22547791; chr14: 22547733-22547753; chr14: 22547776-22547796; или при этом клетка сконструирована путем доставки в клетку:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления A164. Способ по любому из вариантов осуществления A161-163, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 706-709.

Вариант осуществления A165. Способ согласно любому из вариантов осуществления A161-164, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 706-708.

Вариант осуществления A166. Способ по любому из вариантов осуществления A161-165, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 706.

Вариант осуществления A167. Способ по любому из вариантов осуществления A161-165, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 707.

Вариант осуществления A168. Способ по любому из вариантов осуществления A161-165, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 708.

Вариант осуществления A169. Способ изменения последовательности ДНК в гене TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции в клетку, причем композиция содержит:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления A170. Способ снижения экспрессии гена TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции в клетку, причем композиция содержит:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления A171. Способ иммунотерапии, включающий введение композиции, содержащей сконструированную клетку, субъекту, при этом клетка содержит модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из: chr7: 142791757-142791777; chr7: 142801104-142801124; chr7: 142791811-142791831; chr7: 142801158-142801178; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142791719-142791739; chr7: 142791766-142791786; chr7: 142801113-142801133; chr7: 142791928-142791948; chr7: 142801275-142801295; chr7: 142792062-142792082; chr7: 142801409-142801429; chr7: 142792713-142792733; chr7: 142802126-142802146; chr7: 142791808-142791828; chr7: 142801155-142801175; chr7: 142792003-142792023; chr7: 142801350-142801370; chr7: 142791760-142791780; chr7: 142791715-142791735; chr7: 142792781-142792801; chr7: 142792040-142792060; chr7: 142801387-142801407; chr7: 142791862-142791882; chr7: 142791716-142791736; chr7: 142791787-142791807; chr7: 142791759-142791779; chr7: 142801106-142801126; chr7: 142791807-142791827; chr7: 142801154-142801174; chr7: 142791879-142791899; chr7: 142801226-142801246; chr7: 142791805-142791825; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791765-142791785; chr7: 142801112-142801132; chr7: 142791820-142791840; chr7: 142791872-142791892; chr7: 142801219-

142801239; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791806-142791826; chr7: 142801153-142801173; chr7: 142792035-142792055; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142792754-142792774; chr7: 142791804-142791824; chr7: 142792684-142792704; chr7: 142791823-142791843; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142792721-142792741; chr7: 142792749-142792769; chr7: 142792685-142792705; chr7: 142791816-142791836; chr7: 142801163-142801183; chr7: 142792686-142792706; chr7: 142791793-142791813; chr7: 142793110-142793130; chr7: 142791815-142791835; chr7: 142801162-142801182; chr7: 142792770-142792790; chr7: 142792047-142792067; chr7: 142801394-142801414; chr7: 142791871-142791891; chr7: 142801218-142801238; chr7: 142791894-142791914; chr7: 142792723-142792743; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142791897-142791917; chr7: 142801244-142801264; chr7: 142792757-142792777; chr7: 142792740-142792760; chr7: 142792758-142792778 или

при этом клетка сконструирована путем доставки в клетку:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления A172. Способ согласно любому из вариантов осуществления A169-171, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 618-627.

Вариант осуществления A173. Способ согласно любому из вариантов осуществления A169-172, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 618-621.

Вариант осуществления A174. Способ по любому из вариантов осуществления A169-173, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 618.

Вариант осуществления A175. Способ по любому из вариантов осуществления A169-173, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 619.

Вариант осуществления A176. Способ по любому из вариантов осуществления A169-173, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 620.

Вариант осуществления A177. Способ по любому из вариантов осуществления A169-173, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 621.

Вариант осуществления A178. Способ по любому из вариантов осуществления A161-177, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит мРНК или композицию по любому из вариантов осуществления A1-76.

Вариант осуществления A179. Композиция, содержащая:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); и, необязательно,

мРНК или композиция по любому из вариантов осуществления A1-A76.

Вариант осуществления A180. Композиция по варианту осуществления A179, отличающаяся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 706-709.

Вариант осуществления A181. Композиция по варианту осуществления A179 или A180 для применения для изменения последовательности ДНК в гене TRAC в клетке.

Вариант осуществления A182. Композиция по любому из вариантов осуществления A179-A181 для применения для снижения экспрессии гена TRAC в клетке.

Вариант осуществления A183. Композиция по любому из вариантов осуществления A179-A182 для применения в иммунотерапии субъекта.

Вариант осуществления A184. Композиция, содержащая:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); и, необязательно,

мРНК или композиция по любому из вариантов осуществления A11-A75.

Вариант осуществления A185. Композиция по варианту осуществления A184, отличающаяся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 618-621.

Вариант осуществления A186. Композиция по варианту осуществления A184 или A185 для применения для изменения последовательности ДНК в гене TRBC1 и/или TRBC2 в клетке.

Вариант осуществления A187. Композиция по любому из вариантов осуществления A184-A186 для применения для снижения экспрессии гена TRBC1 и/или TRBC2 в клетке.

Вариант осуществления A188. Композиция по любому из вариантов осуществления A184-A187 для применения в иммунотерапии субъекта.

Вариант осуществления A189. Клетка, измененная способом по любому из вариантов осуществления A120-A121 и A161-A178.

Вариант осуществления A190. Клетка по варианту осуществления A189, отличающаяся тем, что является измененной ex vivo.

Вариант осуществления A191. Клетка по варианту осуществления A189 или 190, отличающаяся тем, что представляет собой Т-клетку.

Вариант осуществления A192. Клетка по любому из вариантов осуществления A189-A191, отличающаяся тем, что представляет собой $CD4^+$ или $CD8^+$ Т-клетку.

Вариант осуществления A193. Клетка по любому из вариантов осуществления A189-A192, отличающаяся тем, что представляет собой клетку млекопитающего, примата или человека.

Вариант осуществления A194. Клетка по любому из вариантов осуществления A189-A193 для применения в иммунотерапии субъекта.

Вариант осуществления A195. Сконструированная клетка со сниженной или устраненной поверхностной экспрессией TRAC, содержащая генетическую модификацию в гене TRAC человека, при этом генетическая модификация включает модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr14: 22547596-22547616; chr14: 22550570-22550590; chr14: 22547763-22547783; chr14: 22550596-22550616; chr14: 22550566-22550586; chr14: 22547753-22547773; chr14: 22550601-22550621; chr14: 22550599-22550619; chr14: 22547583-22547603; chr14: 22547671-22547691; chr14: 22547770-22547790; chr14: 22547676-22547696; chr14: 22547772-22547792; chr14: 22547771-22547791; chr14: 22547733-22547753; chr14: 22547776-22547796.

Вариант осуществления A196. Сконструированная клетка со сниженной или устраненной поверхностной экспрессией TRBC1/2, содержащая генетическую модификацию в гене TRBC1/2 человека, при этом генетическая модификация включает модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr7: 142791757-142791777; chr7: 142801104-142801124; chr7: 142791811-

142791831; chr7: 142801158-142801178; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142791719-142791739; chr7: 142791766-142791786; chr7: 142801113-142801133; chr7: 142791928-142791948; chr7: 142801275-142801295; chr7: 142792062-142792082; chr7: 142801409-142801429; chr7: 142792713-142792733; chr7: 142802126-142802146; chr7: 142791808-142791828; chr7: 142801155-142801175; chr7: 142792003-142792023; chr7: 142801350-142801370; chr7: 142791760-142791780; chr7: 142791715-142791735; chr7: 142792781-142792801; chr7: 142792040-142792060; chr7: 142801387-142801407; chr7: 142791862-142791882; chr7: 142791716-142791736; chr7: 142791787-142791807; chr7: 142791759-142791779; chr7: 142801106-142801126; chr7: 142791807-142791827; chr7: 142801154-142801174; chr7: 142791879-142791899; chr7: 142801226-142801246; chr7: 142791805-142791825; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791765-142791785; chr7: 142801112-142801132; chr7: 142791820-142791840; chr7: 142791872-142791892; chr7: 142801219-142801239; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791806-142791826; chr7: 142801153-142801173; chr7: 142792035-142792055; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142792754-142792774; chr7: 142791804-142791824; chr7: 142792684-142792704; chr7: 142791823-142791843; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142792721-142792741; chr7: 142792749-142792769; chr7: 142792685-142792705; chr7: 142791816-142791836; chr7: 142801163-142801183; chr7: 142792686-142792706; chr7: 142791793-142791813; chr7: 142793110-142793130; chr7: 142791815-142791835; chr7: 142801162-142801182; chr7: 142792770-142792790; chr7: 142792047-142792067; chr7: 142801394-142801414; chr7: 142791871-142791891; chr7: 142801218-142801238; chr7: 142791894-142791914; chr7: 142792723-142792743; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142791897-142791917; chr7: 142801244-142801264; chr7: 142792757-142792777; chr7: 142792740-142792760; chr7: 142792758-142792778.

Вариант осуществления A197. Одна или более сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, содержащих:

первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий дезаминазу APOBEC3A (A3A) и РНК-направляемую никазу;

вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и

одну или более направляющих РНК.

Вариант осуществления A198. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой иммунную клетку.

Вариант осуществления A199. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой лимфоцит.

Вариант осуществления A200. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой Т-клетку.

Следующие пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают дополнительную поддержку и описание вариантов осуществления согласно настоящего изобретения.

Вариант осуществления B1. мРНК, содержащая открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, причем полипептид не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

Вариант осуществления B2. Композиция, содержащая первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, необязательно, при этом композиция содержит липидные наночастицы.

Вариант осуществления B3. Композиция по варианту осуществления B2, отличающаяся тем, что первая открытая рамка считывания не содержит последовательность, кодирующую UGI.

Вариант осуществления B4. Композиция по варианту осуществления B2 или B3, отличающаяся тем, что молярное соотношение второй мРНК к первой мРНК составляет от 1:1 до 30:1.

Вариант осуществления B5. Композиция по любому из вариантов осуществления B2-B4, отличающаяся тем, что содержит первую композицию и вторую композицию, при этом первая композиция содержит первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI), а вторая композиция содержит вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, необязательно, при этом композиция содержит липидные наночастицы.

Вариант осуществления B6. Композиция по любому из вариантов осуществления B2-B5, отличающаяся тем, что первая мРНК и вторая мРНК находятся в одном и том же или в разных флаконах.

Вариант осуществления B7. Способ модификации гена-мишени, включающий доставку в клетку первой мРНК, содержащей первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, второй мРНК, содержащей вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, и по меньшей мере одной направляющей РНК (нРНК), причем, если никаза представляет собой никазу SpyCas9, то нРНК представляет собой нРНК SpyCas9, а если никаза представляет собой никазу NmeCas9, то нРНК представляет собой нРНК Nme.

Вариант осуществления B8. Композиция или способ по любому из вариантов осуществления B2-B7, отличающиеся тем, что молярное отношение второй мРНК к первой мРНК составляет от 1:1 до 30:1.

Вариант осуществления B9. Композиция или способ по любому из вариантов осуществления B2-B7, отличающиеся тем, что молярное отношение составляет от 2:1 до 30:1.

Вариант осуществления B10. Композиция или способ по любому из вариантов осуществления B2-B7, отличающиеся тем, что молярное отношение составляет от 7:1 до 22:1.

Вариант осуществления B11. Клетка, содержащая композицию, содержащую первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК.

Вариант осуществления B12. Сконструированная клетка, содержащая по меньшей мере одно отредактированное основание и/или индел, при этом редактирование основания и/или индел осуществляют путем приведения в контакт клетки с композицией, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК.

Вариант осуществления B13. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза представляет собой (i) фермент семейства APOBEC, необязательно фермент подгруппы APOBEC3; (ii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023; (iii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1013; (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009; или

(v) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 976, 981, 984, 986 и 1014-1023.

Вариант осуществления B14. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B13, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023.

Вариант осуществления B15. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B13, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1013.

Вариант осуществления B16. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B13, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009.

Вариант осуществления B17. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B13, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 976, 981, 984, 986, 1014-1023.

Вариант осуществления B18. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза представляет собой дезаминазу APOBEC3A (A3A).

Вариант осуществления B19. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B18, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 87% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления B20. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B18, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления B21. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B18, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления B22. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B18, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления B23. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B18, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления B24. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B18, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления B25. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B18-B24, отличающиеся тем, что A3A представляет собой A3A человека.

Вариант осуществления B26. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B18-B24, отличающиеся тем, что A3A представляет собой A3A дикого типа.

Вариант осуществления B27. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B18, отличающиеся тем, что A3A содержат аминокислотную последовательность с по меньшей мере 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичности SEQ ID NO : 976, 977, 993-1006 и 1009.

Вариант осуществления B28. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления B29. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления B30. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления B31. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 98% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления B32. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления B33. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления B34. Композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно содержащие по меньшей мере одну направляющую РНК (нРНК).

Вариант осуществления B35. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащие нРНК, отличающиеся тем, что нРНК представляет собой онРНК.

Вариант осуществления B36. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащие нРНК, отличающиеся тем, что нРНК представляет собой днРНК.

Вариант осуществления B37. Композиция, способ, клетка или сконструированная

клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления содержащие нРНК, причем нРНК представляет собой короткую одиночную направляющую РНК (короткую онРНК), содержащую консервативную часть онРНК, содержащая область шпильки, при этом в области шпильки отсутствует по меньшей мере 5-10 нуклеотидов, и при этом короткая онРНК содержит модификацию 5'-конца или модификацию 3'-конца, или обе.

Вариант осуществления B38. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas.

Вариант осуществления B39. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas класса 2.

Вариант осуществления B40. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9.

Вариант осуществления B41. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантах осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9 S. pyogenes (Spy).

Вариант осуществления B42. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B41, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу D10A SpyCas9.

Вариант осуществления B43. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичности с любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76.

Вариант осуществления B44. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76.

Вариант осуществления B45. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичности нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления B46. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу,

содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 90% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления B47. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 95% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления B48. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 98% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления B49. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность на по меньшей мере 99% идентичную нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

Вариант осуществления B50. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 71, 72, 74, 75 или 77-90.

Вариант осуществления B51. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B1-37, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу N. meningitidis (Nme) Cas9.

Вариант осуществления B52. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B51, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу D16A NmeCas9, необязательно D16A Nme2Cas9.

Вариант осуществления B53. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B1-B37, B51 или B52, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 380 и 387.

Вариант осуществления B54. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 5'UTR, на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 91-98.

Вариант осуществления B55. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 3'-UTR, на по меньшей мере 90% идентичную

любой из SEQ ID NO: 99-106.

Вариант осуществления B56. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 5'-UTR и 3'-UTR из одного и того же источника.

Вариант осуществления B57. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК содержит 5'-кэп, выбранный из Cap0, Cap1 и Cap2.

Вариант осуществления B58. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) содержит минимальное количество адениновых кодонов и/или минимальное количество уридиновых кодонов.

Вариант осуществления B59. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) содержит минимальное количество адениновых кодонов.

Вариант осуществления B60. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) имеет кодоны, которые увеличивают трансляцию мРНК у млекопитающих.

Вариант осуществления B61. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI) имеет кодоны, которые увеличивают трансляцию мРНК у млекопитающих, причем млекопитающее представляет собой человека.

Вариант осуществления B62. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза расположена на N-конце по отношению к РНК-направляемой никазе в полипептиде.

Вариант осуществления B63. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS).

Вариант осуществления B64. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемую никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS находится на С-конце РНК-направляемой никазы.

Вариант осуществления B65. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS находится на N-конце РНК-направляемой никазы, или при этом NLS слит как с N-концом, так и с С-концом РНК-направляемой никазы.

Вариант осуществления B66. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом линкер присутствует между N-концом РНК-направляемой никазы и NLS, необязательно, при этом линкер представляет собой пептидный линкер.

Вариант осуществления B67. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122.

Вариант осуществления B68. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122.

Вариант осуществления B69. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS кодируется последовательностью, имеющей по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 123-135.

Вариант осуществления B70. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом цитидиндезаминаза расположена на N-конце по отношению к NLS в полипептиде.

Вариант осуществления B71. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом РНК-направляемая никаза расположена на N-конце по отношению к NLS в полипептиде.

Вариант осуществления B72. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO:1.

Вариант осуществления B73. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 4.

Вариант осуществления B74. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что по меньшей мере 10% уридина в мРНК заменено модифицированным уридином.

Вариант осуществления B75. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B64, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой один или более из N1-метилпсевдоуридина, псевдоуридина, 5-метоксиуридина или 5-йодуридина.

Вариант осуществления B76. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по варианту осуществления B64 или 65, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой один или оба из N1-метилпсевдоуридина или 5-метоксиуридина.

Вариант осуществления B77. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B74-B76, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой N1-метилпсевдоуридин.

Вариант осуществления B78. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B74-B76, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой 5-метоксиуридин.

Вариант осуществления B79. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B74-B78, отличающиеся тем, что от 15% до 45% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления B80. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B74-B79, отличающиеся тем, что по меньшей мере 20% или по меньшей мере 30% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления B81. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B74-B80,

отличающиеся тем, что по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления B82. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из вариантов осуществления B74-B81, отличающиеся тем, что от 100% уридина заменены модифицированным уридином.

Вариант осуществления B83. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно кодирующие пептидный линкер между цитидиндезаминазой и РНК-направляемой никазой, необязательно при этом пептидный линкер представляет собой XTEN.

Вариант осуществления B84. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно кодирующие пептидный линкер между цитидиндезаминазой и РНК-направляемой никазой, причем пептидный линкер содержит по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 и более аминокислот.

Вариант осуществления B85. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно кодирующие пептидный линкер между цитидиндезаминазой и РНК-направляемой никазой, при этом пептидный линкер содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272.

Вариант осуществления B86. Полипептид, кодируемый мРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления.

Вариант осуществления B87. Рибонуклеопротеиновый комплекс (RNP), содержащий (i) полипептид, кодируемый любой из мРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления; и (ii) направляющую РНК.

Вариант осуществления B88. Вектор, содержащий мРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления.

Вариант осуществления B89. Экспрессионная конструкция, содержащая промотор, функционально связанный с последовательностью, кодирующей мРНК, по любому из предшествующих вариантов.

Вариант осуществления B90. Плазмида, содержащая экспрессионную конструкцию по варианту осуществления B89.

Вариант осуществления B91. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления B88, экспрессирующую конструкцию по варианту осуществления B89 или плазмиду по варианту осуществления B90.

Вариант осуществления B92. мРНК или композиция по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что мРНК или композиция составлены в виде сборной композиции липид-нуклеиновая кислота,

необязательно липидной наночастицы.

Вариант осуществления B93. Применение мРНК или композиции по любому из предшествующих вариантов осуществления для модификации гена-мишени в клетке.

Вариант осуществления B94. Применение мРНК или композиции по любому из предшествующих вариантов осуществления для изготовления лекарственного средства для модификации гена-мишени в клетке.

Вариант осуществления B95. Способ модификации гена-мишени в клетке, включающий доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий:

(a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу;

(b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и

(c) одну или более направляющих РНК.

Вариант осуществления B96. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что части (a) и (b) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B97. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что части (a) и (b) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B98. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что части (a) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B99. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что части (a) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B100. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что части (b) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B101. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что части (a) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, а часть (b) находятся в отдельной сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B102. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что каждая часть (a), (b) и (c) находятся в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B103. Способ по варианту осуществления B95, отличающийся тем, что части (a), (b) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B104. Способ по любому из вариантов осуществления B95

и B98-B103, отличающийся тем, что каждая из одной или более направляющих РНК находится в отдельной сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B105. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B104, включающий доставку в клетку сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI) в той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B106. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B104, включающий доставку в клетку первой сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и второй сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

Вариант осуществления B107. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B104, дополнительно включающий доставку одной или более направляющих РНК в одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, которые являются отдельными от сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, содержащих цитидиндезаминазу и UGI.

Вариант осуществления B108. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B107, отличающийся тем, что в клетку доставляют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сборных композиций липид-нуклеиновая кислота.

Вариант осуществления B109. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B108, отличающийся тем, что по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота включает липидные наночастицы (LNP), необязательно, при этом все сборные композиции липид-нуклеиновая кислота включают LNP.

Вариант осуществления B110. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B109, отличающийся тем, что по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота представляет собой композицию липоплекса.

Вариант осуществления B111. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B110, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит ионизируемый липид.

Вариант осуществления B112. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B111, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит ионизируемый липид, и при этом ионизируемый липид включает биоразлагаемый ионизируемый липид.

Вариант осуществления B113. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B112, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота

содержит ионизируемый липид, и при этом ионизируемый липид ФК-значение имеет в диапазоне pKa от около 5,1 до около 7,4, например, от около 5,5 до около 6,6, от около 5,6 до около 6,4, от около 5,8 до около 6,2 или от около 5,8 до около 6,5.

Вариант осуществления B114. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B113, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит аминолипид.

Вариант осуществления B115. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B114, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит липид A.

Вариант осуществления B116. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B115, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит вспомогательный липид.

Вариант осуществления B117. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B116, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит вспомогательный липид, при этом вспомогательный липид представляет собой холестерин.

Вариант осуществления B118. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B117, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит липид-невидимку.

Вариант осуществления B119. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B118, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновой кислота содержит липид-невидимку, причем липид-невидимка представляет собой PEG2k-DMG.

Вариант осуществления B120. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B119, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит нейтральный липид.

Вариант осуществления B121. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B120, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит нейтральный липид, при этом нейтральный липид представляет собой DSPC.

Вариант осуществления B122. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B121, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит нейтральный липид, при этом нейтральный липид присутствует в количестве около 9 мол.%.

Вариант осуществления B123. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B122, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновой кислота содержит липид-невидимку, причем липид-невидимка присутствует в количестве около 3 мол.%.

Вариант осуществления B124. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B123, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит вспомогательный липид, при этом вспомогательный липид присутствует в количестве около 38 мол.%.

Вариант осуществления B125. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B124, отличающийся тем, что отношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6.

Вариант осуществления B126. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B125, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит около 50 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 9 мол.% нейтрального липида, такого как DSPC; около 3 мол.% липида-невидимки, такого как липид PEG, такой как PEG2k-DMG, а остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, такой как холестерин, причем соотношение N/P составляет около 6.

Вариант осуществления B127. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B126, включающий одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса I на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса II на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

Вариант осуществления B128. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B127, включающий по меньшей мере 2 нРНК, выбранных из одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса I на поверхности клетки, одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса II на поверхности клетки и одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

Вариант осуществления B129. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B128, включающий одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса I на поверхности клетки, одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса II на поверхности клетки и одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

Вариант осуществления B130. Способ по любому из вариантов осуществления B95-129, включающий одну нРНК, выбранную из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC, B2M, HLA-A или CIITA.

Вариант осуществления B131. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, отличающийся тем, что нРНК нацелена на TRBC, при этом нРНК содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85%

идентична последовательности, выбранной из (v).

Вариант осуществления B132. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, отличающийся тем, что нРНК нацелена на TRBC, при этом нРНК содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v).

Вариант осуществления B133. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или B2M, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген.

Вариант осуществления B134. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или HLA-A, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген.

Вариант осуществления B135. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC.

Вариант осуществления B136. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на B2M, и одну нРНК, нацеленную на CIITA.

Вариант осуществления B137. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA, при этом клетка необязательно является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

Вариант осуществления B138. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на B2M.

Вариант осуществления B139. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на HLA-A, необязательно, при этом клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

Вариант осуществления B140. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, одну нРНК, нацеленную на B2M, и одну нРНК, нацеленную на

CIITA.

Вариант осуществления B141. Способ по любому из вариантов осуществления B95-B130, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, одну нРНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA, необязательно, при этом клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготный по HLA-C.

Вариант осуществления B142. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что обеспечивает преобразование цитозина (C) в тимин (T) в гене-мишени.

Вариант осуществления B143. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что вызывает по меньшей мере 60% преобразования C- в-T по отношению к общему количеству редактирований в целевой последовательности.

Вариант осуществления B144. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что вызывает по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% преобразования C в T по отношению к общему количеству редактирований в целевой последовательности.

Вариант осуществления B145. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям превышает 1:1.

Вариант осуществления B146. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным изменениям составляет от 2:1 до 99:1.

Вариант осуществления B147. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям составляет 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1.

Вариант осуществления B148. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования оснований, соответствующих любому из положений от -1 до 10 относительно 5'-конца направляющей последовательности.

Вариант осуществления B149. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования основания в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

Вариант осуществления B150. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что первая мРНК, вторая мРНК и направляющая РНК, если они присутствуют, доставляются в соотношении около 6:2:3 (масс.:масс.:масс.).

Вариант осуществления B151. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что мРНК, композицию или LNP вводят при количестве общей РНК 5-600 нг.

Вариант осуществления B152. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 8-550 нг.

Вариант осуществления B153. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 35-550 нг.

Вариант осуществления B154. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 70-550 нг.

Вариант осуществления B155. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 138-550 нг.

Вариант осуществления B156. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что количестве общей РНК составляет 275-550 нг.

Вариант осуществления B157. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой лимфоцит.

Вариант осуществления B158. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой В-лимфоцит.

Вариант осуществления B159. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой Т-лимфоцит.

Вариант осуществления B160. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что модификацию гена-мишени осуществляют in vivo.

Вариант осуществления B161. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что модификацию гена-мишени осуществляют ex vivo.

Вариант осуществления B162. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что модификация гена-мишени снижает или устраняет экспрессию гена-мишени.

Вариант осуществления B163. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что редактирование генома или модификация целевого гена снижает экспрессию целевого гена на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

Вариант осуществления B164. Способ или применение по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что редактирование генома или модификация гена-мишени приводит к миссенс-мутации в гене.

Вариант осуществления B165. Полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, отличающийся тем, что не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

Вариант осуществления B166. Рибонуклеопротеиновый комплекс (RNP), содержащий полипептид по вариант осуществления B165 и направляющую РНК, при

этом, если RNP содержит никазу SpyCas9, то направляющая РНК представляет собой направляющую РНК Spy, и при этом, если RNP содержит никазу NmeCas, то направляющая РНК представляет собой направляющую РНК Nme.

Вариант осуществления B167. Композиция, содержащая первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, при этом первый полипептид не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI), и второй полипептид, содержащий UGI, при этом второй полипептид отличается от первого полипептида.

Вариант осуществления B168. Полипептид, RNP или композиция по любому из вариантов осуществления B165-B167, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза слита с РНК-направляемой никазой через пептидный линкер, необязательно XTEN.

Вариант осуществления B169. Полипептид, RNP или композиция по любому из вариантов осуществления B165-B167, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза присоединена к линкеру, содержащему органическую молекулу, полимер или химический фрагмент.

Вариант осуществления B170. Фармацевтическая композиция, содержащая мРНК, RNP, композиция или полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления B171. Набор, содержащий мРНК, RNP, композицию или полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления.

Вариант осуществления B172. мРНК, RNP, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит: цитидиндезаминазу, линкер и РНК- направляемую никазу в порядке от амино к карбоксиконцу.

Вариант осуществления B173. Способ изменения последовательности ДНК в гене TRAC, включающий доставку в клетку:

A. нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

b. нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления B174. Способ снижения экспрессии гена TRAC, включающий доставку в клетку:

A. нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ

ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

b. нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления B175. Способ иммунотерапии, включающий введение композиции, содержащей сконструированную клетку, субъекту, причем клетка содержит геномную модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr14: 22547596-22547616; chr14: 22550570-22550590; chr14: 22547763-22547783; chr14: 22550596-22550616; chr14: 22550566-22550586; chr14: 22547753-22547773; chr14: 22550601-22550621; chr14: 22550599-22550619; chr14: 22547583-22547603; chr14: 22547671-22547691; chr14: 22547770-22547790; chr14: 22547676-22547696; chr14: 22547772-22547792; chr14: 22547771-22547791; chr14: 22547733-22547753; chr14: 22547776-22547796 или

при этом клетка сконструирована путем доставки в клетку:

A. нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

b. нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления B176. Способ согласно любому из вариантов осуществления B173-B175, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 706-709.

Вариант осуществления B177. Способ согласно любому из вариантов осуществления B173-B175, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 706-708.

Вариант осуществления B178. Способ по любому из вариантов осуществления B173-B175, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID

NO: 706.

Вариант осуществления B179. Способ по любому из вариантов осуществления B173-B175, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 707.

Вариант осуществления B180. Способ по любому из вариантов осуществления B173-B175, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 708.

Вариант осуществления B181. Способ изменения последовательности ДНК в гене TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции в клетку, причем композиция содержит:

A. нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

b. нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления B182. Способ снижения экспрессии гена TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции в клетку, причем композиция содержит:

A. нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

b. нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления B183. Способ иммунотерапии, включающий введение композиции, содержащей сконструированную клетку, субъекту, при этом клетка содержит модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из: chr7: 142791757-142791777; chr7: 142801104-142801124; chr7: 142791811-142791831; chr7: 142801158-142801178; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142791719-142791739; chr7: 142791766-142791786; chr7: 142801113-142801133; chr7: 142791928-

142791948; chr7: 142801275-142801295; chr7: 142792062-142792082; chr7: 142801409-142801429; chr7: 142792713-142792733; chr7: 142802126-142802146; chr7: 142791808-142791828; chr7: 142801155-142801175; chr7: 142792003-142792023; chr7: 142801350-142801370; chr7: 142791760-142791780; chr7: 142791715-142791735; chr7: 142792781-142792801; chr7: 142792040-142792060; chr7: 142801387-142801407; chr7: 142791862-142791882; chr7: 142791716-142791736; chr7: 142791787-142791807; chr7: 142791759-142791779; chr7: 142801106-142801126; chr7: 142791807-142791827; chr7: 142801154-142801174; chr7: 142791879-142791899; chr7: 142801226-142801246; chr7: 142791805-142791825; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791765-142791785; chr7: 142801112-142801132; chr7: 142791820-142791840; chr7: 142791872-142791892; chr7: 142801219-142801239; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791806-142791826; chr7: 142801153-142801173; chr7: 142792035-142792055; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142792754-142792774; chr7: 142791804-142791824; chr7: 142792684-142792704; chr7: 142791823-142791843; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142792721-142792741; chr7: 142792749-142792769; chr7: 142792685-142792705; chr7: 142791816-142791836; chr7: 142801163-142801183; chr7: 142792686-142792706; chr7: 142791793-142791813; chr7: 142793110-142793130; chr7: 142791815-142791835; chr7: 142801162-142801182; chr7: 142792770-142792790; chr7: 142792047-142792067; chr7: 142801394-142801414; chr7: 142791871-142791891; chr7: 142801218-142801238; chr7: 142791894-142791914; chr7: 142792723-142792743; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142791897-142791917; chr7: 142801244-142801264; chr7: 142792757-142792777; chr7: 142792740-142792760; chr7: 142792758-142792778 или

при этом клетка сконструирована путем доставки в клетку:

A. нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

b. нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

Вариант осуществления B184. Способ согласно любому из вариантов осуществления B181-B183, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 618-627.

Вариант осуществления B185. Способ согласно любому из вариантов осуществления B181-B184, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 618-621.

Вариант осуществления B186. Способ по любому из вариантов осуществления B181-B185, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 618.

Вариант осуществления B187. Способ по любому из вариантов осуществления B181-B185, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 619.

Вариант осуществления B188. Способ по любому из вариантов осуществления B181-B185, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 620.

Вариант осуществления B189. Способ по любому из вариантов осуществления B181-B185, отличающийся тем, что направляющая последовательность содержит SEQ ID NO: 621.

Вариант осуществления B190. Способ по любому из вариантов осуществления B173-B189, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит мРНК или композицию в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, относящимся к мРНК или композициям.

Вариант осуществления B191. Композиция, содержащая:

a. нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); и, необязательно,

b. мРНК или композицию по любому из предшествующих вариантов осуществления, относящихся к мРНК или композициям.

Вариант осуществления B192. Композиция по варианту осуществления B191, отличающаяся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 706-709.

Вариант осуществления B193. Композиция по варианту осуществления B191 или B192 для применения для изменения последовательности ДНК в гене TRAC в клетке.

Вариант осуществления B194. Композиция по любому из вариантов осуществления B191-B193 для применения для снижения экспрессии гена TRAC в клетке.

Вариант осуществления B195. Композиция по любому из вариантов осуществления B191-B194 для применения в иммунотерапии субъекта.

Вариант осуществления B196. Композиция, содержащая:

a. нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ

ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); и, необязательно,

b. мРНК или композицию по любому из предшествующих вариантов осуществления, относящихся к мРНК или композициям.

Вариант осуществления B197. Композиция по варианту осуществления B196, отличающаяся тем, что направляющая последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 618-621.

Вариант осуществления B198. Композиция по варианту осуществления B196 или B197 для применения для изменения последовательности ДНК в гене TRBC1 и/или TRBC2 в клетке.

Вариант осуществления B199. Композиция по любому из вариантов осуществления B196-B198 для применения для снижения экспрессии гена TRBC1 и/или TRBC2 в клетке.

Вариант осуществления B200. Композиция по любому из вариантов осуществления B196-B199 для применения в иммунотерапии субъекта.

Вариант осуществления B201. Клетка, измененная способом по любому из вариантов осуществления B120-B121 и 161-178.

Вариант осуществления B202. Клетка по варианту осуществления B201, отличающаяся тем, что является измененной ex vivo.

Вариант осуществления B203. Клетка по варианту осуществления B201 или B202, отличающаяся тем, что представляет собой Т-клетку.

Вариант осуществления B204. Клетка по любому из вариантов осуществления B201-B203, отличающаяся тем, что представляет собой $CD4^+$ или $CD8^+$ Т-клетку.

Вариант осуществления B205. Клетка по любому из вариантов осуществления B201-B204, отличающаяся тем, что представляет собой клетку млекопитающего, примата или человека.

Вариант осуществления B206. Клетка по любому из вариантов осуществления B201-B205 для применения в иммунотерапии субъекта.

Вариант осуществления B207. Сконструированная клетка со сниженной или устраненной поверхностной экспрессией TRAC, содержащая генетическую модификацию в гене TRAC человека, при этом генетическая модификация включает модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr14: 22547596-22547616; chr14: 22550570-22550590; chr14: 22547763-22547783; chr14: 22550596-22550616; chr14: 22550566-22550586; chr14: 22547753-22547773; chr14:

22550601-22550621; chr14: 22550599-22550619; chr14: 22547583-22547603; chr14: 22547671-22547691; chr14: 22547770-22547790; chr14: 22547676-22547696; chr14: 22547772-22547792; chr14: 22547771-22547791; chr14: 22547733-22547753;

chr14: 22547776-22547796.

Вариант осуществления B208. Сконструированная клетка со сниженной или устраненной поверхностной экспрессией TRBC1/2, содержащая генетическую модификацию в гене TRBC1/2 человека, при этом генетическая модификация включает модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr7: 142791757-142791777; chr7: 142801104-142801124; chr7: 142791811-142791831; chr7: 142801158-142801178; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142791719-142791739; chr7: 142791766-142791786; chr7: 142801113-142801133; chr7: 142791928-142791948; chr7: 142801275-142801295; chr7: 142792062-142792082; chr7: 142801409-142801429; chr7: 142792713-142792733; chr7: 142802126-142802146; chr7: 142791808-142791828; chr7: 142801155-142801175; chr7: 142792003-142792023; chr7: 142801350-142801370; chr7: 142791760-142791780; chr7: 142791715-142791735; chr7: 142792781-142792801; chr7: 142792040-142792060; chr7: 142801387-142801407; chr7: 142791862-142791882; chr7: 142791716-142791736; chr7: 142791787-142791807; chr7: 142791759-142791779; chr7: 142801106-142801126; chr7: 142791807-142791827; chr7: 142801154-142801174; chr7: 142791879-142791899; chr7: 142801226-142801246; chr7: 142791805-142791825; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791765-142791785; chr7: 142801112-142801132; chr7: 142791820-142791840; chr7: 142791872-142791892; chr7: 142801219-142801239; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791806-142791826; chr7: 142801153-142801173; chr7: 142792035-142792055; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142792754-142792774; chr7: 142791804-142791824; chr7: 142792684-142792704; chr7: 142791823-142791843; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142792721-142792741; chr7: 142792749-142792769; chr7: 142792685-142792705; chr7: 142791816-142791836; chr7: 142801163-142801183; chr7: 142792686-142792706; chr7: 142791793-142791813; chr7: 142793110-142793130; chr7: 142791815-142791835; chr7: 142801162-142801182; chr7: 142792770-142792790; chr7: 142792047-142792067; chr7: 142801394-142801414; chr7: 142791871-142791891; chr7: 142801218-142801238; chr7: 142791894-142791914; chr7: 142792723-142792743; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142791897-142791917; chr7: 142801244-142801264; chr7: 142792757-142792777; chr7: 142792740-142792760; chr7: 142792758-142792778.

Вариант осуществления B209. Одна или более сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, содержащих:

(a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу;

(b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и

(c) одну или более направляющих РНК.

Вариант осуществления B210. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой иммунную клетку.

Вариант осуществления B211. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой лимфоцит.

Вариант осуществления B212. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающиеся тем, что клетка представляет собой Т-клетку.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, необязательно, при этом композиция содержит липидные наночастицы.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что первая открытая рамка считывания не содержит последовательность, кодирующую UGI.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что содержит первую композицию и вторую композицию, при этом первая композиция содержит первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI), а вторая композиция содержит вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, необязательно, при этом композиция содержит липидные наночастицы.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что первая мРНК и вторая мРНК находятся в одном и том же или в разных флаконах.

5. Способ модификации гена-мишени, включающий доставку в клетку первой мРНК, содержащей первую открытую рамку считывания, кодирующую первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, второй мРНК, содержащей вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК, и по меньшей мере одной направляющей РНК (нРНК).

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что если никаза представляет собой никазу SpyCas9, то нРНК представляет собой нРНК SpyCas9, а если никаза представляет собой никазу NmeCas9, то нРНК представляет собой нРНК Nme.

7. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что первая открытая рамка считывания не содержит последовательность, кодирующую UGI.

8. Композиция или способ по любому из пп. 1-7, отличающиеся тем, что молярное отношение второй мРНК к первой мРНК составляет от 1:1 до 30:1.

9. Композиция или способ по любому из пп. 1-7, отличающиеся тем, что молярное отношение составляет от 2:1 до 30:1.

10. Композиция или способ по любому из пп. 1-7, отличающиеся тем, что молярное отношение составляет от 7:1 до 22:1.

11. мРНК, содержащая открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, причем полипептид не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

12. Способ модификации по меньшей мере одного цитидина в гене-мишени в клетке, включающий экспрессию в клетке или приведение клетки в контакт с: (i) первым

полипептидом, содержащим цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, причем первый полипептид не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI); (ii) полипептидом UGI; и (iii) по меньшей мере одной направляющей РНК (нРНК), причем первый полипептид и нРНК образуют комплекс с геном-мишенью и модифицируют по меньшей мере один цитидин в гене-мишени.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что если никаза представляет собой никазу SpyCas9, то нРНК представляет собой нРНК SpyCas9, а если никаза представляет собой никазу NmeCas9, то нРНК представляет собой нРНК Nme.

14. Способ по п. 12 или 13, отличающийся тем, что отношение полипептида UGI к первому полипептиду составляет от 10:1 до 50:1.

15. Клетка, в которой мРНК или композиция по любому из пп. 1-4 и 8-11 были введены в клетку, причем клетка была модифицирована после введения.

16. Сконструированная клетка, измененная способом по пп. 5-10 и 12-14.

17. Сконструированная клетка, содержащая по меньшей мере одно отредактированное основание и/или индел, при этом редактирование основания и/или индел осуществляют путем приведения в контакт клетки с композицией, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), причем вторая мРНК отличается от первой мРНК.

18. Сконструированная клетка по п. 17, отличающаяся тем, что первая открытая рамка считывания не содержит последовательность, кодирующую UGI.

19. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-18, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза представляет собой (i) фермент семейства APOBEC, необязательно фермент подгруппы APOBEC3; (ii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023; (iii) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1013; (iv) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009 или

(v) цитидиндезаминазу, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную любой из SEQ ID NO: 40, 976, 981, 984, 986 и 1014-1023.

20. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 19, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1023.

21. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 19, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100%

идентичную SEQ ID NO: 40, 41 и 960-1013.

22. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 19, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 41, 976, 977, 979, 980, 984-987, 993-1006 и 1009.

23. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 19, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, 85%, 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 40, 976, 981, 984, 986, 1014-1023.

24. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза представляет собой дезаминазу APOBEC3A (A3A).

25. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 24, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40 или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% идентичную SEQ ID NO: 40.

26. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 24-25, отличающиеся тем, что A3A представляет собой A3A человека.

27. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 24-26, отличающиеся тем, что A3A представляет собой A3A дикого типа.

28. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 24, отличающиеся тем, что A3A содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 87%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичности к SEQ ID NO: 976, 977, 993-1006 и 1009.

29. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-28, отличающиеся тем, что UGI содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% идентичную SEQ ID NO: 27.

30. Композиция, способ или клетка по любому из пп. 1-4, 8-10 и 15-29, дополнительно содержащие по меньшей мере одну направляющую РНК (нРНК).

31. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-4, 8-10 и 15-30, содержащие нРНК, причем нРНК представляет собой онРНК.

32. Композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-4, 8-10 и 15-31, содержащие нРНК, причем нРНК представляет собой короткую одиночную направляющую РНК (короткую-онРНК), содержащую консервативную часть онРНК, содержащую область шпильки, при этом в области шпильки отсутствует по меньшей мере 5-10 нуклеотидов, и при этом короткая онРНК содержит модификацию 5'-конца или модификацию 3'-конца, или и то, и другое.

33. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-32, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу Cas9.

34. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-33, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу S. pyogenes (Spy) Cas9.

35. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 34, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу D10A SpyCas9.

36. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-35, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичности с любой из SEQ ID NO: 70, 73 или 76.

37. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-36, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78, или нуклеотидную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичности с нуклеотидной последовательностью любой из SEQ ID NO: 72, 75 или 78.

38. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-37, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 71, 72, 74, 75 или 77-90.

39. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-33, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу N. meningitidis (Nme) Cas9.

40. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 39, отличающиеся тем, что РНК-направляемая никаза представляет собой никазу D16A NmeCas9, необязательно D16A Nme2Cas9.

41. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-33, 39 или 40, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая РНК-направляемую никазу, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 380 и 387.

42. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-41, отличающиеся тем, что мРНК содержит 5'-UTR, на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 91-98.

43. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-42, отличающиеся тем, что мРНК содержит 3'-UTR, на по меньшей мере 90% идентичную любой из SEQ ID NO: 99-106.

44. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-43, отличающиеся тем, что мРНК дополнительно содержит 5'-кэп, выбранный из кэп0, кэп1, кэп2, и кэп, добавленный ко-транскрипционно или пост-транскрипционно, необязательно, причем ко-транскрипционно добавленный кэп выбран из аналога антиреверсивного кэпа (ARCA), AG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG или GG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG, кэпа, добавленного посттранскрипционно.

45. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-44, отличающиеся тем, что мРНК дополнительно содержит полиаденилированный (поли-А) хвост, при этом хвост поли-А необязательно добавляют к мРНК путем ПЦР-присоединения хвоста или ферментативного присоединения хвоста и, необязательно, при этом хвост поли-А содержит последовательность SEQ ID NO: 109.

46. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-45, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и/или открытая рамка считывания, кодирующая ингибитор урацилгликозилазы (UGI), содержит (i) минимальное количество адениновых кодонов и/или минимальное количество уридиновых кодонов; (ii) минимальное количество адениновых кодонов; (iii) кодоны, повышающие трансляцию мРНК у млекопитающего; или (iv) кодоны, повышающие трансляцию мРНК у млекопитающего, при этом млекопитающим является человек.

47. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-46, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза расположена на N-конце по отношению к РНК-направляемой никазе в полипептиде.

48. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-47, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS).

49. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-48, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS находится на С-конце РНК-направляемой никазы.

50. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-49, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS находится на N-конце РНК-направляемой никазы, или при этом NLS слит как с N-концом, так и с С-концом РНК-направляемой никазы.

51. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-50, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом линкер присутствует между N-концом РНК-направляемой никазы и NLS, необязательно, при этом линкер представляет собой пептидный линкер.

52. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из

пп. 1-51, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122.

53. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-52, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS содержит последовательность любой из SEQ ID NO: 63 и 110-122.

54. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-53, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом NLS кодируется последовательностью, имеющей по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности с последовательностью любой из SEQ ID NO: 123-135.

55. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-54, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом цитидиндезаминаза расположена на N-конце по отношению к NLS в полипептиде.

56. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-55, отличающиеся тем, что кодируемая РНК-направляемая никаза содержит сигнал ядерной локализации (NLS), и при этом РНК-направляемая никаза расположена на N-конце по отношению к NLS в полипептиде.

57. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-56, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO:1.

58. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-57, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 4.

59. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-58, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 321.

60. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-59, отличающиеся тем, что открытая рамка считывания, кодирующая полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или

100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 313.

61. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 1-60, отличающиеся тем, что по меньшей мере 10% уридина в мРНК заменено модифицированным уридином.

62. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по п. 61, отличающиеся тем, что модифицированный уридин представляет собой один или более из N1-метилпсевдоуридина, псевдоуридина, 5-метоксиуридина или 5-йодуридина.

63. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 61-62, отличающиеся тем, что от 15% до 45% уридина заменены модифицированным уридином.

64. мРНК, композиция, способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 61-63, отличающиеся тем, что по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 30%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%, или 100% уридина заменены модифицированным уридином.

65. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из предшествующих пп. 61-64, дополнительно кодирующие пептидный линкер между цитидиндезаминазой и РНК-направляемой никазой, необязательно при этом пептидный линкер представляет собой XTEN или пептидный линкер содержит последовательность GTKDSTKDIPETPSKD (SEQ ID NO: 268).

66. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из пп. 61-65, дополнительно кодирующие пептидный линкер между цитидиндезаминазой и РНК-направляемой никазой, причем пептидный линкер содержит по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 и более аминокислот.

67. мРНК, композиция, способ или клетка по любому из пп. 61-66, дополнительно кодирующие пептидный линкер между цитидиндезаминазой и РНК-направляемой никазой, при этом пептидный линкер содержит одну или более последовательностей, выбранных из SEQ ID NO: 46-59, 61 и 211-272.

68. Полипептид, кодируемый любой из мРНК по любому из пп. 1-28 и 33-67.

69. Рибонуклеопротеиновый комплекс (RNP), содержащий (i) полипептид, кодируемый любой из мРНК по любому из пп. 1-28 и 33-67; и (ii) направляющую РНК.

70. Вектор, содержащий любую из мРНК по любому из пп. 1-28 и 33-67.

71. Экспрессионная конструкция, содержащая промотор, функционально связанный с последовательностью, кодирующей любую из мРНК по любому из пп. 1-28, 33-60 и 65-67.

72. Плазмида, содержащая экспрессионную конструкцию по п. 71.

73. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 70, экспрессионную конструкцию по п. 71 или плазмиду по п. 72.

74. мРНК или композиция по любому из пп. 1-4, 8-11 и 19-67, отличающаяся тем, что мРНК или композиция составлена в виде сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидной наночастицы.

75. Применение мРНК или композиции по любому из пп. 1-4, 8-11 и 19-67 для модификации гена-мишени в клетке.

76. Применение мРНК или композиции по любому из пп. 1-4, 8-11 и 19-67 для изготовления лекарственного средства для модификации гена-мишени в клетке.

77. Способ модификации гена-мишени в клетке, включающий доставку в клетку одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, включающий:

(a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу;

(b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и

(c) одну или более направляющих РНК.

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что каждая часть (a), (b) и (c) находится в отдельных сборных композициях липид-нуклеиновая кислота.

79. Способ по п. 77, отличающийся тем, что части (a), (b) и (c) находятся в одной и той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

80. Способ по любому из пп. 77-79, отличающийся тем, что каждая из одной или более направляющих РНК находится в отдельной сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

81. Способ по любому из пп. 77-80, включающий доставку в клетку сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI), в той же сборной композиции липид-нуклеиновая кислота.

82. Способ по любому из пп. 77-81, включающий доставку в клетку первой сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, и второй сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, содержащей вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

83. Способ по любому из пп. 77-82, дополнительно включающий доставку одной или более направляющих РНК в одной или более сборной композиции липид-нуклеиновая кислота, которые являются отдельными от сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, содержащих цитидиндезаминазу и UGI.

84. Способ по любому из пп. 77-83, отличающийся тем, что в клетку доставляют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сборных композиций липид-нуклеиновая кислота.

85. Способ по любому из пп. 77-84, отличающийся тем, что по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота включает липидные наночастицы (LNP), необязательно, при этом все сборные композиции липид-нуклеиновая кислота включают LNP.

86. Способ по любому из пп. 77-85, отличающийся тем, что по меньшей мере одна сборная композиция липид-нуклеиновая кислота представляет собой композицию липоплекса.

87. Способ по любому из пп. 77-86, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит ионизируемый липид.

88. Способ по любому из пп. 77-87, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит ионизируемый липид, и при этом ионизируемый липид имеет pKa в диапазоне от около 5,1 до около 7,4, например, от около 5,5 до около 6,6, от около 5,6 до около 6,4, от около 5,8 до около 6,2 или от около 5,8 до около 6,5.

89. Способ по любому из пп. 77-88, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит (i) аминолипид; (ii) вспомогательный липид; (iii) скрытый липид; (iv) нейтральный липид; или комбинации одного или более из (i)-(iv).

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что (i) аминолипид представляет собой липид A; (ii) вспомогательный липид представляет собой холестерин; (iii) скрытый липид представляет собой PEG2k-DMG; (iv) нейтральный липид представляет собой DSPC; или комбинации одного или более из (i)-(iv).

91. Способ по любому из пп. 77-90, отличающийся тем, что соотношение N/P сборной композиции липид-нуклеиновая кислота составляет около 6.

92. Способ по любому из пп. 77-91, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит около 50 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 9 мол.% нейтрального липида, такого как DSPC; около 3 мол.% скрытого липида, такого как липид PEG, такой как PEG2k-DMG, а остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, такой как холестерин, причем соотношение N/P составляет около 6.

93. Способ по любому из пп. 77-92, отличающийся тем, что сборная композиция липид-нуклеиновая кислота содержит около 35 мол.% аминолипида, такого как липид A; около 15 мол.% нейтрального липида, такого как DSPC; около 2,5 мол.% скрытого липида, такого как липид PEG, такой как PEG2k-DMG, а остальная часть липидного компонента представляет собой вспомогательный липид, такой как холестерин, причем соотношение N/P составляет около 6.

94. Способ по любому из пп. 77-93, включающий одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса I на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию MHC класса II на поверхности клетки, и/или одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

95. Способ по любому из пп. 77-94, включающий по меньшей мере 2 нРНК,

выбранных из одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий экспрессию МНС класса I на поверхности клетки, одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, и одной нРНК, нацеленной на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

96. Способ по любому из пп. 77-95, включающий одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию МНС класса I на поверхности клетки, одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий экспрессию МНС класса II на поверхности клетки, и одну нРНК, нацеленную на ген, снижающий или устраняющий эндогенную экспрессию TCR.

97. Способ по любому из пп. 77-96, включающий одну нРНК, выбранную из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC, B2M, HLA-A или CIITA.

98. Способ по любому из пп. 77-97, отличающийся тем, что нРНК нацелена на TRBC, при этом нРНК содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v).

99. Способ по любому из пп. 77-97, отличающийся тем, что нРНК нацелена на TRBC, при этом нРНК содержит направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v).

100. Способ по любому из пп. 77-97, включающий по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или B2M, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген.

101. Способ по любому из пп. 77-97, включающий по меньшей мере две нРНК, выбранные из нРНК, нацеленной на TRAC, TRBC или HLA-A, при этом две направляющие РНК не нацелены на один и тот же ген.

102. Способ по любому из пп. 77-97, включающий одну направляющую РНК,

нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC.

103. Способ по любому из пп. 77-97, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на B2M, и одну нРНК, нацеленную на CIITA.

104. Способ по любому из пп. 77-97, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA, при этом клетка необязательно является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

105. Способ по любому из пп. 77-97, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на B2M.

106. Способ по любому из пп. 77-97, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, и одну нРНК, нацеленную на HLA-A, необязательно, при этом клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготной по HLA-C.

107. Способ по любому из пп. 77-97, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, одну нРНК, нацеленную на B2M, и одну нРНК, нацеленную на CIITA.

108. Способ по любому из пп. 77-97, включающий одну направляющую РНК, нацеленную на TRAC, и одну нРНК, нацеленную на TRBC, одну нРНК, нацеленную на HLA-A, и одну нРНК, нацеленную на CIITA, необязательно, при этом клетка является гомозиготной по HLA-B и гомозиготный по HLA-C.

109. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-108, отличающийся тем, что вызывает преобразование цитозина (C) в тимин (T), когда он присутствует в последовательности-мишени, необязательно при этом, если никаза представляет собой никазу SpyCas9, преобразование C в T включает 1-12 преобразований C в T, и если никаза представляет собой никазу NmeCas9, преобразование C в T включает 1-20 преобразований C в T.

110. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-109, отличающийся тем, что способ вызывает по меньшей мере 60% преобразования C в T по отношению к общему количеству редактирований в последовательности-мишени.

111. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-110, отличающийся тем, что способ вызывает по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% преобразования C в T по отношению к общему количеству редактирований в последовательности-мишени.

112. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-111, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям превышает 1:1.

113. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-112, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным изменениям составляет от 2:1 до 99:1.

114. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-113, отличающийся тем, что отношение преобразования C-в-T к непреднамеренным редактированиям составляет 2:1,

3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1.

115. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-114, отличающийся тем, что приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования оснований, соответствующих любому из положений от -1 до 10 относительно 5'-конца направляющей последовательности.

116. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-115, отличающийся тем, что приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования цитидина, присутствующего в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

117. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-116, отличающийся тем, что никаза представляет собой никазу SpyCas9, и способ приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования основания в цитидине, присутствующем в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

118. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-116, отличающийся тем, что никаза представляет собой никазу NmeCas9, и способ приводит к осуществлению цитидиндезаминазой редактирования в цитидине, присутствующем в положении 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов от 5'-конца направляющей последовательности.

119. Способ по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 77-118, отличающийся тем, что первая мРНК, вторая мРНК и направляющая РНК, если они присутствуют, доставляются в соотношении около 6:2:3 (масс.:масс.:масс.).

120. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 5-10, 12-67 и 77-119, отличающиеся тем, что клетка представляет собой лимфоцит.

121. Способ или применение по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 75-120, отличающиеся тем, что модификацию гена-мишени осуществляют in vivo.

122. Способ или применение по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 75-120, отличающиеся тем, что модификацию гена-мишени осуществляют ex vivo.

123. Способ или применение по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 75-122, отличающиеся тем, что модификация гена-мишени снижает или устраняет экспрессию гена-мишени.

124. Способ или применение по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 75-123, отличающиеся тем, что редактирование генома или модификация гена-мишени снижает экспрессию гена-мишени на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

125. Способ или применение по любому из пп. 5-10, 12-14, 19-67 и 75-124, отличающиеся тем, что редактирование генома или модификация гена-мишени приводит к миссенс-мутации в гене.

126. Полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, отличающийся тем, что не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

127. Рибонуклеопротеиновый комплекс (RNP), содержащий полипептид по п. 126 и направляющую РНК, при этом, если RNP содержит никазу SpyCas9, то направляющая РНК представляет собой направляющую РНК Spy, и при этом, если RNP содержит никазу NmeCas, то направляющая РНК представляет собой направляющую РНК Nme.

128. Композиция, содержащая первый полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, при этом первый полипептид не содержит ингибитора урацилгликозилазы (UGI), и второй полипептид, содержащий UGI, при этом второй полипептид отличается от первого полипептида.

129. Полипептид, RNP или композиция по любому из пп. 126-128, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза слита с РНК-направляемой никазой через пептидный линкер, необязательно XTEN или пептидный линкер, содержащий последовательность GTKDSTKDIPETPSKD (SEQ ID NO: 268).

130. Полипептид, RNP или композиция по любому из пп. 126-128, отличающиеся тем, что цитидиндезаминаза присоединена к линкеру, содержащему органическую молекулу, полимер или химический фрагмент.

131. Фармацевтическая композиция, содержащая мРНК, RNP, композицию или полипептид по пп. 1-4, 8-11, 19-69, 74 и 126-130, и фармацевтически приемлемый носитель.

132. Набор, содержащий мРНК, RNP, композицию или полипептид по любому из 1-4, 8-11, 19-69, 74 и 126-130.

133. мРНК, RNP, композиция, способ, применение, клетка или сконструированная клетка по любому из 1-132, отличающиеся тем, что полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, содержит: цитидиндезаминазу, линкер и РНК-направляемую никазу в порядке от амино к карбоксиконцу.

134. Способ изменения последовательности ДНК в гене TRAC, включающий доставку в клетку:

нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

135. Способ снижения экспрессии гена TRAC, включающий доставку в клетку:

нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов

последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

136. Способ иммунотерапии, включающий введение композиции, содержащей сконструированную клетку, субъекту, причем клетка содержит геномную модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr14: 22547596-22547616; chr14: 22550570-22550590; chr14: 22547763-22547783; chr14: 22550596-22550616; chr14: 22550566-22550586; chr14: 22547753-22547773; chr14: 22550601-22550621; chr14: 22550599-22550619; chr14: 22547583-22547603; chr14: 22547671-22547691; chr14: 22547770-22547790; chr14: 22547676-22547696; chr14: 22547772-22547792; chr14: 22547771-22547791; chr14: 22547733-22547753; chr14: 22547776-22547796 или

при этом клетка сконструирована путем доставки в клетку:

нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей нРНК из (a.).

137. Способ изменения последовательности ДНК в гене TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции в клетку, причем композиция содержит:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности,

которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновую кислоту, кодирующую РНК из (a.).

138. Способ снижения экспрессии гена TRBC1 и/или TRBC2, включающий доставку композиции в клетку, причем композиция содержит:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновую кислоту, кодирующую РНК из (a.).

139. Способ иммунотерапии, включающий введение композиции, содержащей сконструированную клетку, субъекту, при этом клетка содержит модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из: chr7: 142791757-142791777; chr7: 142801104-142801124; chr7: 142791811-142791831; chr7: 142801158-142801178; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142791719-142791739; chr7: 142791766-142791786; chr7: 142801113-142801133; chr7: 142791928-142791948; chr7: 142801275-142801295; chr7: 142792062-142792082; chr7: 142801409-142801429; chr7: 142792713-142792733; chr7: 142802126-142802146; chr7: 142791808-142791828; chr7: 142801155-142801175; chr7: 142792003-142792023; chr7: 142801350-142801370; chr7: 142791760-142791780; chr7: 142791715-142791735; chr7: 142792781-142792801; chr7: 142792040-142792060; chr7: 142801387-142801407; chr7: 142791862-142791882; chr7: 142791716-142791736; chr7: 142791787-142791807; chr7: 142791759-142791779; chr7: 142801106-142801126; chr7: 142791807-142791827; chr7: 142801154-142801174; chr7: 142791879-142791899; chr7: 142801226-142801246; chr7: 142791805-142791825; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791765-142791785; chr7: 142801112-142801132; chr7: 142791820-142791840; chr7: 142791872-142791892; chr7: 142801219-142801239; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791806-142791826; chr7: 142801153-142801173; chr7: 142792035-142792055; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142792754-142792774; chr7: 142791804-142791824; chr7: 142792684-142792704; chr7: 142791823-142791843; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142792721-142792741; chr7: 142792749-142792769; chr7: 142792685-142792705; chr7: 142791816-142791836; chr7: 142801163-142801183; chr7: 142792686-142792706; chr7: 142791793-142791813; chr7: 142793110-142793130; chr7: 142791815-142791835; chr7: 142801162-142801182; chr7: 142792770-142792790; chr7: 142792047-142792067; chr7: 142801394-142801414; chr7: 142791871-142791891; chr7:

142801218-142801238; chr7: 142791894-142791914; chr7: 142792723-142792743; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142791897-142791917; chr7: 142801244-142801264; chr7: 142792757-142792777; chr7: 142792740-142792760; chr7: 142792758-142792778; или

при этом клетка сконструирована путем доставки в клетку:

нРНК, содержащей направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); или

нуклеиновой кислоты, кодирующей РНК из (a.).

140. Композиция, содержащая:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 706-721; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 706-721; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5A; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); и, необязательно,

мРНК или композицию по любому из предшествующих пунктов, относящихся к мРНК или композициям.

141. Композиция, содержащая:

нРНК, содержащую направляющую последовательность, выбранную из: i) SEQ ID NO: 618-669; ii) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iii) направляющей последовательности, на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 618-669; iv) последовательности, которая содержит 10 последовательных нуклеотидов ±10 нуклеотидов геномной координаты, указанной в Таблице 5B; v) по меньшей мере 17, 18, 19 или 20 последовательных нуклеотидов последовательности из (iv); или vi) направляющей последовательности, которая на по меньшей мере 95%, 90% или 85% идентична последовательности, выбранной из (v); и, необязательно,

мРНК или композицию по любому из предшествующих пунктов, относящихся к

мРНК или композициям.

142. Сконструированная клетка со сниженной или устраненной поверхностной экспрессией TRAC, содержащая генетическую модификацию в гене TRAC человека, при этом генетическая модификация включает модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr14: 22547596-22547616; chr14: 22550570-22550590; chr14: 22547763-22547783; chr14: 22550596-22550616; chr14: 22550566-22550586; chr14: 22547753-22547773; chr14: 22550601-22550621; chr14: 22550599-22550619; chr14: 22547583-22547603; chr14: 22547671-22547691; chr14: 22547770-22547790; chr14: 22547676-22547696; chr14: 22547772-22547792; chr14: 22547771-22547791; chr14: 22547733-22547753;

chr14: 22547776-22547796.

143. Сконструированная клетка со сниженной или устраненной поверхностной экспрессией TRBC1/2, содержащая генетическую модификацию в гене TRBC1/2 человека, при этом генетическая модификация включает модификацию по меньшей мере одного нуклеотида в пределах геномных координат, выбранных из:

chr7: 142791757-142791777; chr7: 142801104-142801124; chr7: 142791811-142791831; chr7: 142801158-142801178; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142791719-142791739; chr7: 142791766-142791786; chr7: 142801113-142801133; chr7: 142791928-142791948; chr7: 142801275-142801295; chr7: 142792062-142792082; chr7: 142801409-142801429; chr7: 142792713-142792733; chr7: 142802126-142802146; chr7: 142791808-142791828; chr7: 142801155-142801175; chr7: 142792003-142792023; chr7: 142801350-142801370; chr7: 142791760-142791780; chr7: 142791715-142791735; chr7: 142792781-142792801; chr7: 142792040-142792060; chr7: 142801387-142801407; chr7: 142791862-142791882; chr7: 142791716-142791736; chr7: 142791787-142791807; chr7: 142791759-142791779; chr7: 142801106-142801126; chr7: 142791807-142791827; chr7: 142801154-142801174; chr7: 142791879-142791899; chr7: 142801226-142801246; chr7: 142791805-142791825; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791765-142791785; chr7: 142801112-142801132; chr7: 142791820-142791840; chr7: 142791872-142791892; chr7: 142801219-142801239; chr7: 142791700-142791720; chr7: 142791806-142791826; chr7: 142801153-142801173; chr7: 142792035-142792055; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142792754-142792774; chr7: 142791804-142791824; chr7: 142792684-142792704; chr7: 142791823-142791843; chr7: 142792728-142792748; chr7: 142792721-142792741; chr7: 142792749-142792769; chr7: 142792685-142792705; chr7: 142791816-142791836; chr7: 142801163-142801183; chr7: 142792686-142792706; chr7: 142791793-142791813; chr7: 142793110-142793130; chr7: 142791815-142791835; chr7: 142801162-142801182; chr7: 142792770-142792790; chr7: 142792047-142792067; chr7: 142801394-142801414; chr7: 142791871-142791891; chr7: 142801218-142801238; chr7: 142791894-142791914; chr7: 142792723-142792743; chr7: 142792724-142792744; chr7: 142791897-142791917; chr7: 142801244-142801264; chr7: 142792757-142792777; chr7: 142792740-142792760; chr7: 142792758-142792778.

144. Сборная композиция липид-нуклеиновая кислота, содержащая мРНК, содержащую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу, причем полипептид не содержит ингибитор урацилгликозилазы (UGI).

145. Одна или более сборных композиций липид-нуклеиновая кислота, необязательно липидных наночастиц, содержащих:

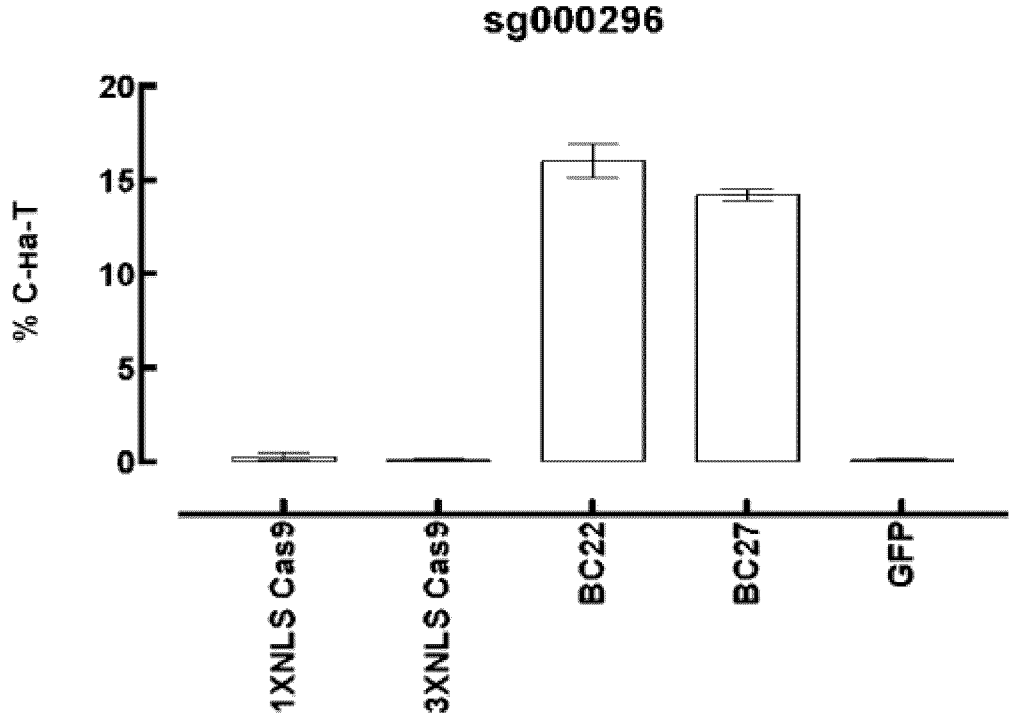
(a) первую мРНК, содержащую первую открытую рамку считывания, кодирующую полипептид, содержащий цитидиндезаминазу и РНК-направляемую никазу;

(b) вторую мРНК, содержащую вторую открытую рамку считывания, кодирующую ингибитор урацилгликозилазы (UGI); и

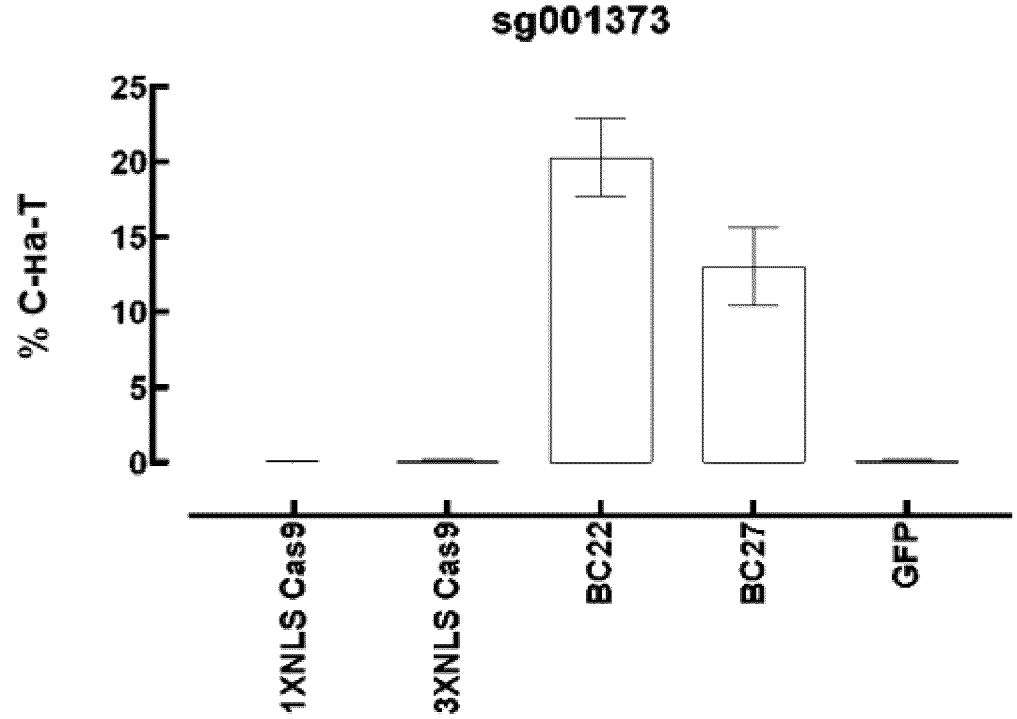
(c) одну или более направляющих РНК.

146. Способ, клетка или сконструированная клетка по любому из пп. 134-143, отличающиеся тем, что клетка представляет собой иммунную клетку, лимфоцит или Т-клетку.

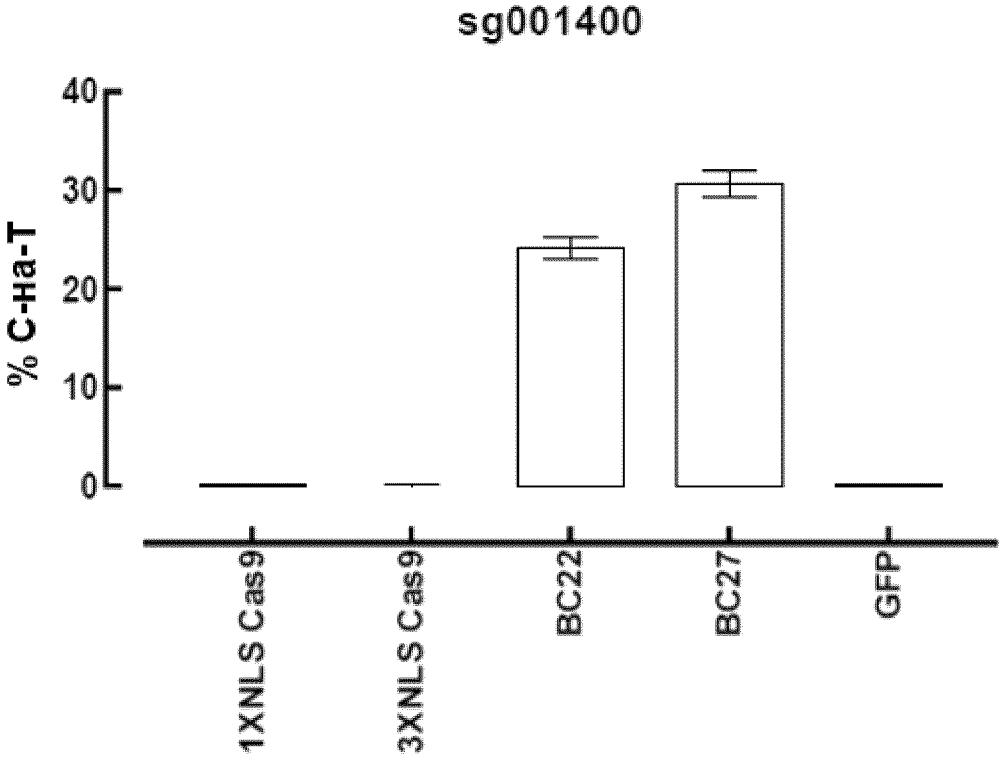
По доверенности


sg000296
% C-на-T
20
15
10
5
0
1XNLS Cas9
3XNLS Cas9
BC22
BC27
GFP

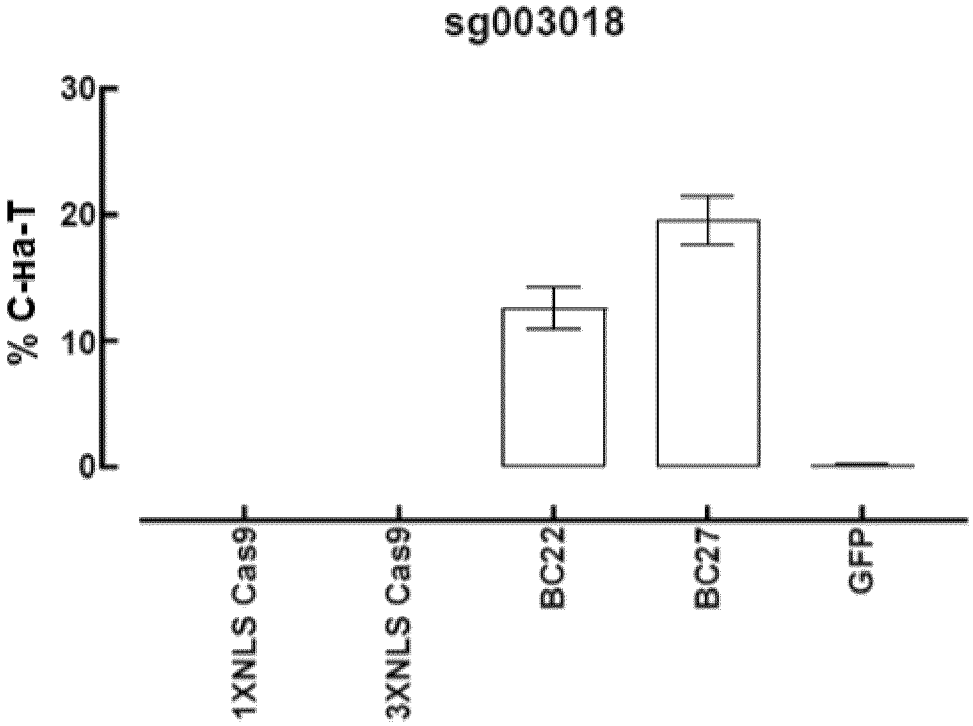
Фиг. 1A


sg001373
% C-на-T
25
20
15
10
5
0
1XNLS Cas9
3XNLS Cas9
BC22
BC27
GFP

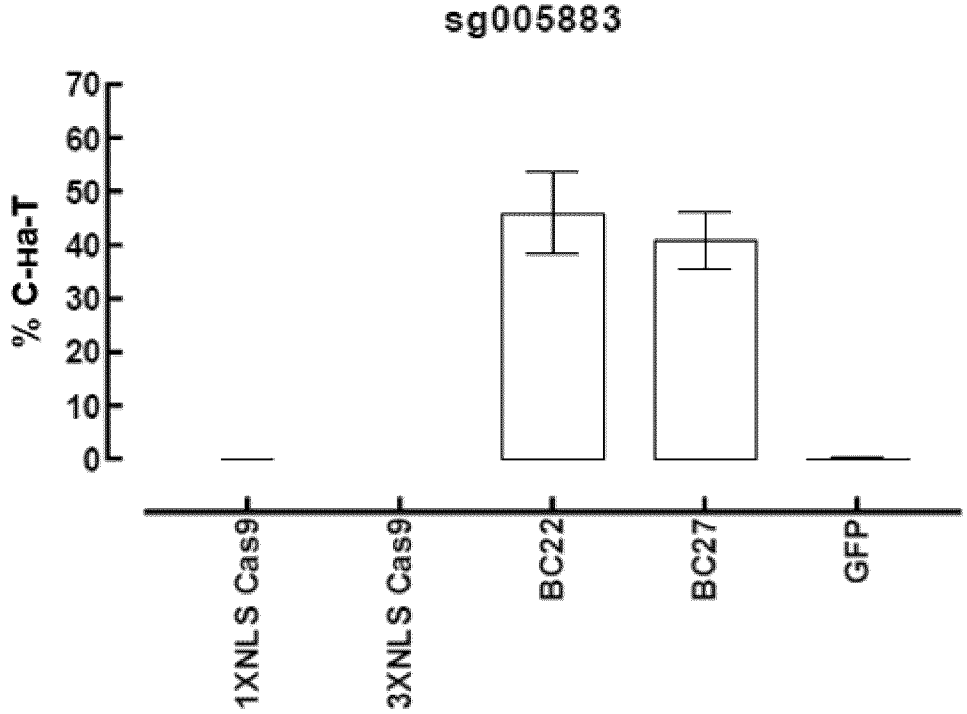
Фиг. 1B


sg001400
% C-на-T
40
30
20
10
0
1XNLS Cas9
3XNLS Cas9
BC22
BC27
GFP

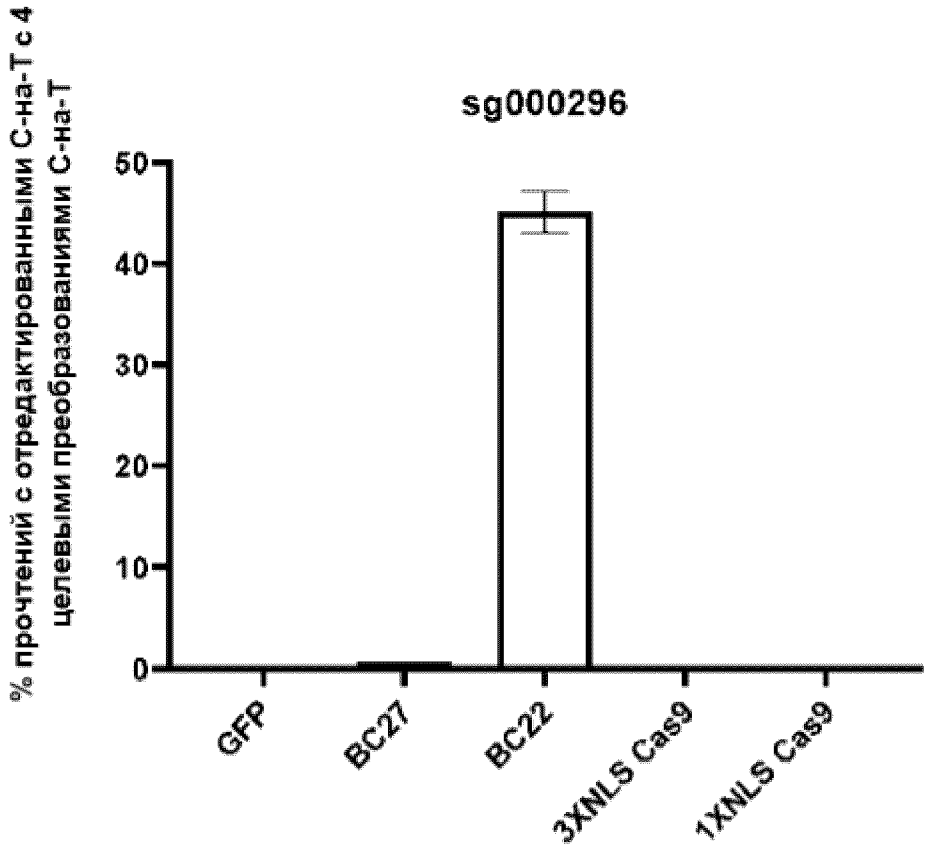
Фиг. 1C


sg003018
% C-на-T
30
20
10
0
1XNLS Cas9
3XNLS Cas9
BC22
BC27
GFP

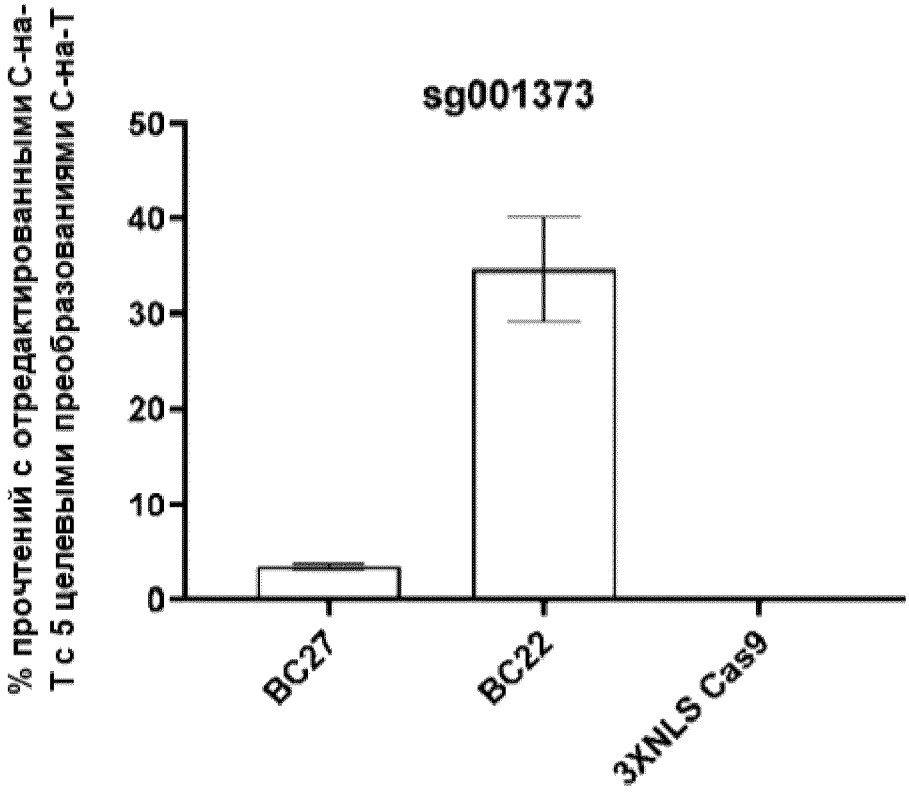
Фиг. 1D


sg005883
% C-на-T
70
60
50
40
30
20
10
0
1XNLS Cas9
3XNLS Cas9
BC22
BC27
GFP

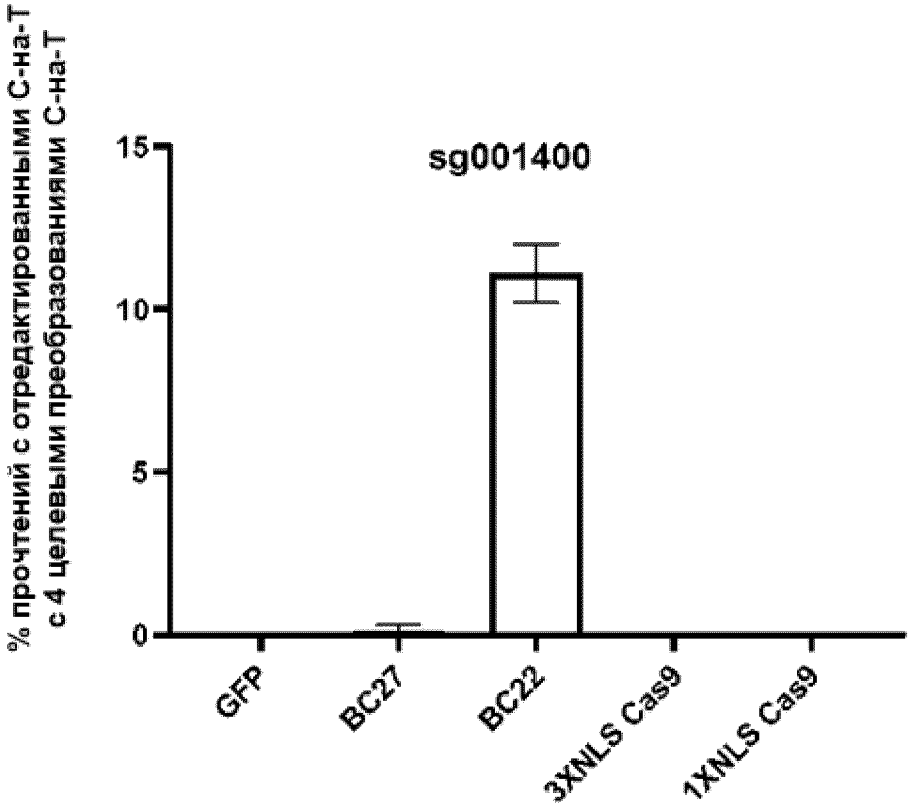
Фиг. 1E


sg000296
% прочтений с отредактированными С-на-Т с 4 целевыми преобразованиями С-на-Т
50
40
30
20
10
0
GFP
BC27
BC22
3XNLS Cas9
1XNLS Cas9

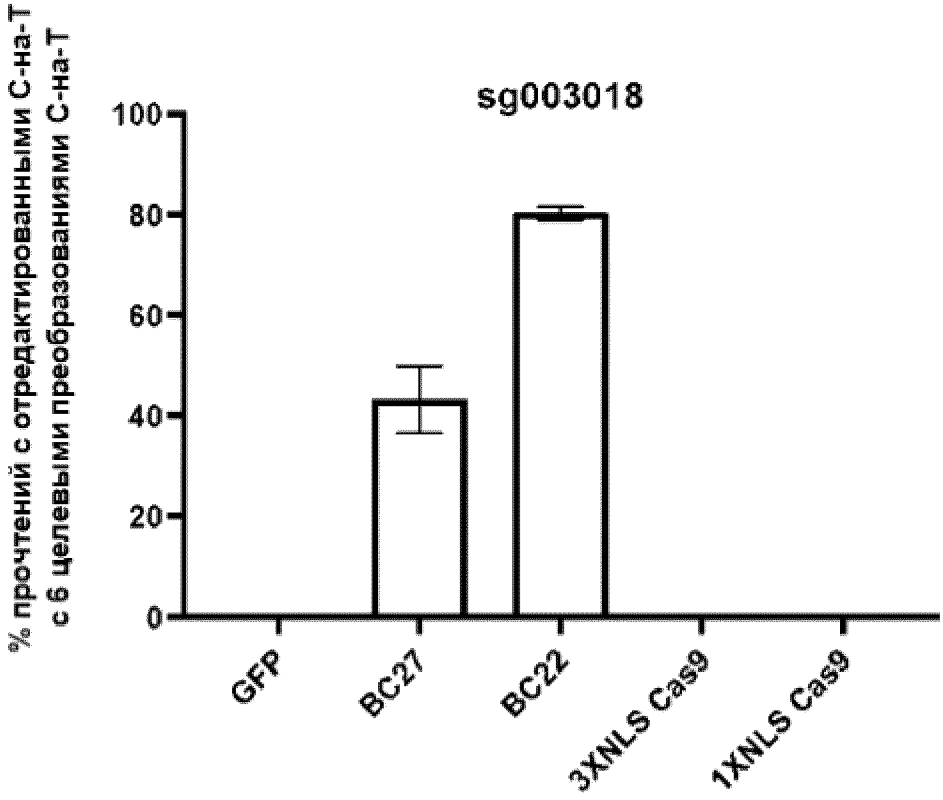
Фиг. 2A


sg001373
% прочтений с отредактированными С-на-Т с 5 целевыми преобразованиями С-на-Т
50
40
30
20
10
0
BC27
BC22
3XNLS Cas9

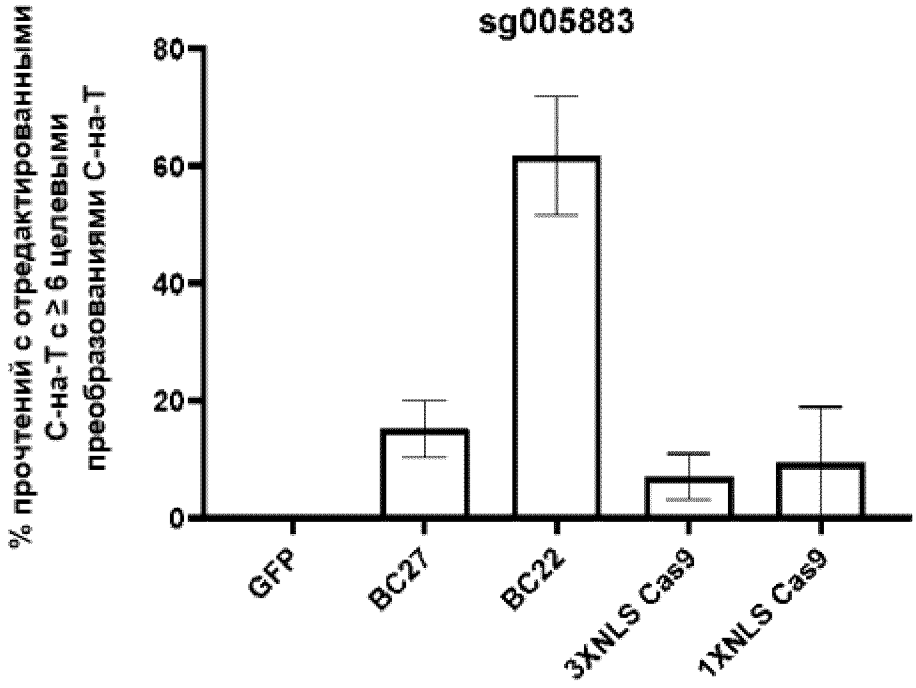
Фиг. 2B


% прочтений с отредактированными С-на-Т
с 4 целевыми преобразованиями С-на-Т
sg001400
15
10
5
0
GFP
BC27
BC22
3XNLS Cas9
1XNLS Cas9

Фиг. 2C


% прочтений с отредактированными С-на-Т
с 6 целевыми преобразованиями С-на-Т
sg003018
100
80
60
40
20
0
GFP
BC27
BC22
3XNLS Cas9
1XNLS Cas9

Фиг. 2D


sg005883
% прочтений с отредактированными С-на-Т с ≥ 6 целевыми преобразованиями С-на-Т
80
60
40
20
0
GFP
BC27
BC22
3XNLS Cas9
1XNLS Cas9

Фиг. 2E


% общего количества прочтений с целевым C, преобразованным в T
20
15
10
5
0
PAM
BC22
BC27
20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 -1
C C C C C C G G A G A A A G C C T T C C G
Положение основания в пределах мишени

Фиг. 3A


% общего количества прочтений с целевым C, преобразованным в T
25
20
15
10
5
0
PAM
BC22
BC27
20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 -1
A C C C C T A G G A G T C G G T C C C T C
Положение основания в пределах мишени

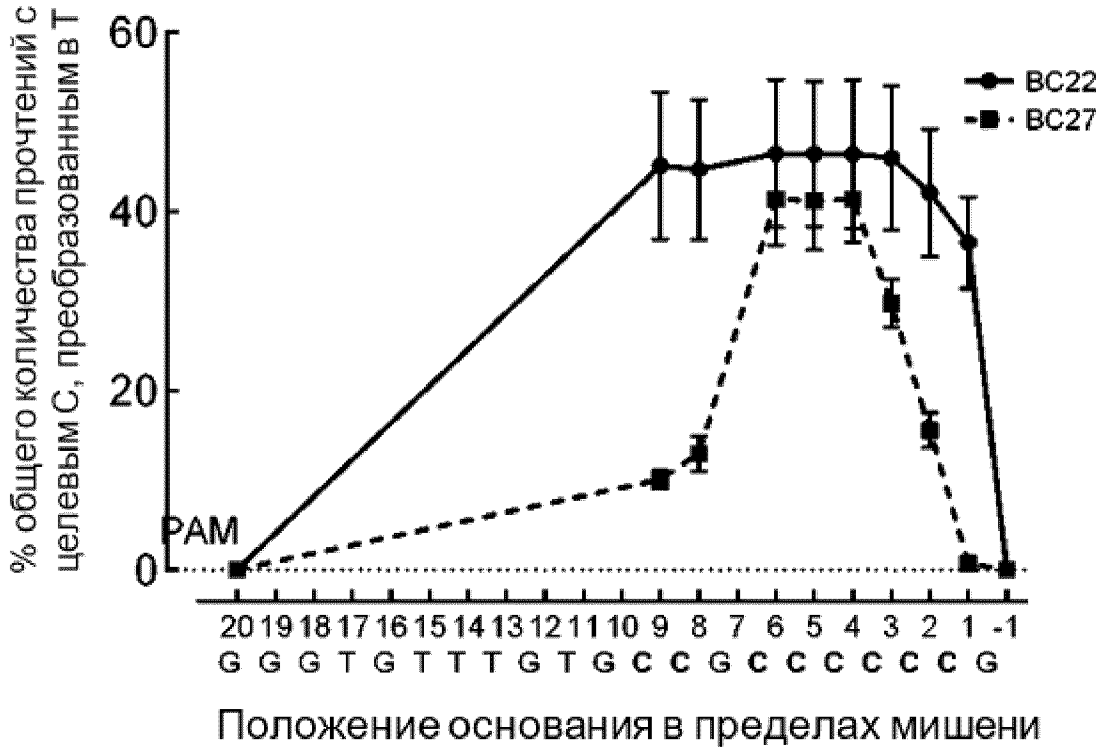
Фиг. 3B


% общего количества прочтений с целевым C, преобразованным в T
40
30
20
10
0
PAM
BC22
BC27
20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 -1
A G G T C C T A A A G T A G C A C T C A C
Положение основания в пределах мишени

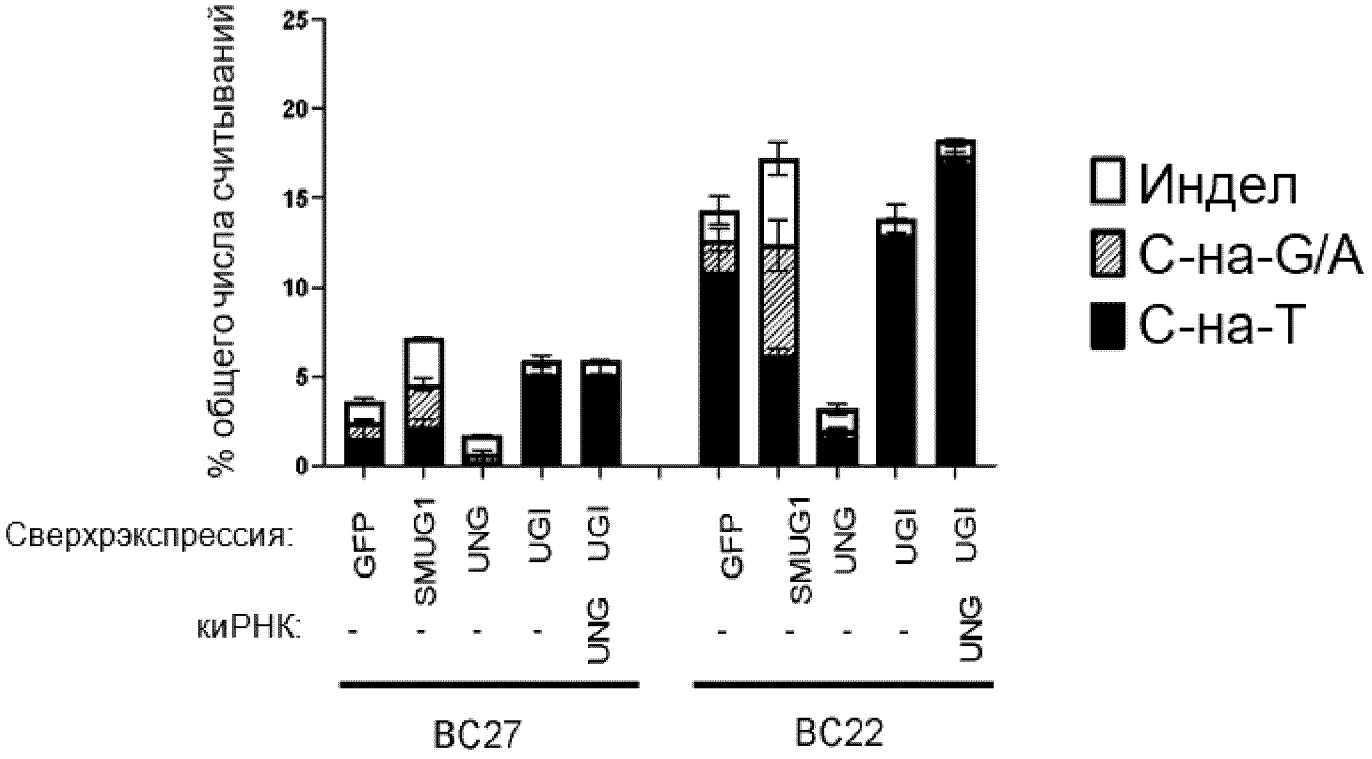
Фиг. 3C


% общего количества прочтений с целевым C, преобразованным в T
25
20
15
10
5
0
PAM
BC22
BC27
20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 -1
C A G T G G T G T C A C C C C C C G A G T
Положение основания в пределах мишени

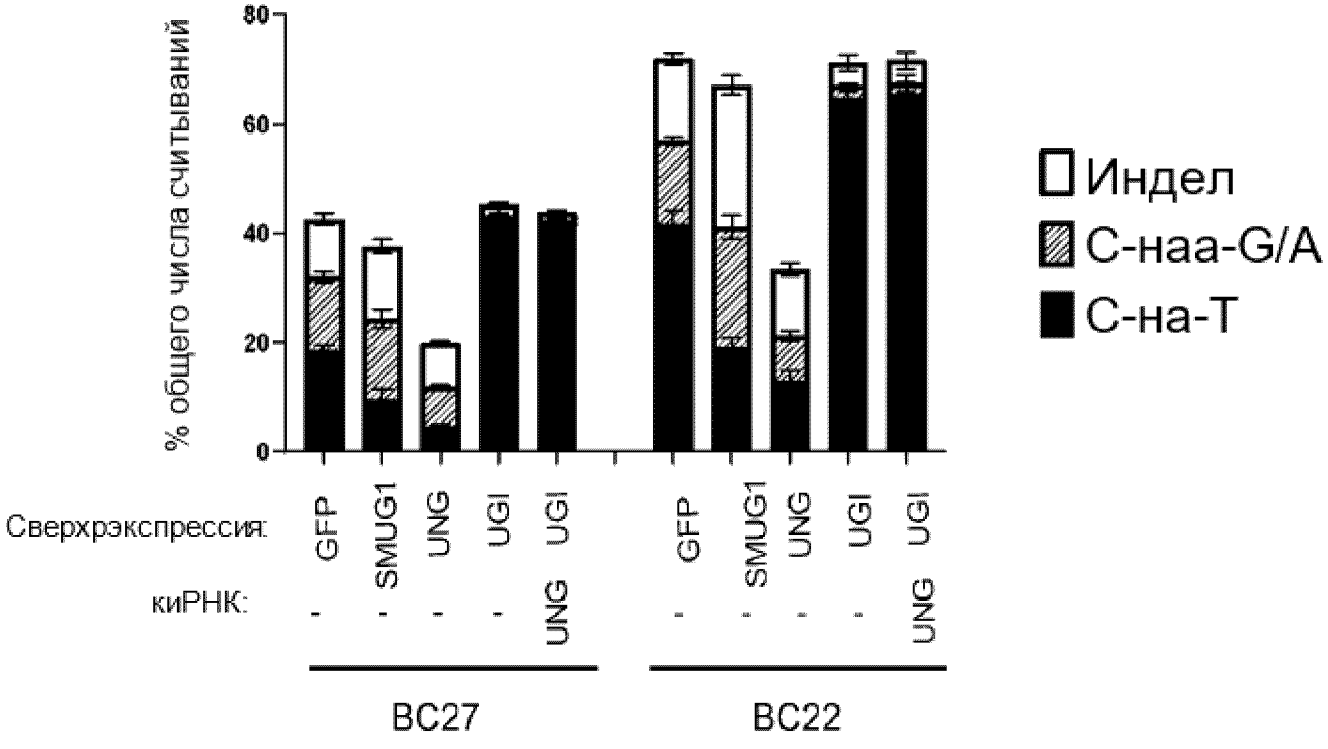
Фиг. 3D


% общего количества прочтений с целевым C, преобразованным в T
60
40
20
0
PAM
BC22
BC27
20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 -1
G G G T G T T T G T G C C G C C C C C C G
Положение основания в пределах мишени

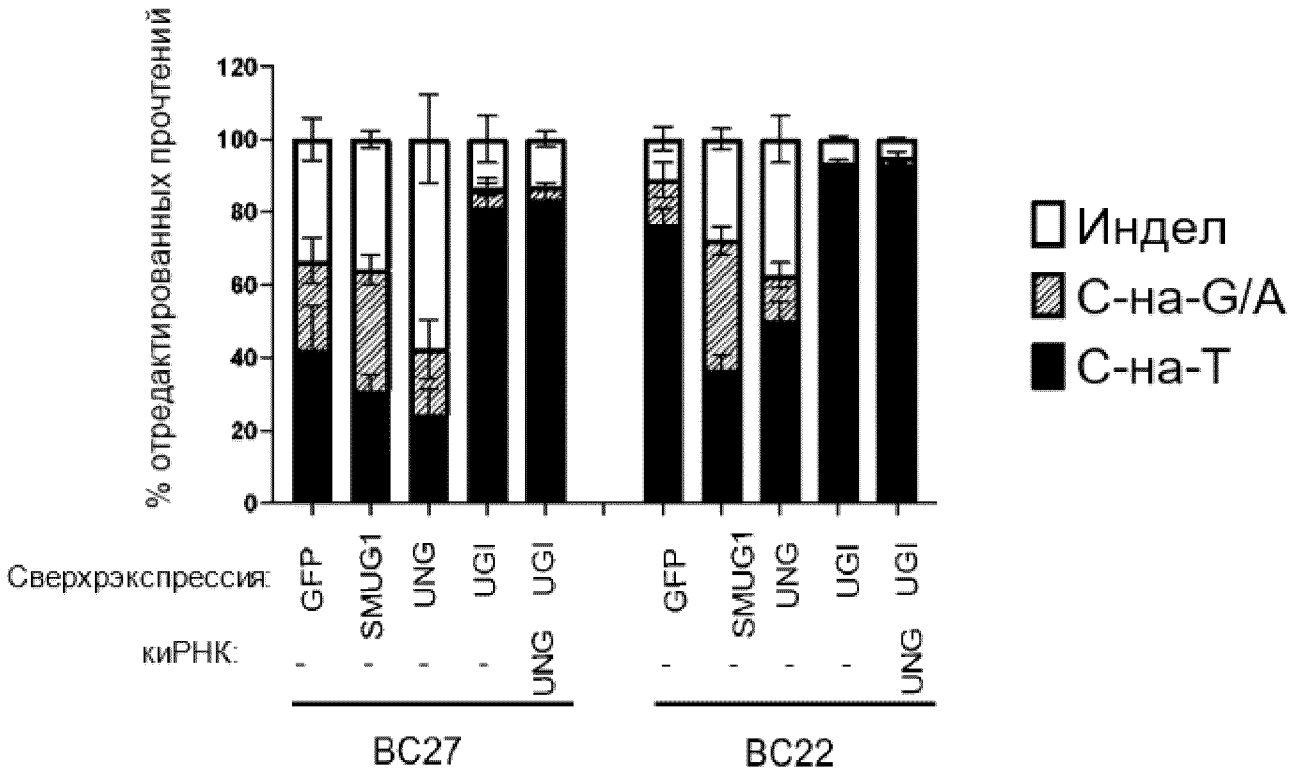
Фиг. 3E


% общего числа считываний
25
20
15
10
5
0
Индел
C-на-G/A
C-на-T
Сверхрэкспрессия:
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
киРНК:
-
-
-
-
UNG
-
-
-
-
UNG
BC27
BC22

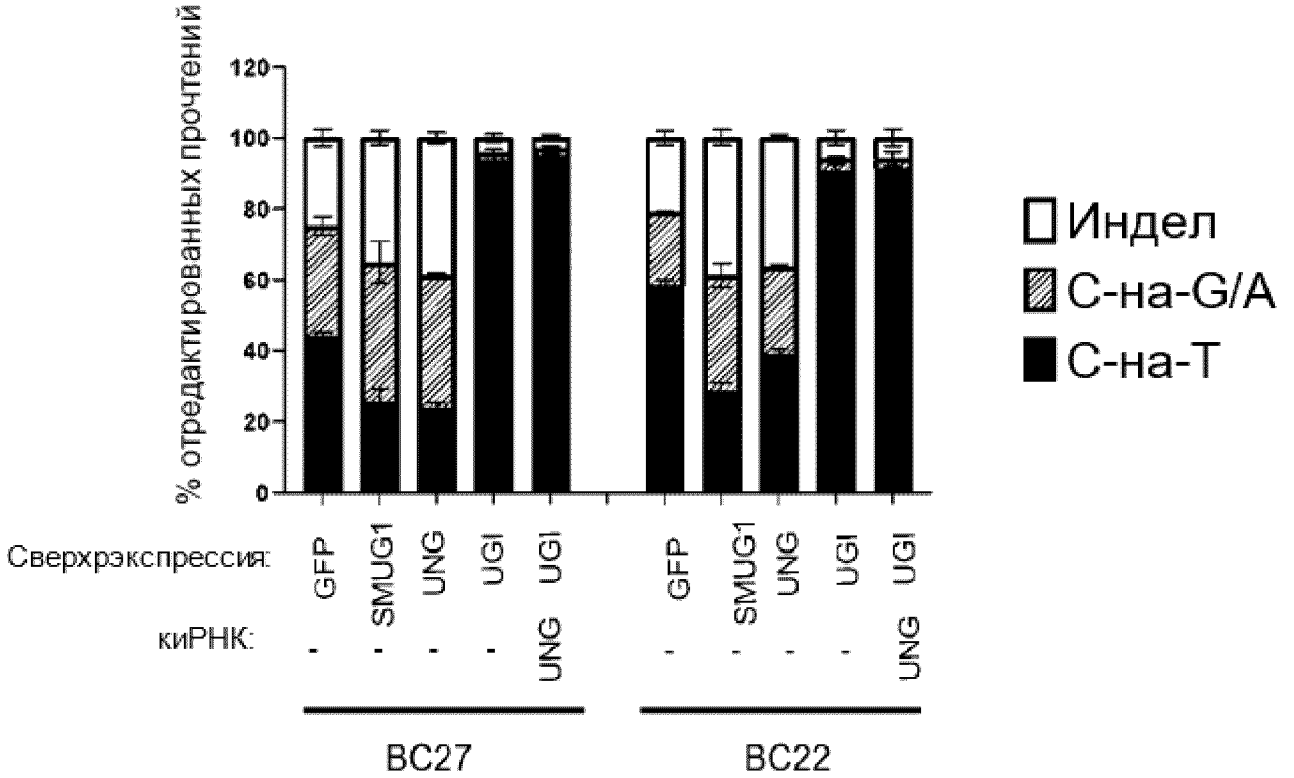
Фиг. 4A


% общего числа считываний
80
60
40
20
0
Индел
C-наа-G/A
C-на-T
Сверхрэкспрессия:
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
киРНК:
-
-
-
-
UNG
-
-
-
-
UNG
BC27
BC22

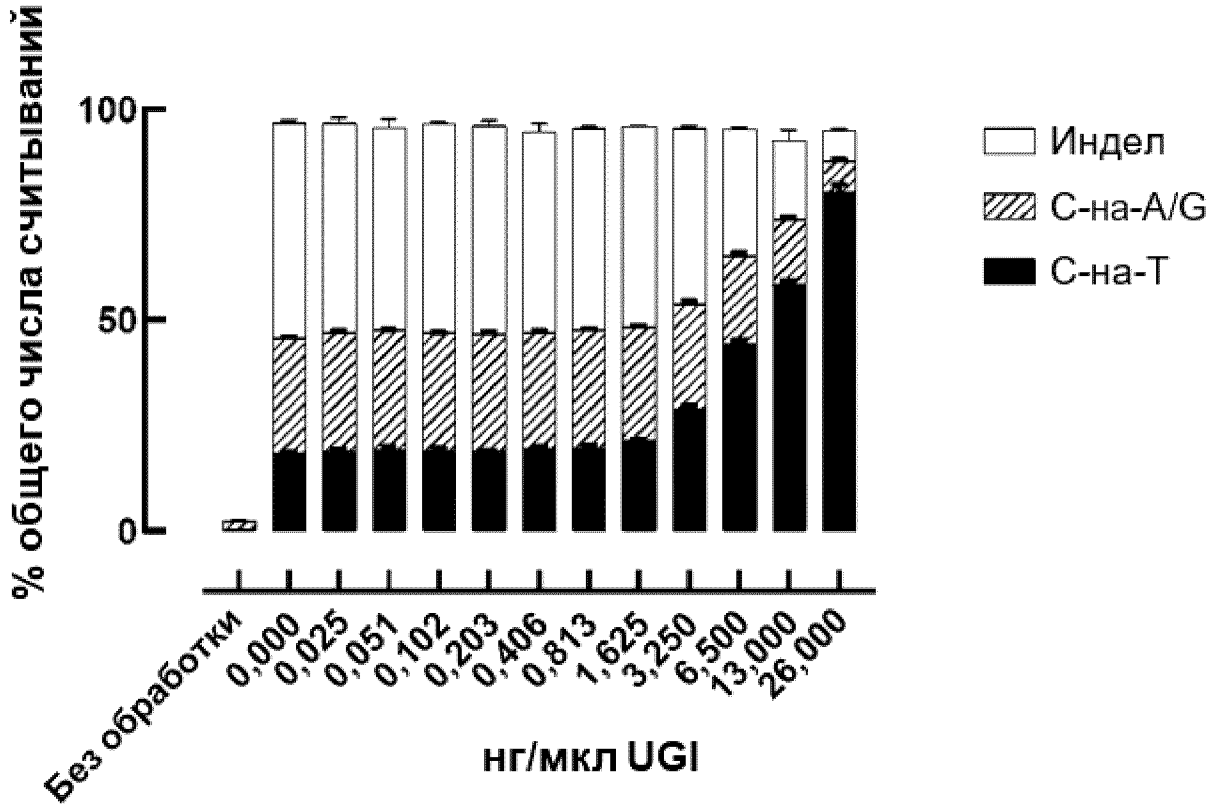
Фиг. 4B


% отредактированных прочтений
120
100
80
60
40
20
0
Индел
C-на-G/A
C-на-T
Сверхэкспрессия:
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
киРНК:
-
-
-
-
UNG
-
-
-
-
UNG
BC27
BC22

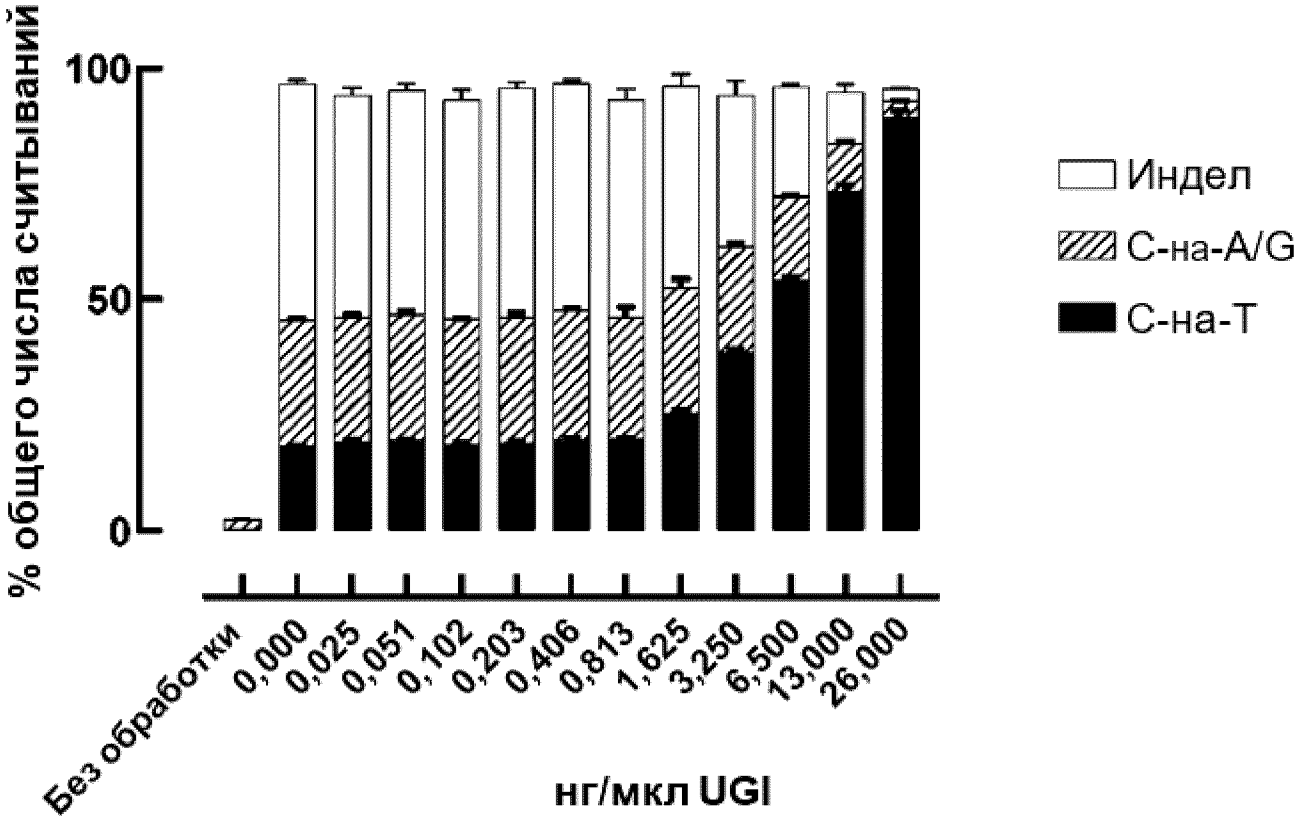
Фиг. 5A


% отредактированных прочтений
120
100
80
60
40
20
0
Индел
C-на-G/A
C-на-T
Сверхэкспрессия:
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
GFP
SMUG1
UNG
UGI
UGI
киРНК:
-
-
-
-
UNG
-
-
-
-
UNG
BC27
BC22

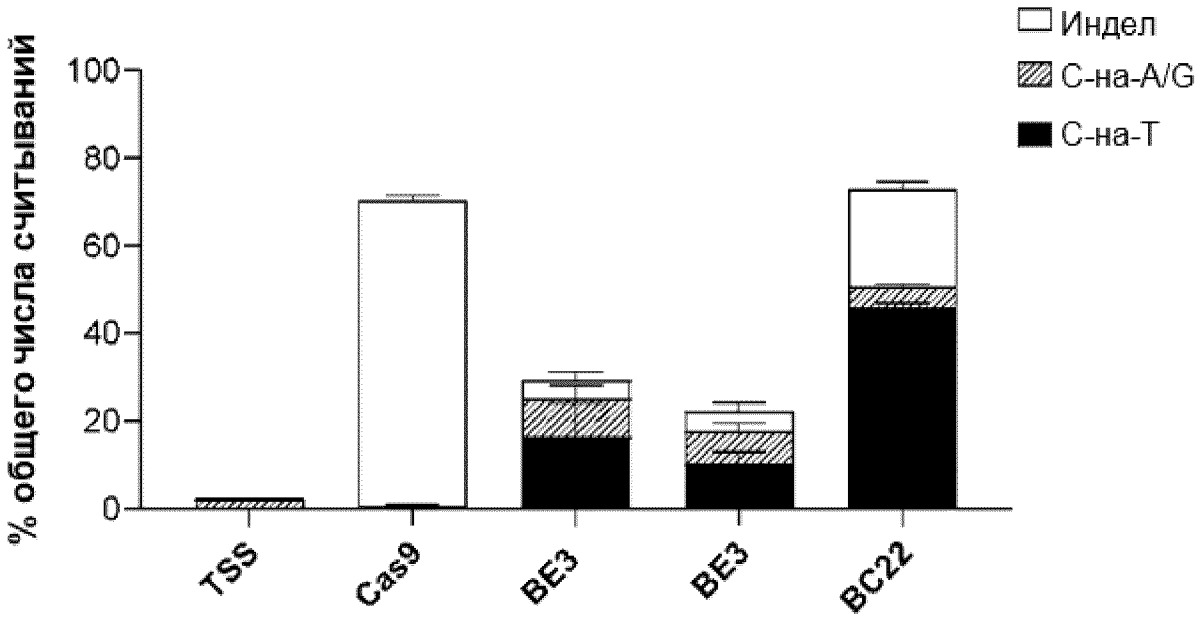
Фиг. 5B


% общего числа считываний
100
50
0
Индел
С-на-A/G
С-на-T
Без обработки
0,000
0,025
0,051
0,102
0,203
0,406
0,813
1,625
3,250
6,500
13,000
26,000
нг/мкл UGI

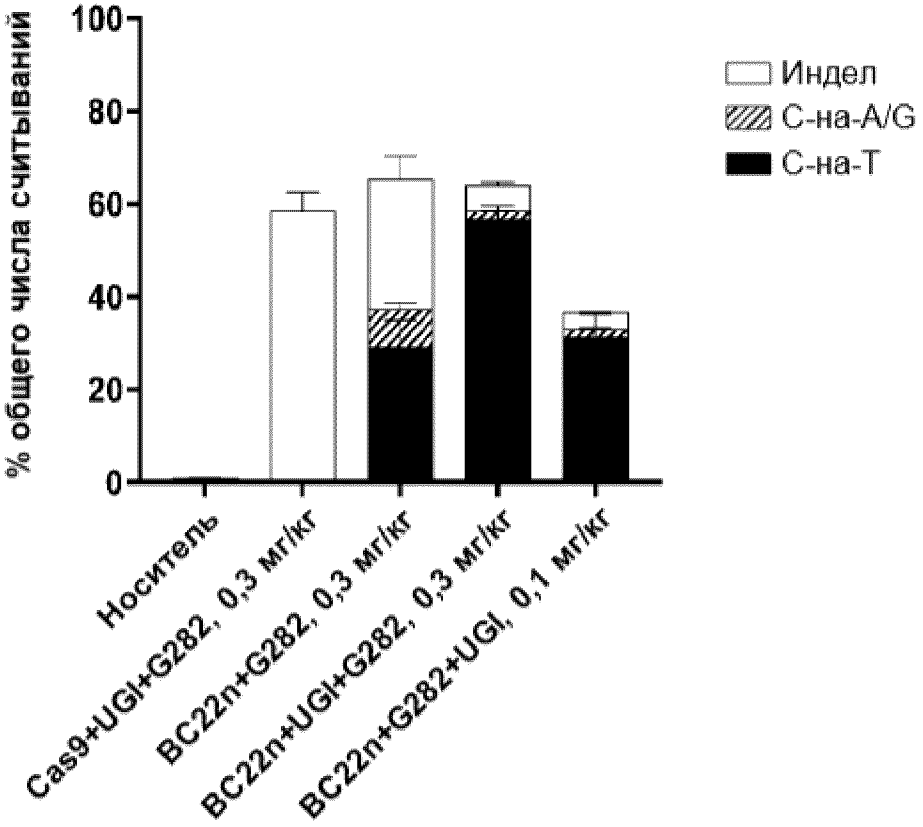
Фиг. 6A


% общего числа считываний
100
50
0
Индел
С-на-A/G
С-на-T
Без обработки
0,000
0,025
0,051
0,102
0,203
0,406
0,813
1,625
3,250
6,500
13,000
26,000
нг/мкл UGI

Фиг. 6B


Индел
C-на-A/G
C-на-T
% общего числа считываний
100
80
60
40
20
0
TSS
Cas9
BE3
BE3
BC22

Фиг. 7


Индел
C-на-A/G
C-на-T
% общего числа считываний
100
80
60
40
20
0
Носитель
Cas9+UGI+G282, 0,3 мг/кг
BC22n+G282, 0,3 мг/кг
BC22n+UGI+G282, 0,3 мг/кг
BC22n+G282+UGI, 0,1 мг/кг

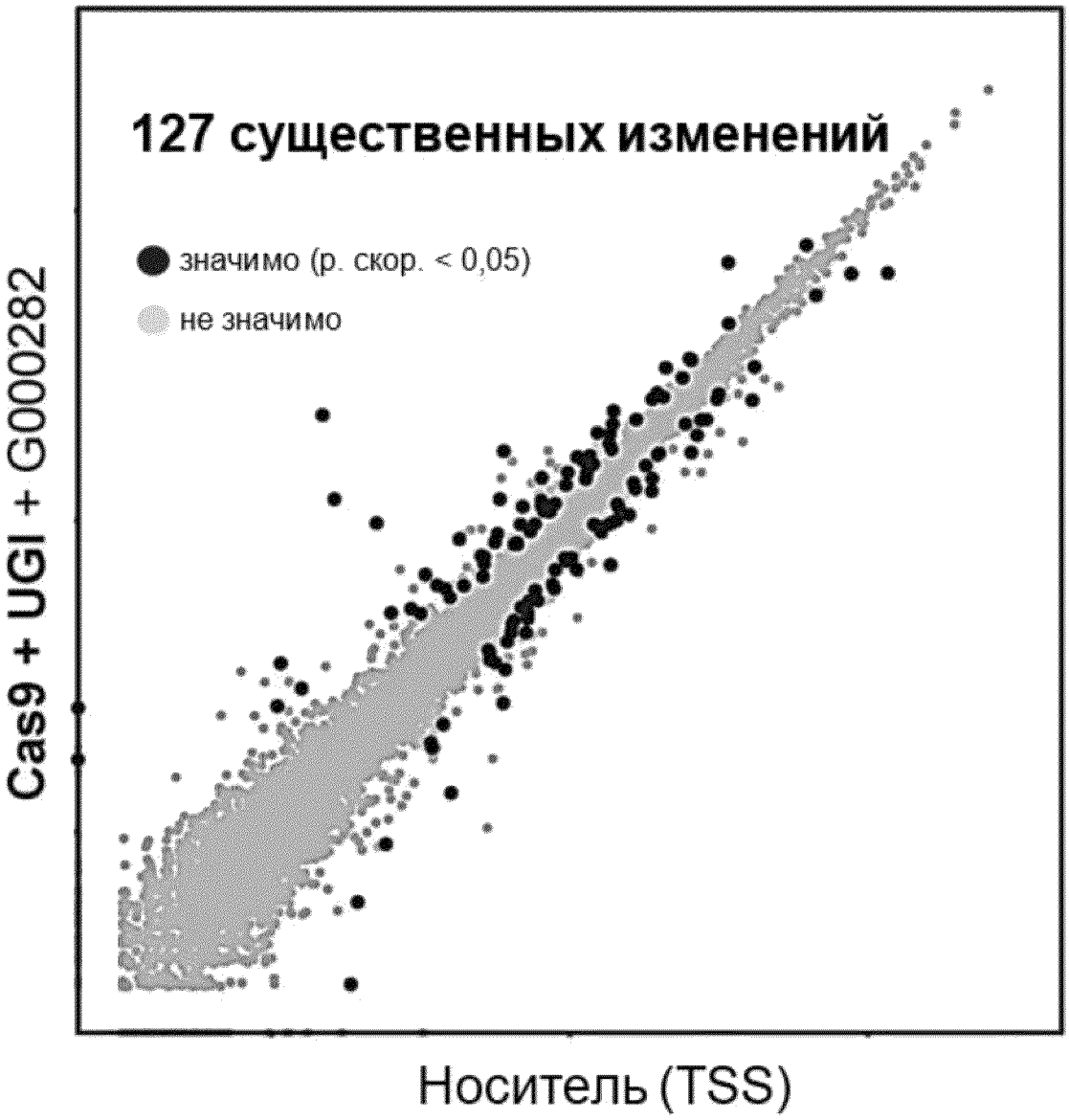
Фиг. 8


233 существенных изменений
значимо (р. скор. < 0,05)
не значимо
BC22n + G000282
Носитель (TSS)

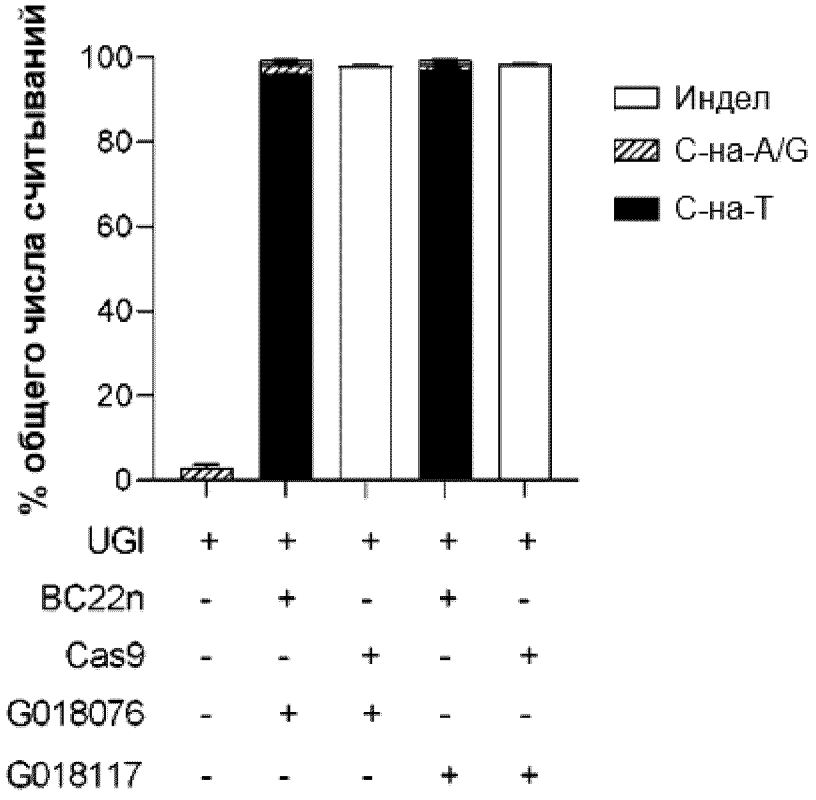
Фиг. 9A


53 существенных изменений
значимо (р. скор. < 0,05)
не значимо
BC22n + UGI + G000282
Носитель (TSS)

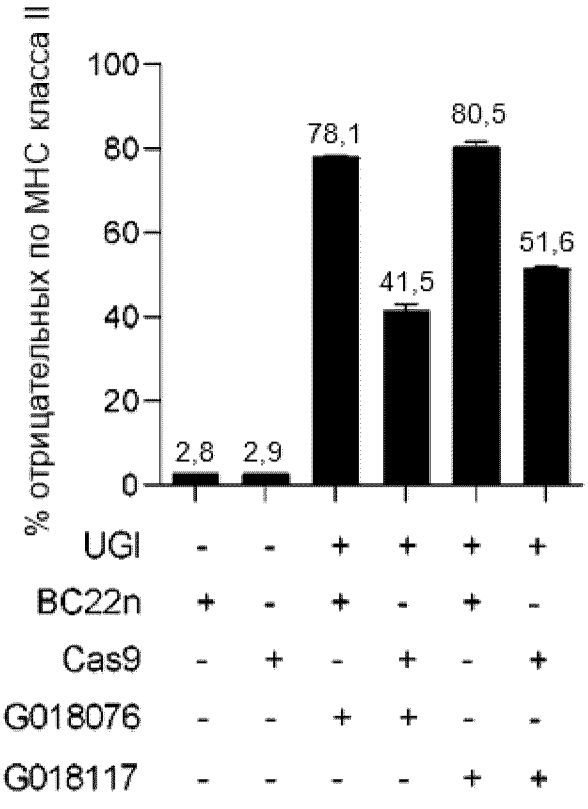
Фиг. 9B


127 существенных изменений
значимо (р. скор. < 0,05)
не значимо
Cas9 + UGI + G000282
Носитель (TSS)

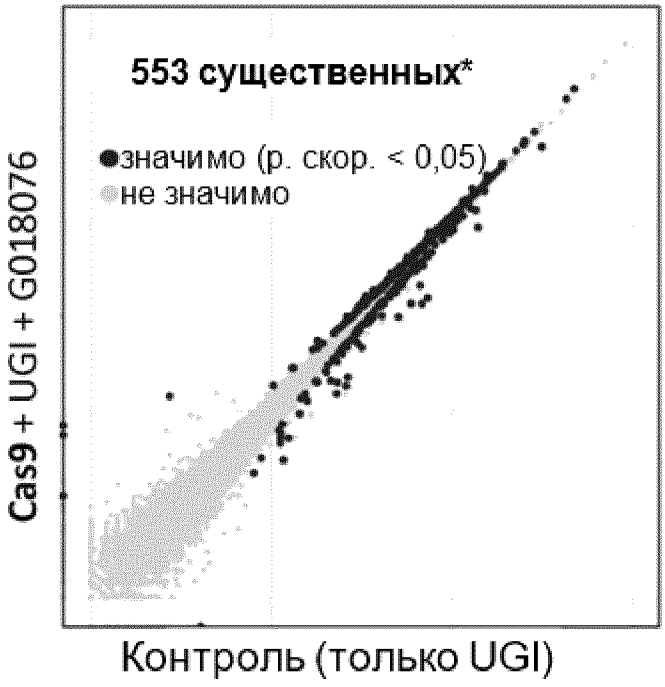
Фиг. 9C


% общего числа считываний
100
80
60
40
20
0
Индел
C-на-A/G
C-на-T
UGI + + + + +
BC22n - + - + -
Cas9 - - + - +
G018076 - + + - -
G018117 - - - + +

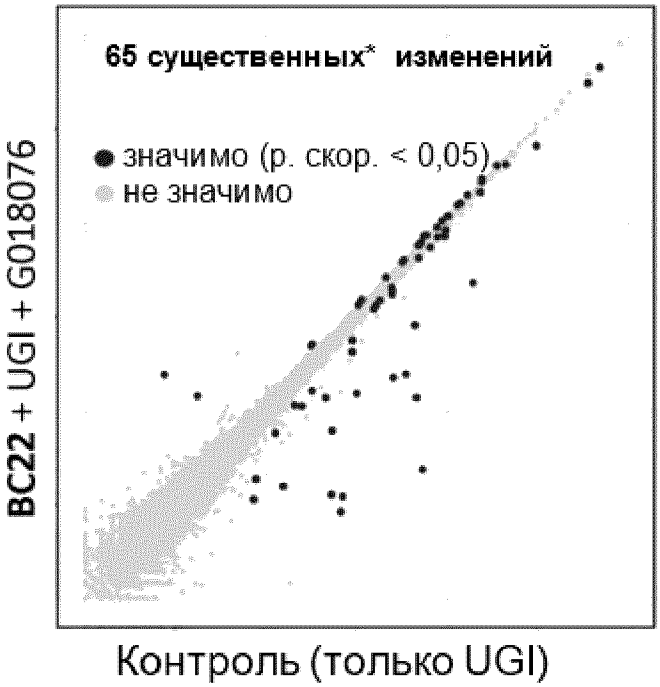
Фиг. 10


% отрицательных по MHC класса II
100
80
60
40
20
0
2,8
2,9
78,1
41,5
80,5
51,6
UGI - - + + + +
BC22n + - + - + -
Cas9 - + - + - +
G018076 - - + + - -
G018117 - - - - + +

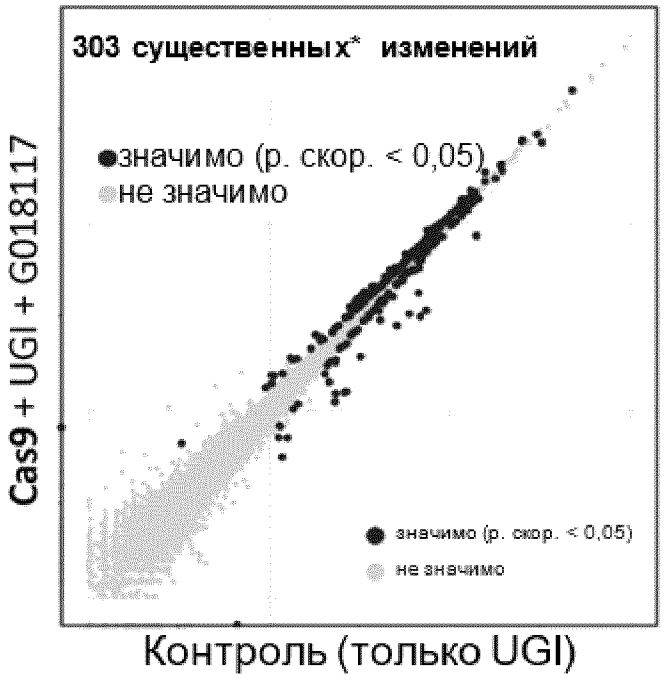
Фиг. 11



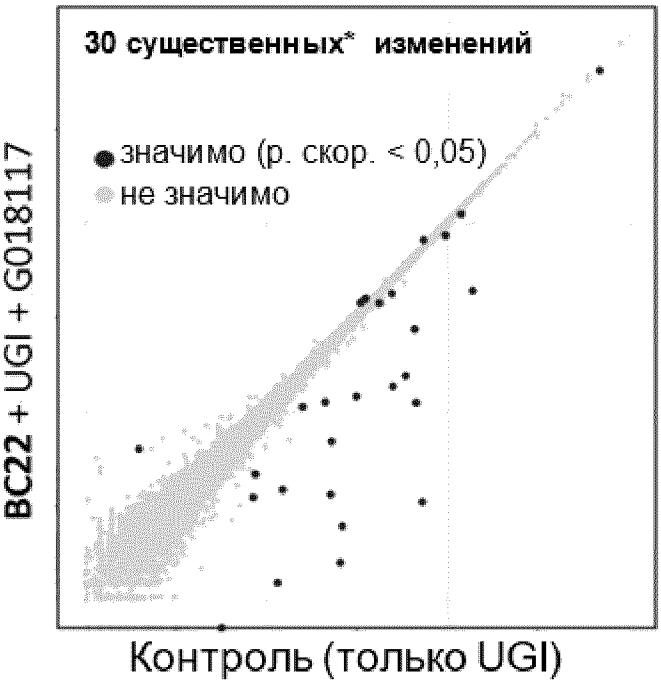
Фиг. 12A



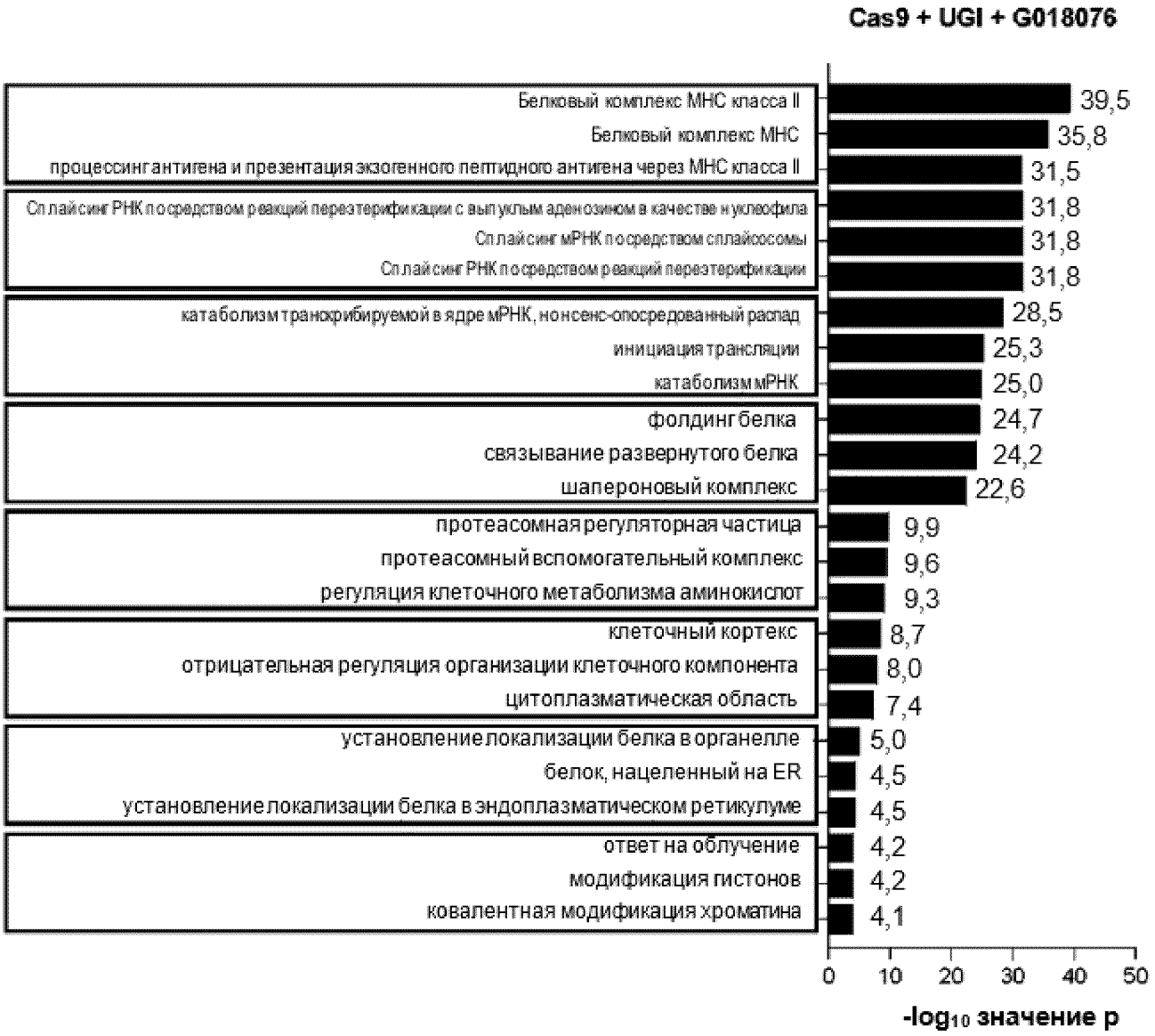
Фиг. 12B



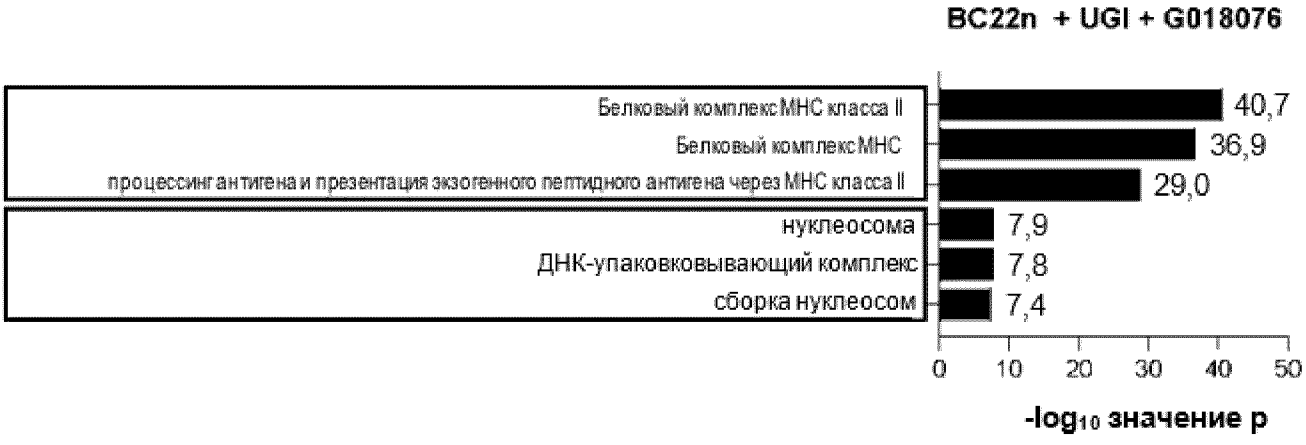
Фиг. 13A



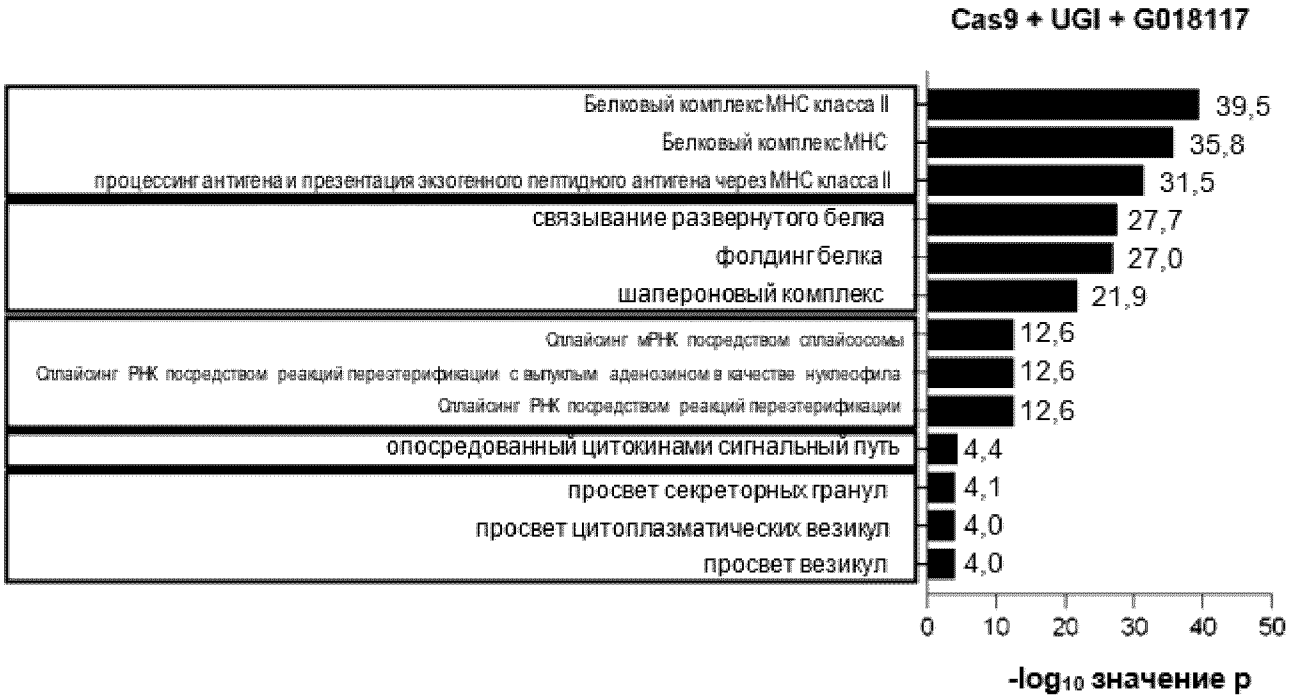
Фиг. 13B



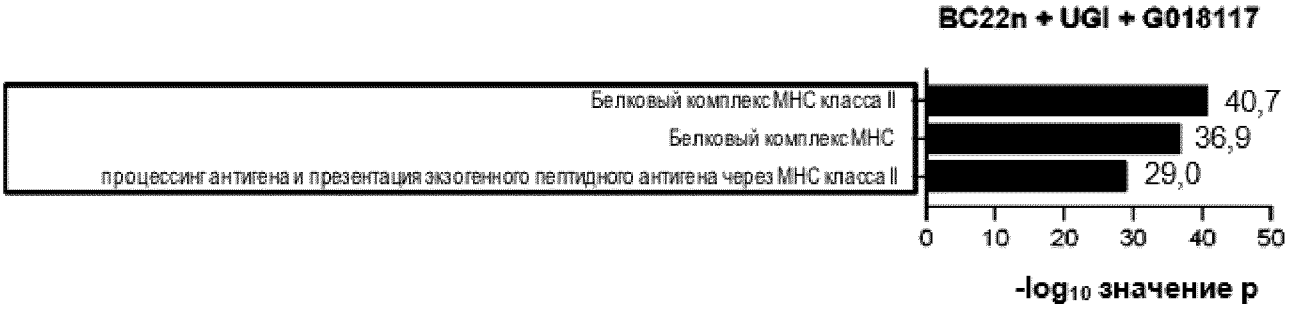
Фиг. 14A



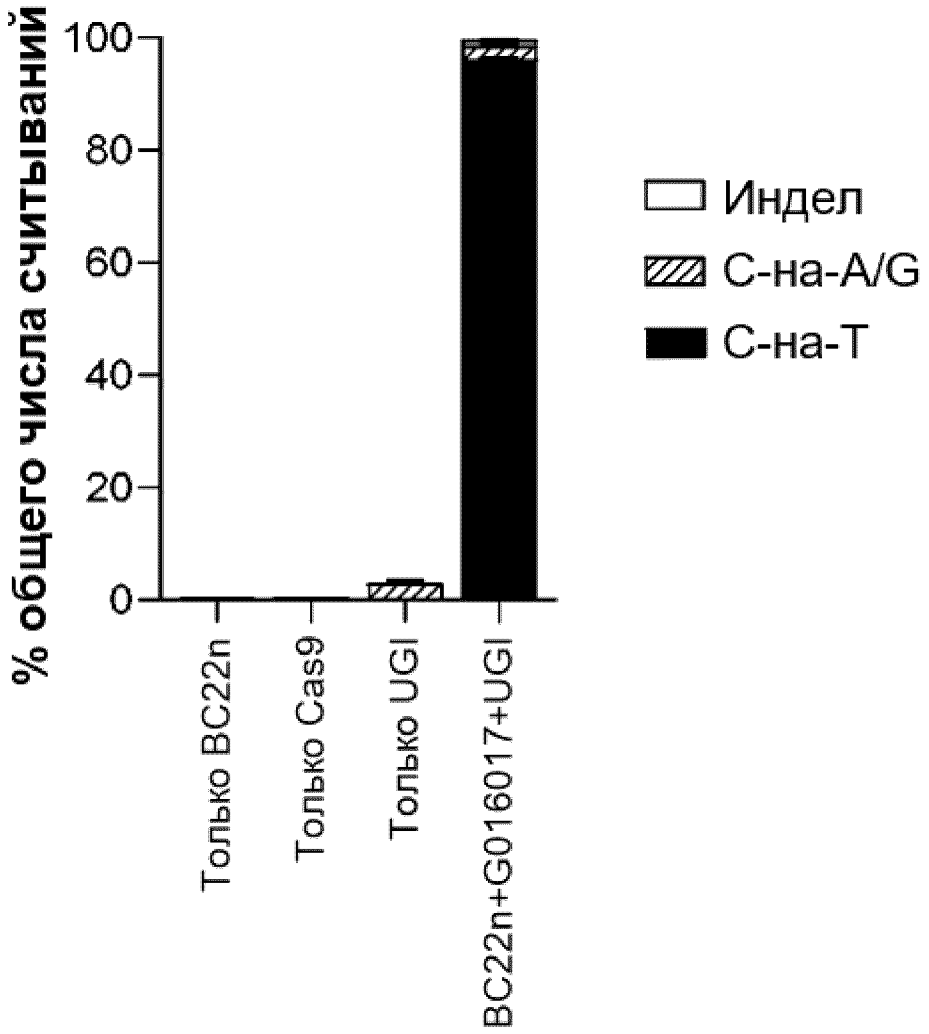
Фиг. 14B



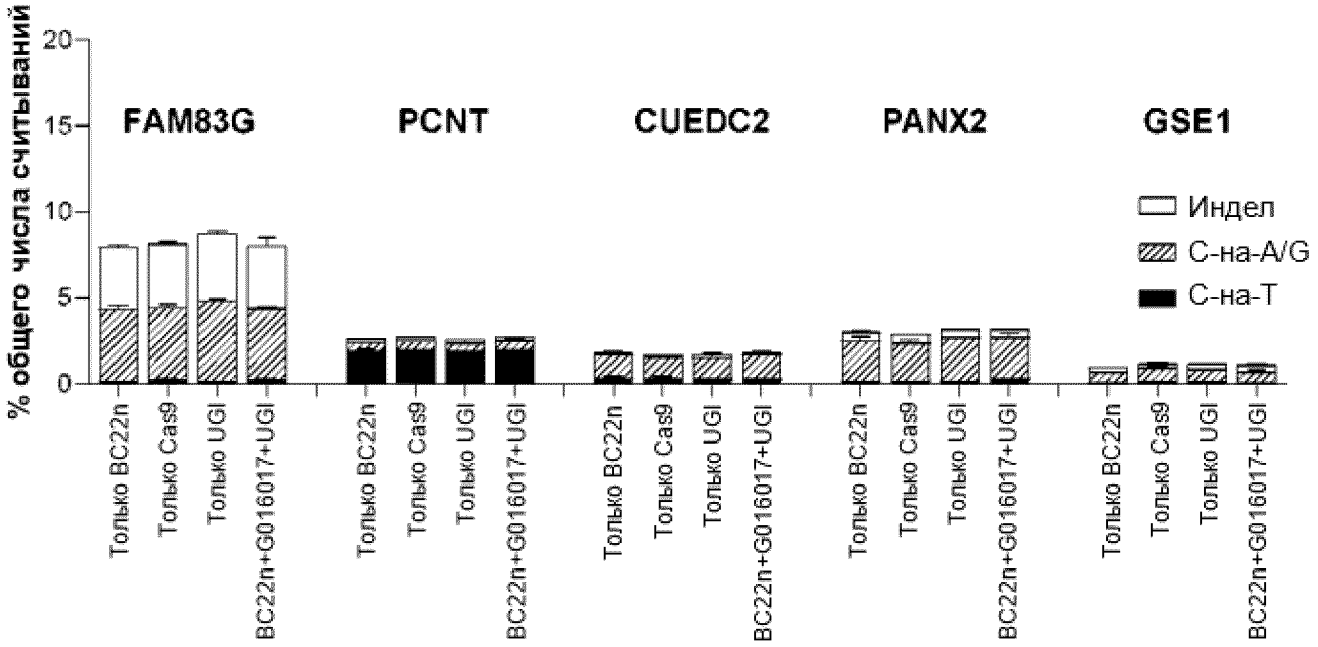
Фиг. 15A



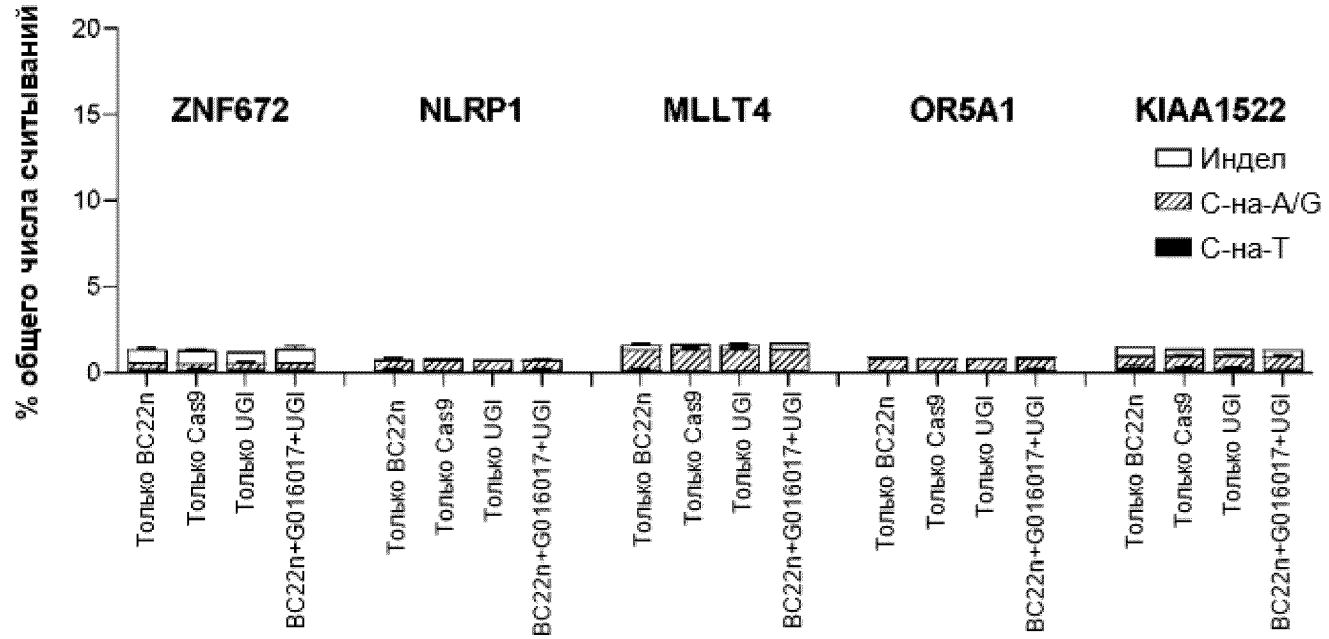
Фиг. 15B


% общего числа считываний
100
80
60
40
20
0
Только BC22n
Только Cas9
Только UGI
BC22n+G016017+UGI
Индел
C-на-A/G
C-на-T

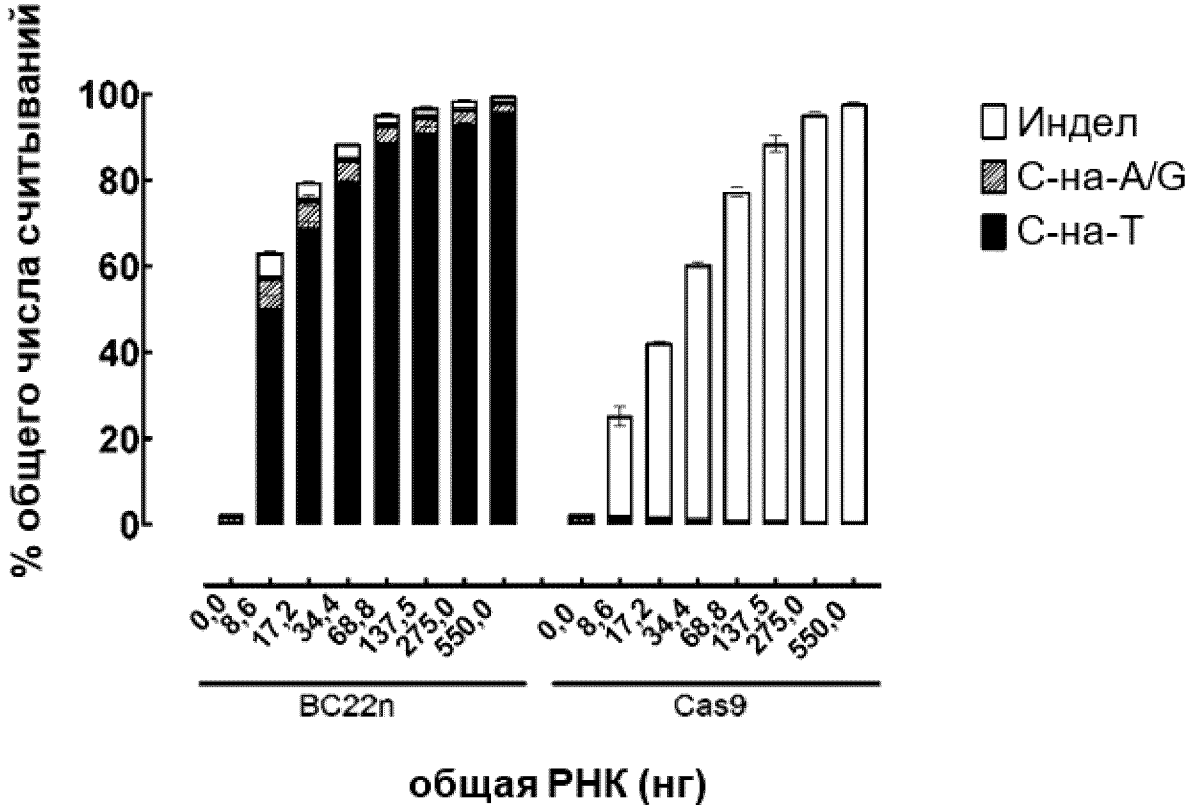
Фиг. 16A



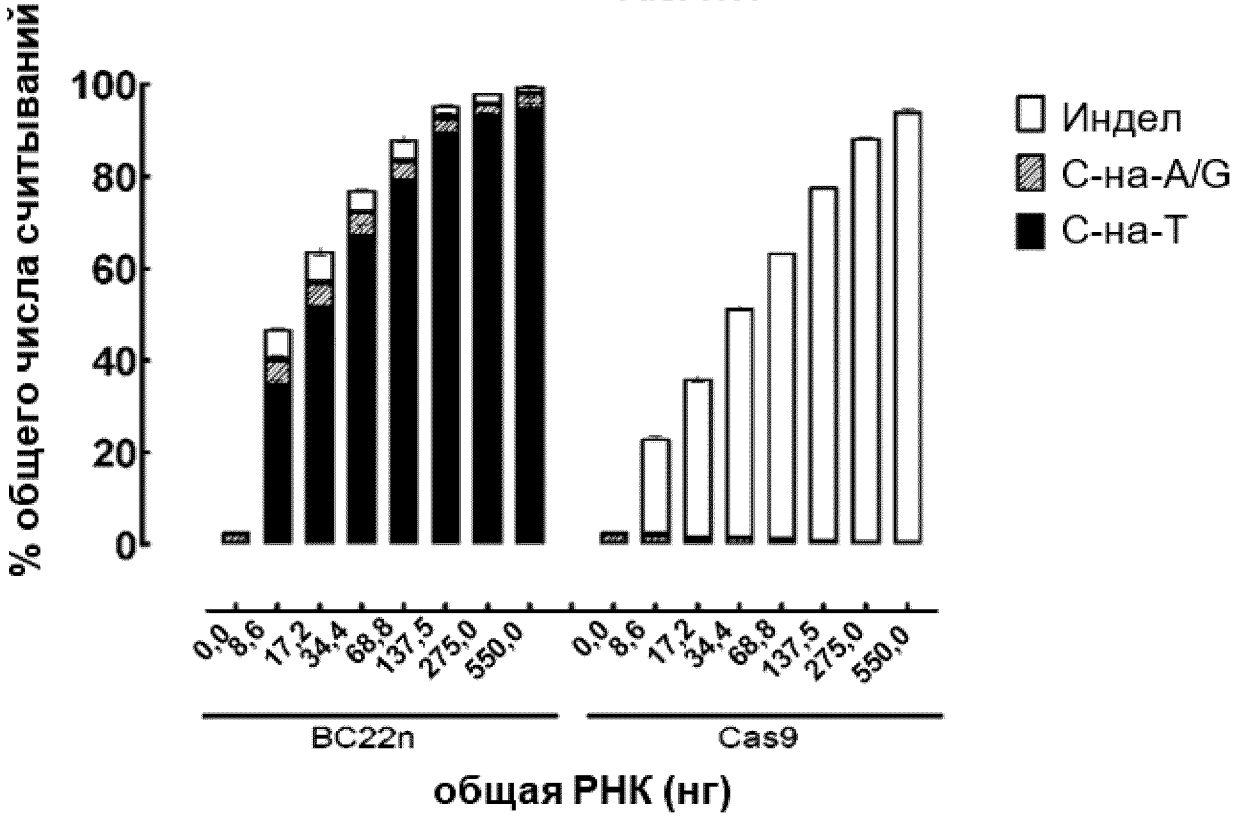
Фиг. 16B



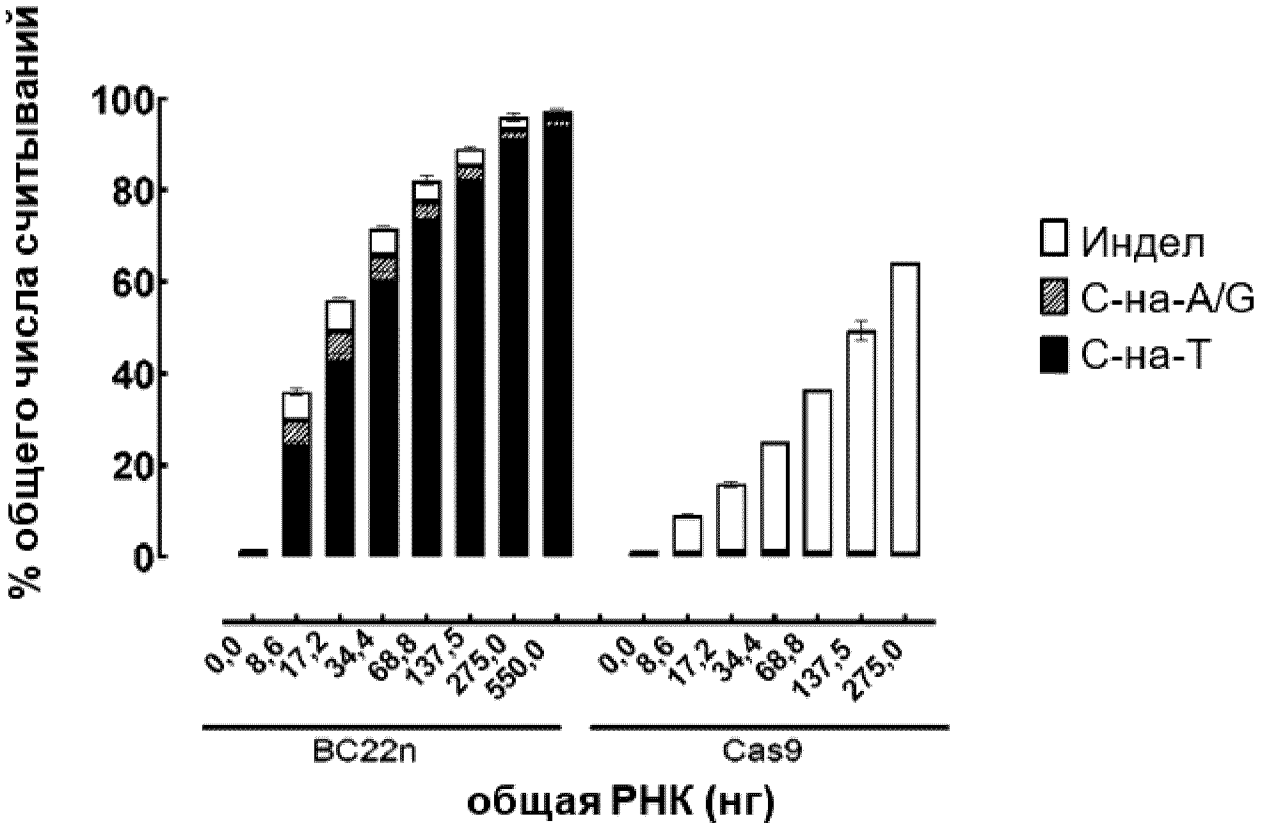
Фиг. 16C



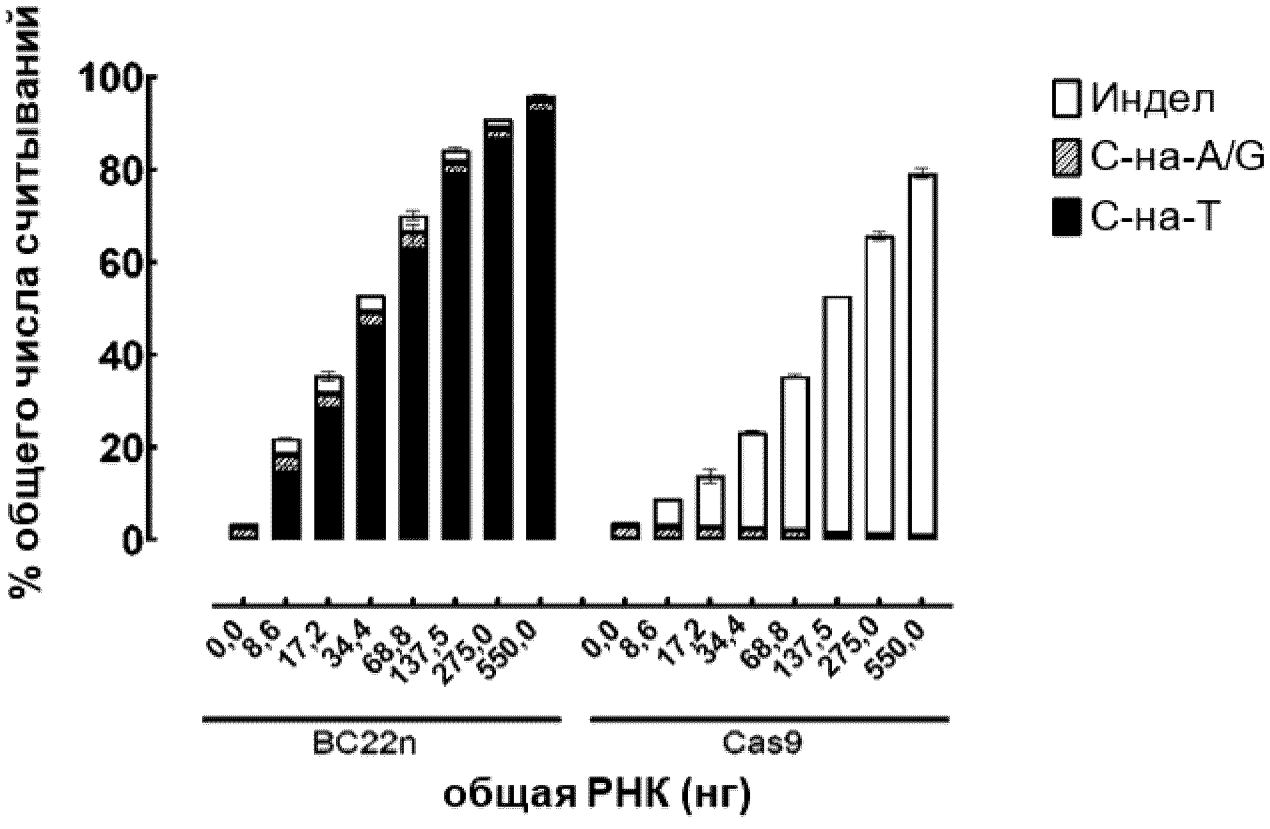
Фиг. 17A



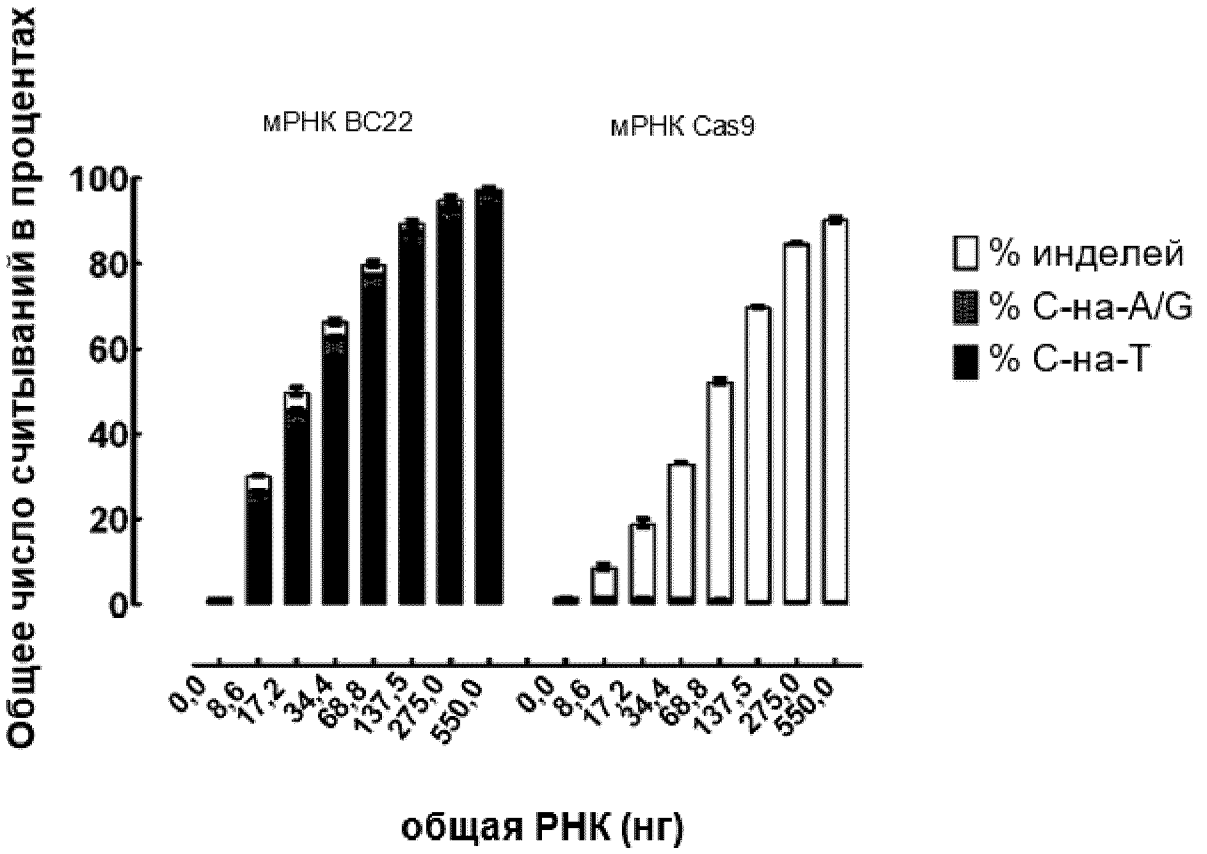
Фиг. 17B



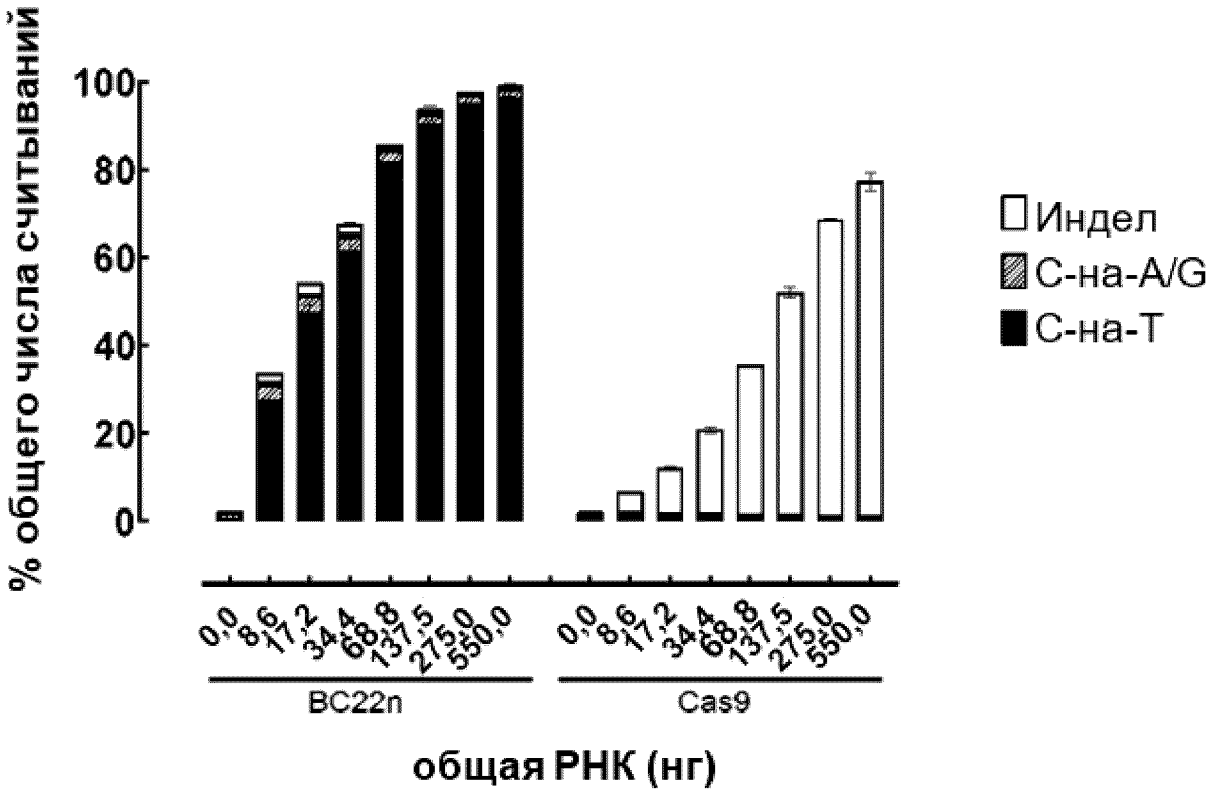
Фиг. 17C



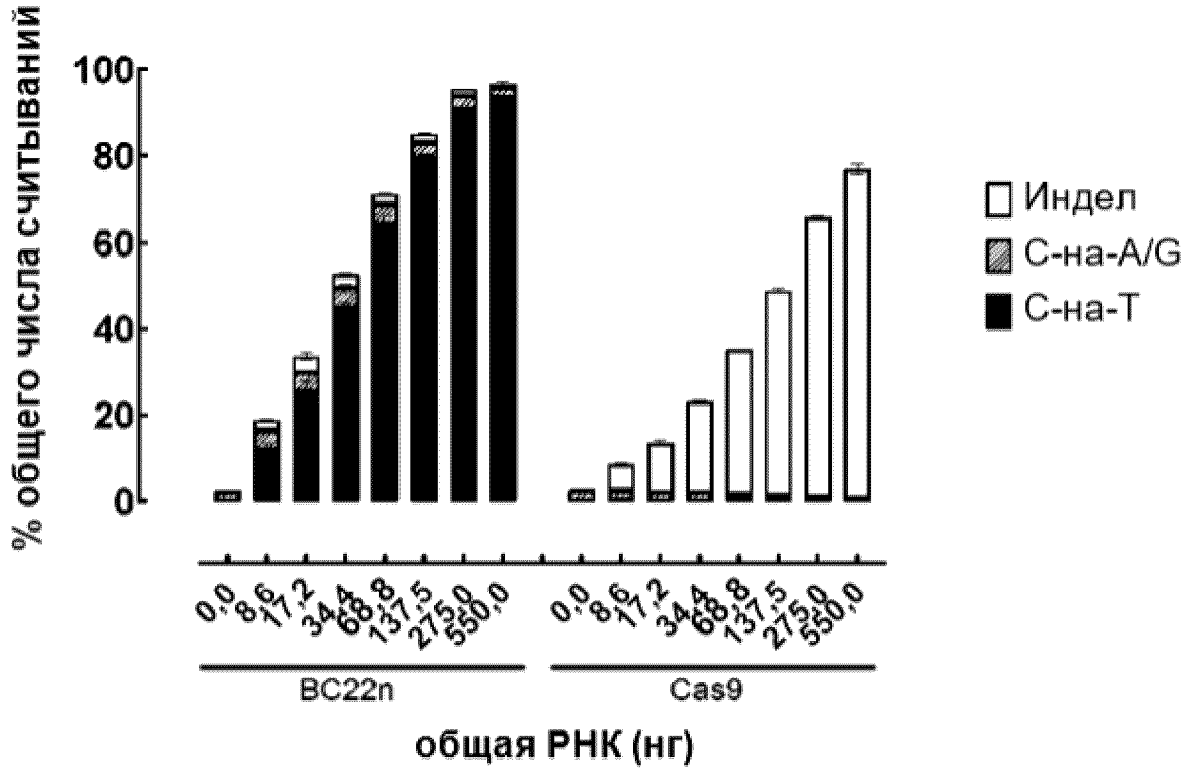
Фиг. 17D


Общее число считываний в процентах
мРНК BC22
мРНК Cas9
100
80
60
40
20
0
% инделей
% C-на-A/G
% C-на-T
0,0
8,6
17,2
34,4
68,8
137,5
275,0
550,0
общая РНК (нг)

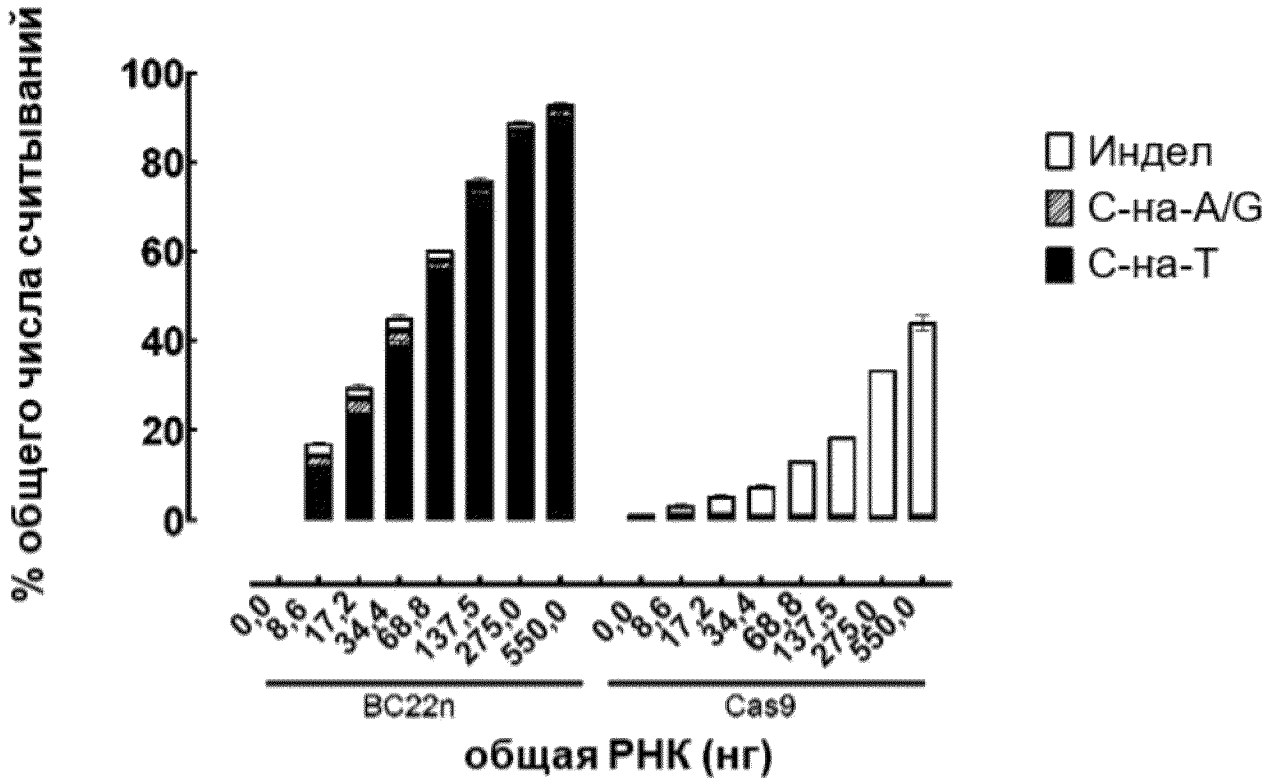
Фиг. 17E



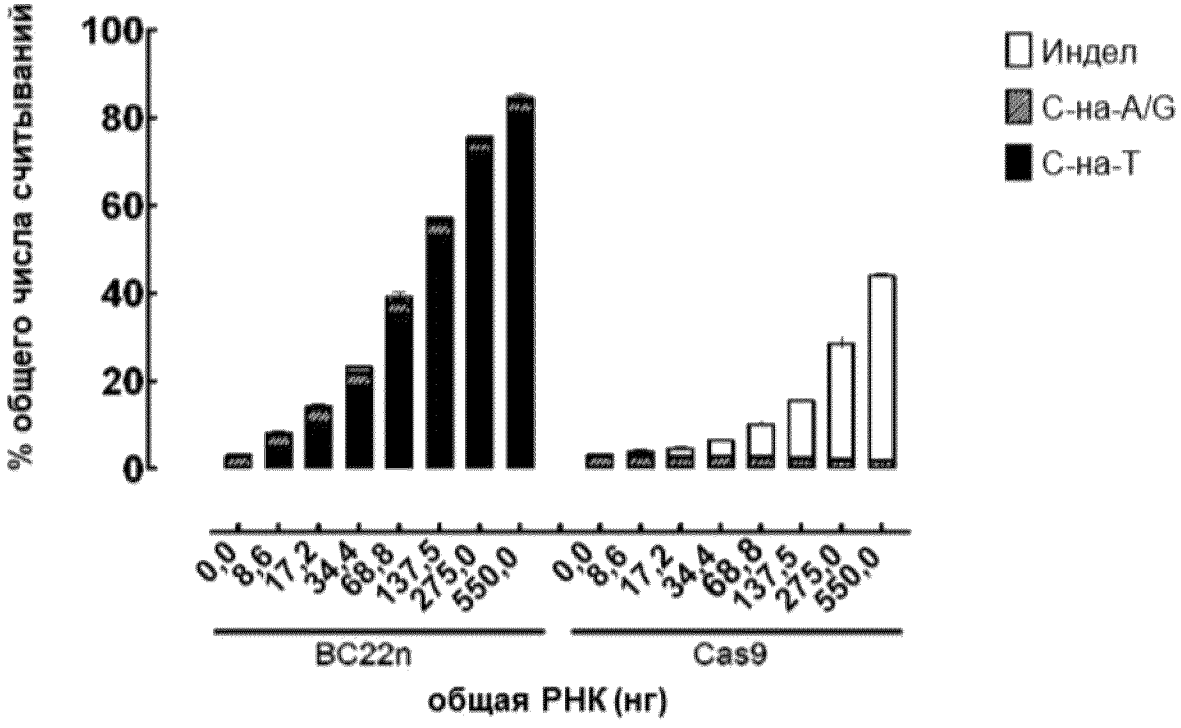
Фиг. 18A



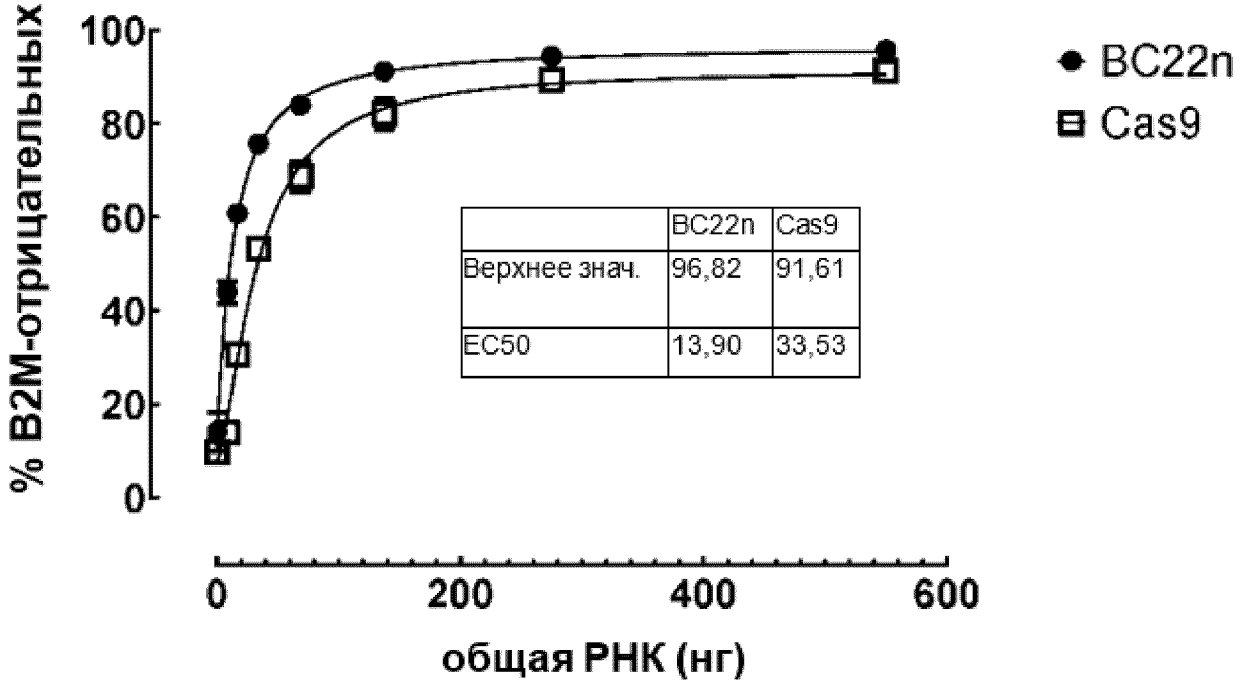
Фиг. 18B



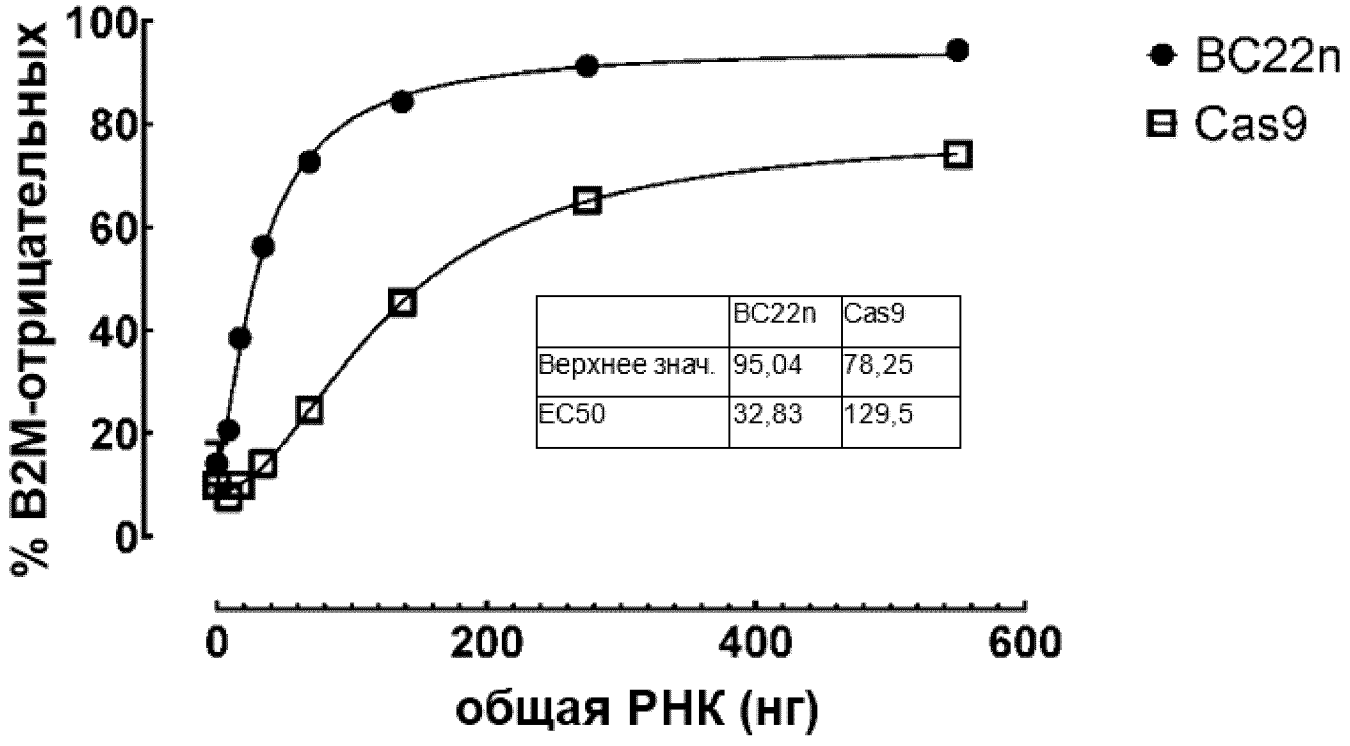
Фиг. 18C



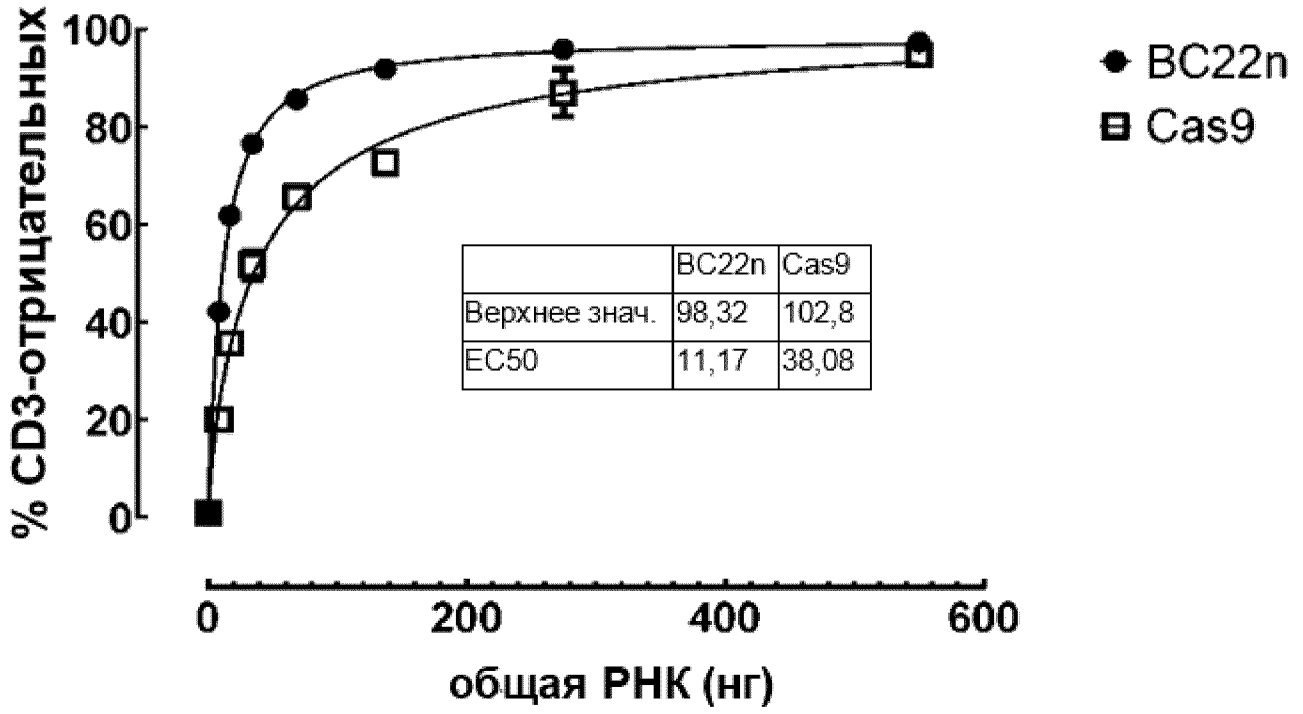
Фиг. 18D



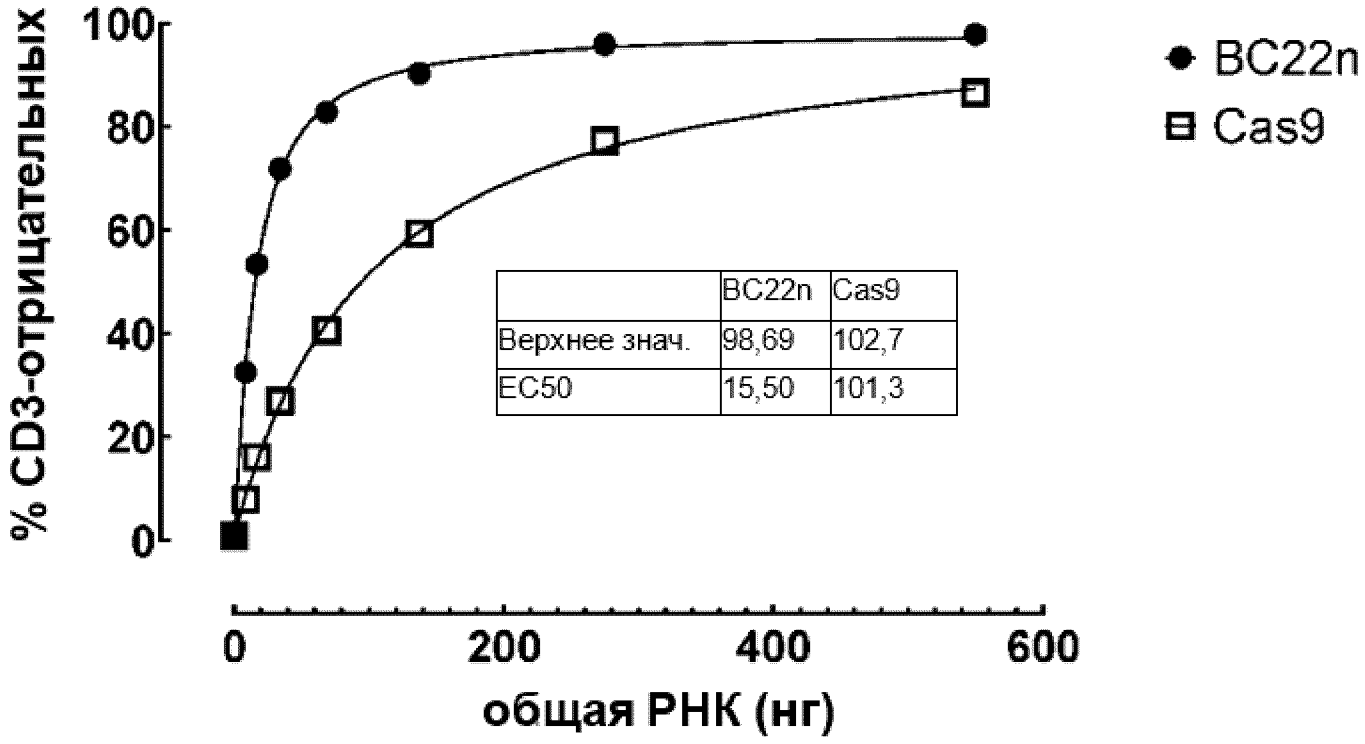
Фиг. 19A



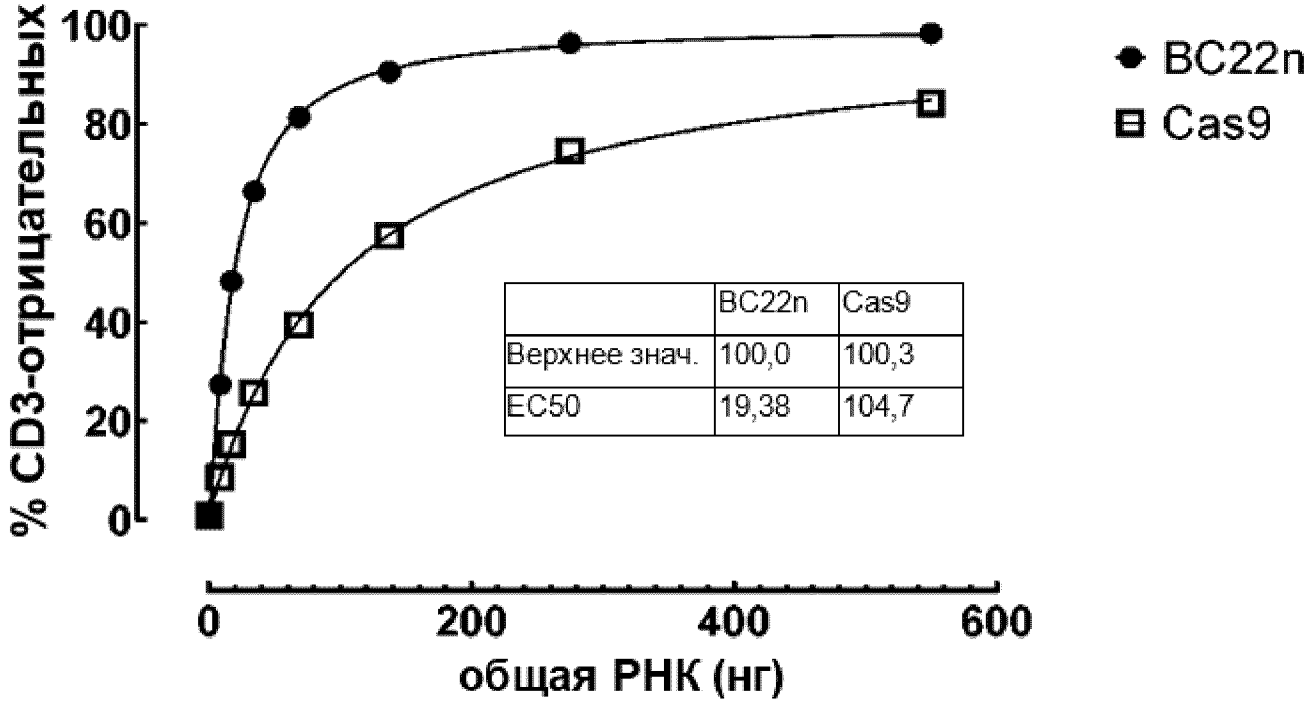
Фиг. 19B



Фиг. 19C

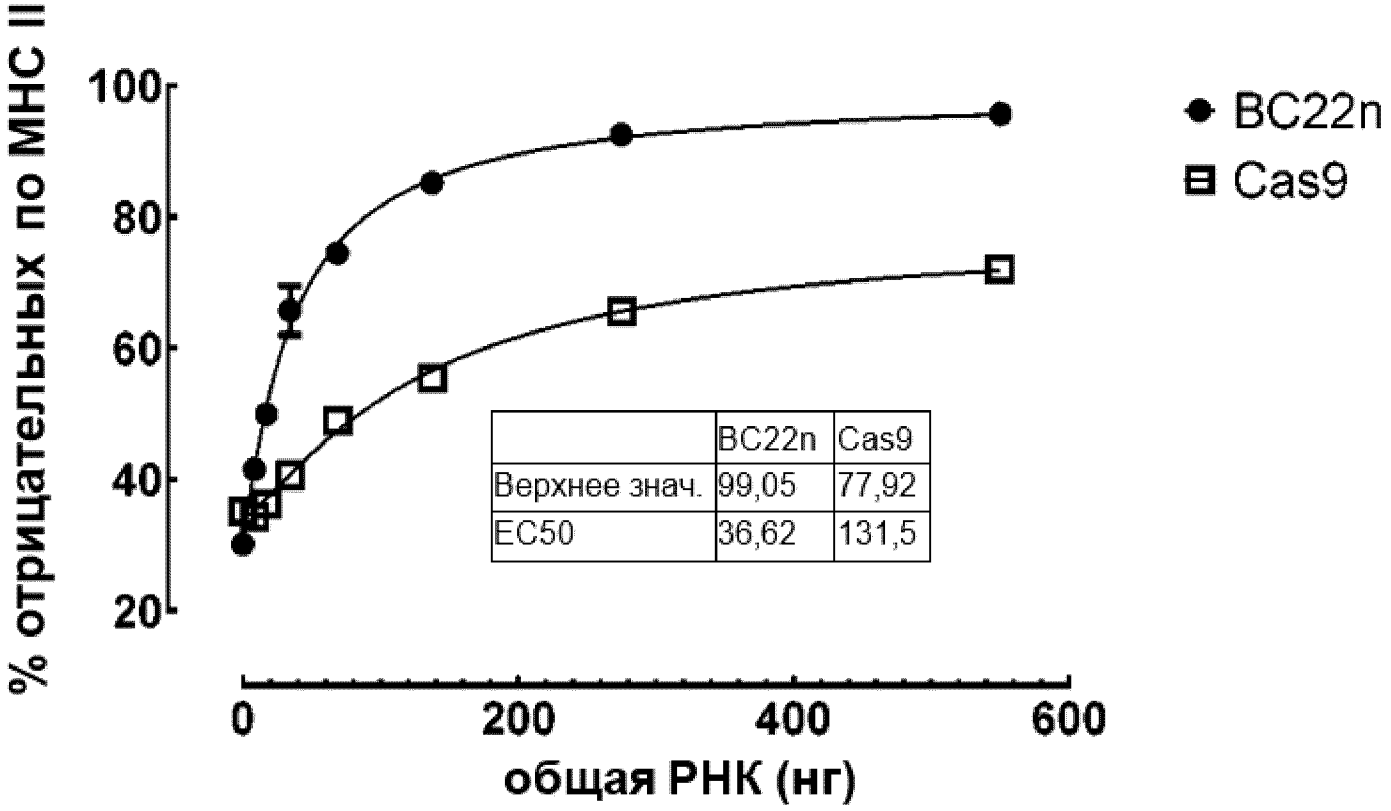


Фиг. 19D



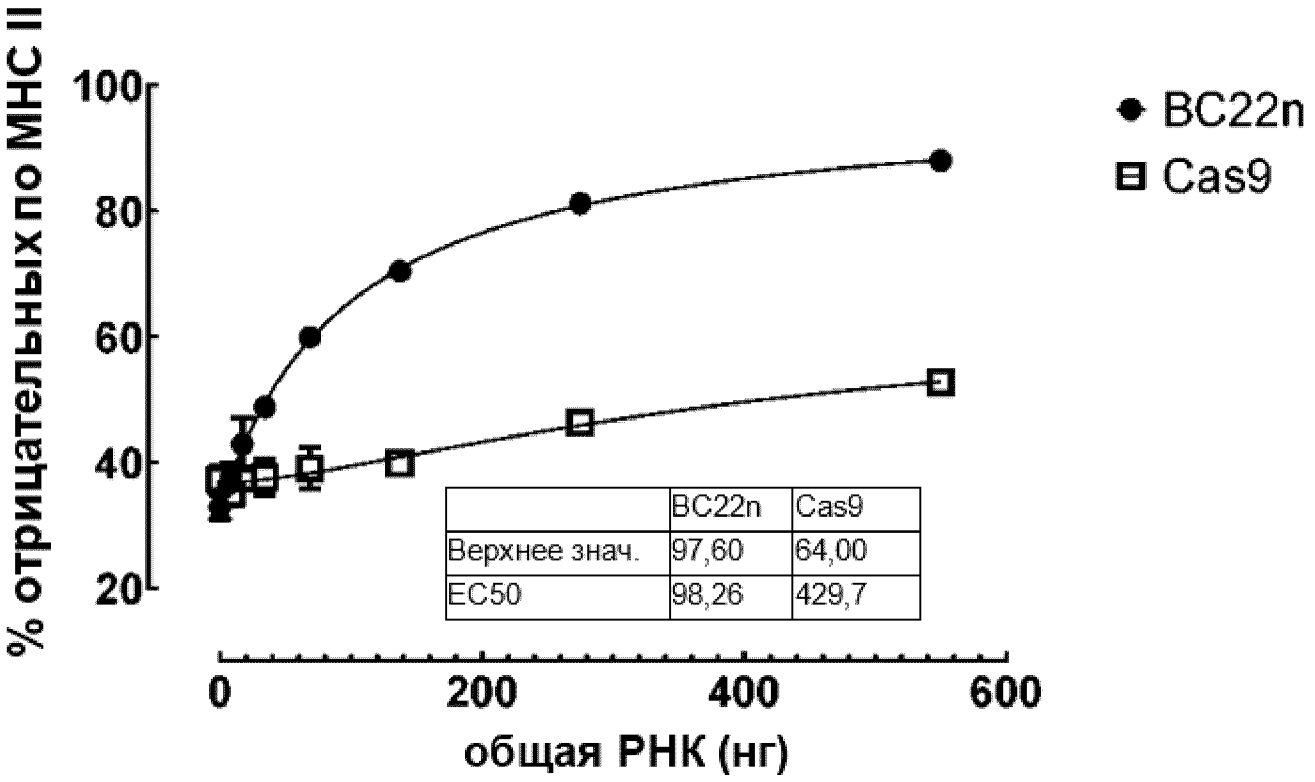
	BC22n	Cas9
Верхнее знач.	100,0	100,3
EC50	19,38	104,7

Фиг. 19E

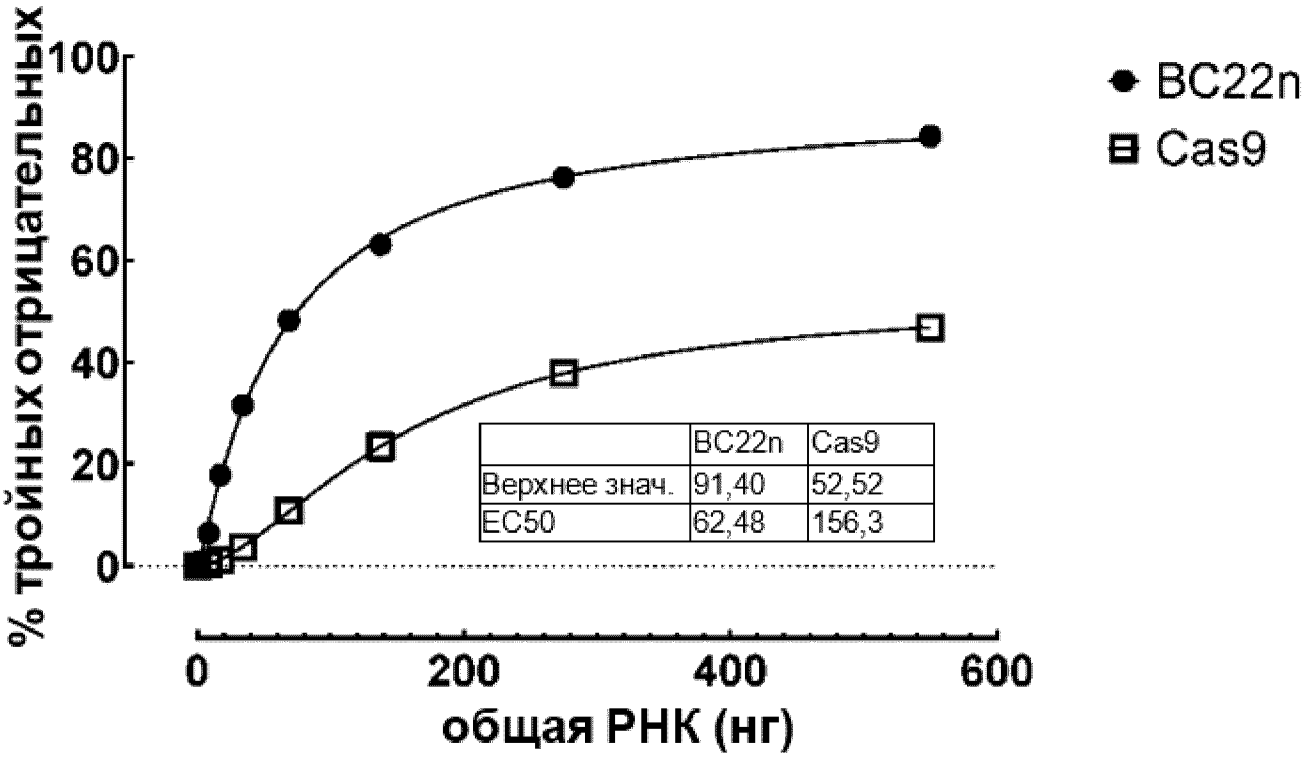


	BC22n	Cas9
Верхнее знач.	99,05	77,92
EC50	36,62	131,5

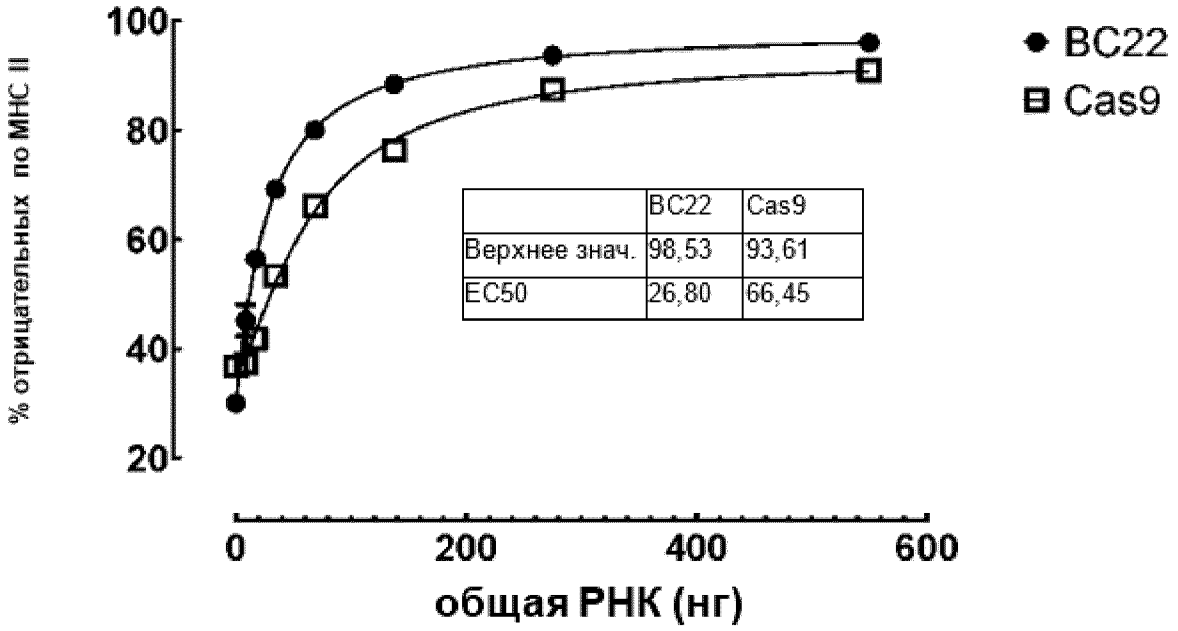
Фиг. 19F



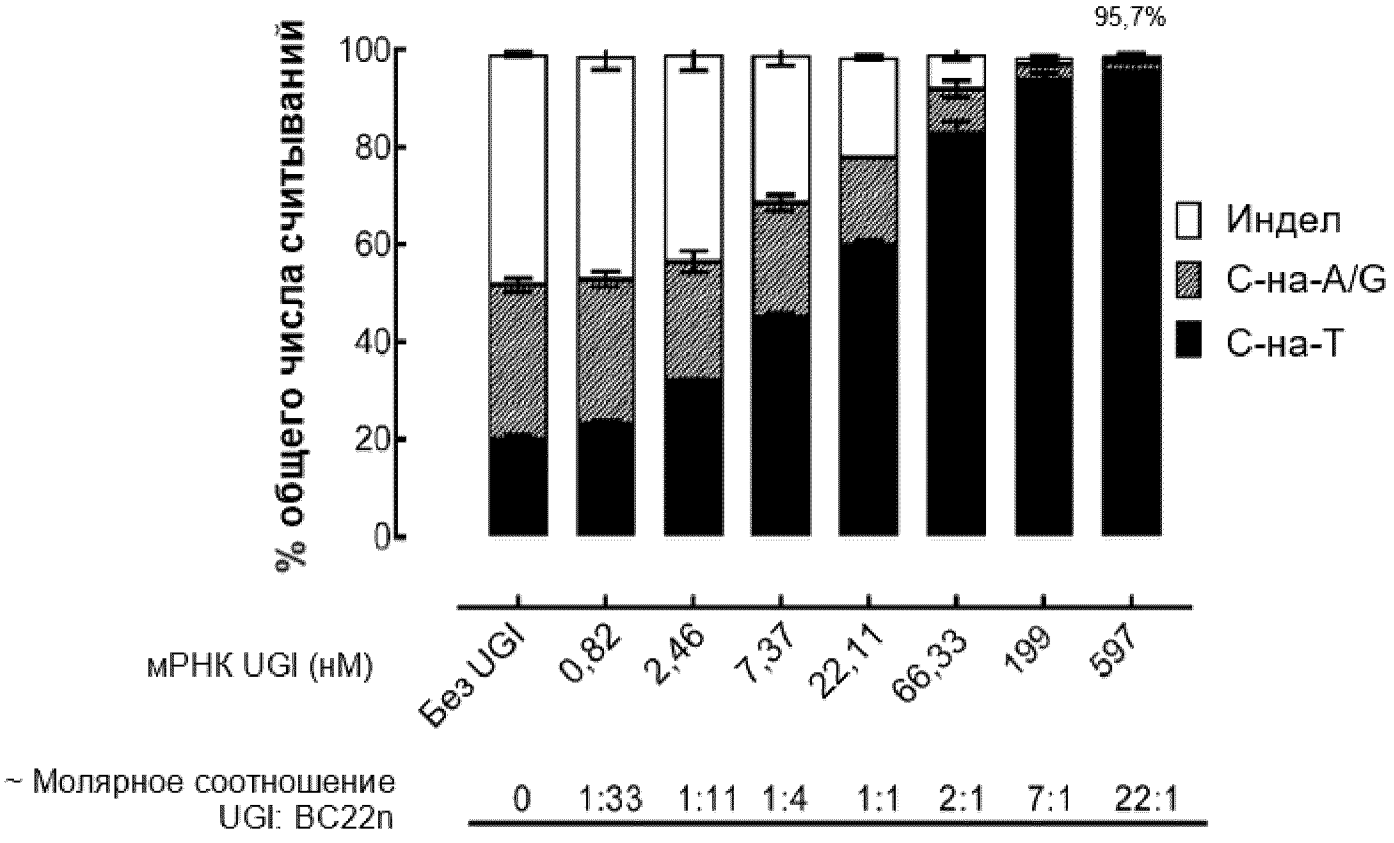
Фиг. 19G



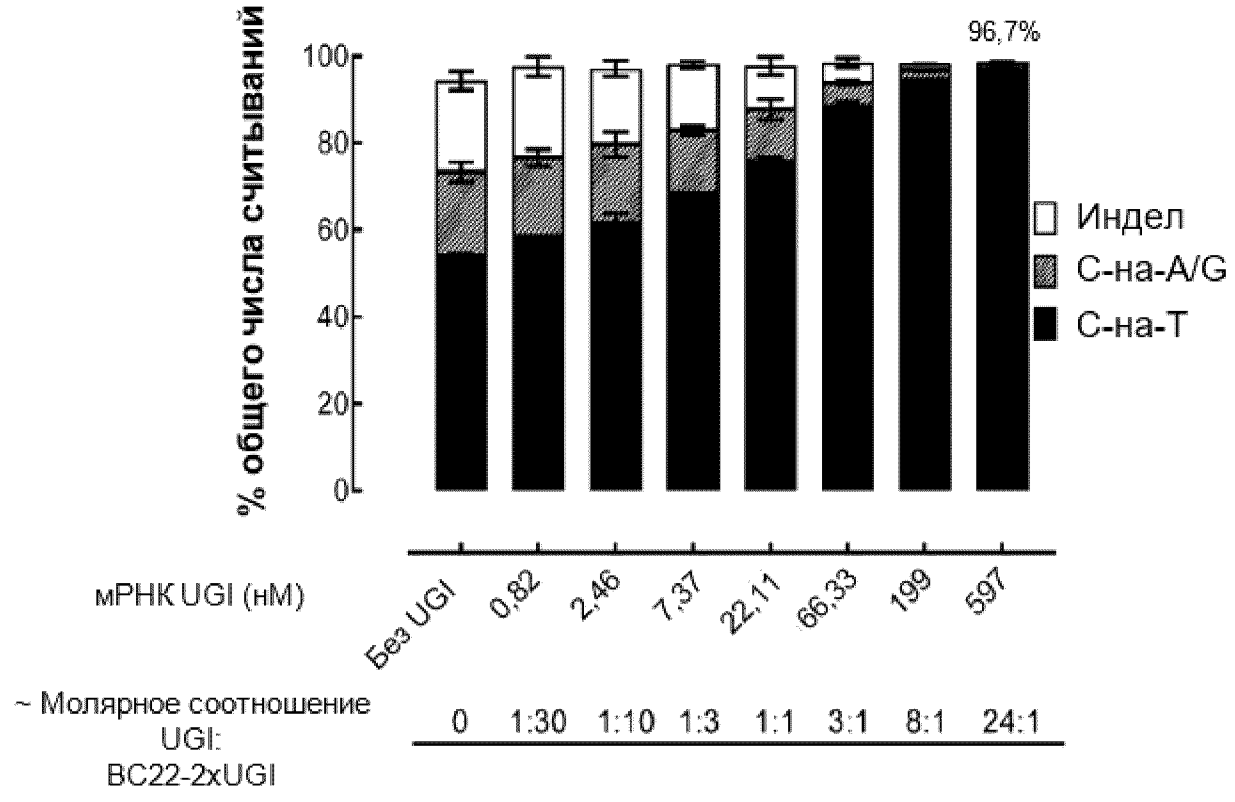
Фиг. 19H


% отрицательных по МНС II
100
80
60
40
20
0
200
400
600
общая РНК (нг)
BC22
Cas9
BC22 Cas9
Верхнее знач. 98,53 93,61
EC50 26,80 66,45

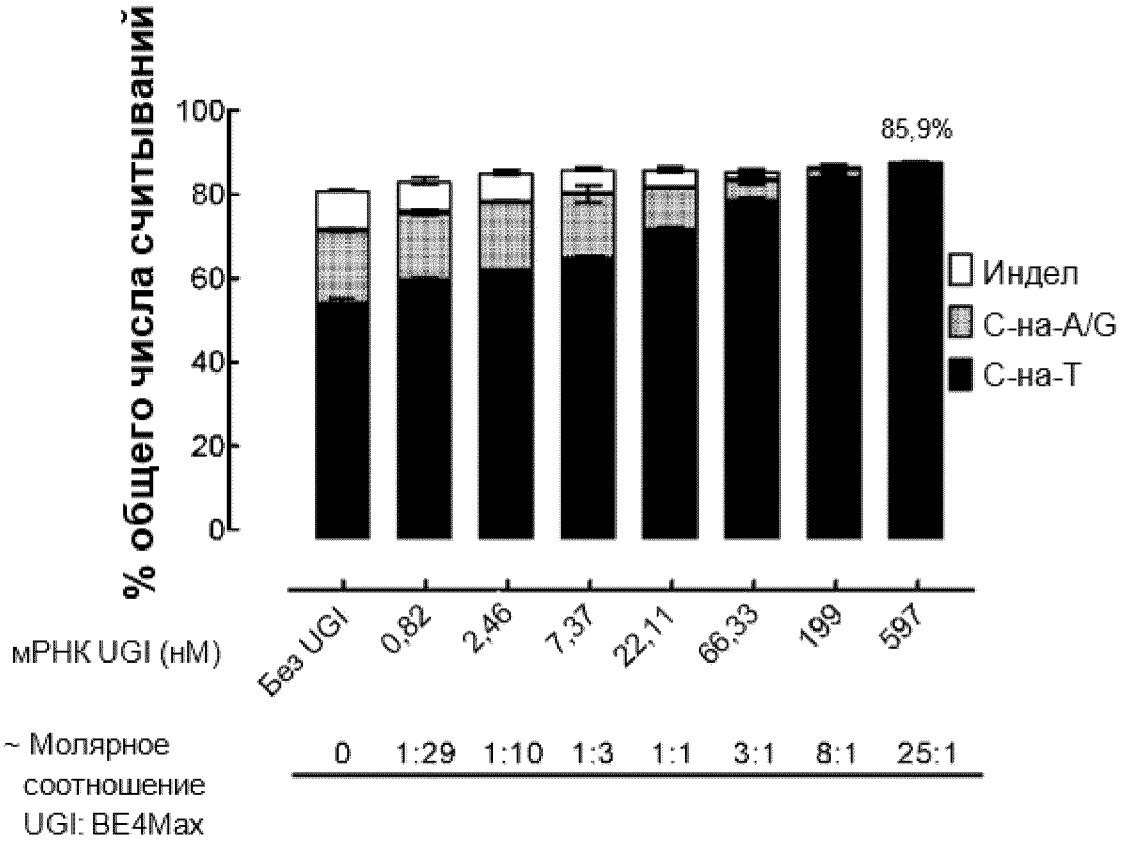
Фиг. 19I



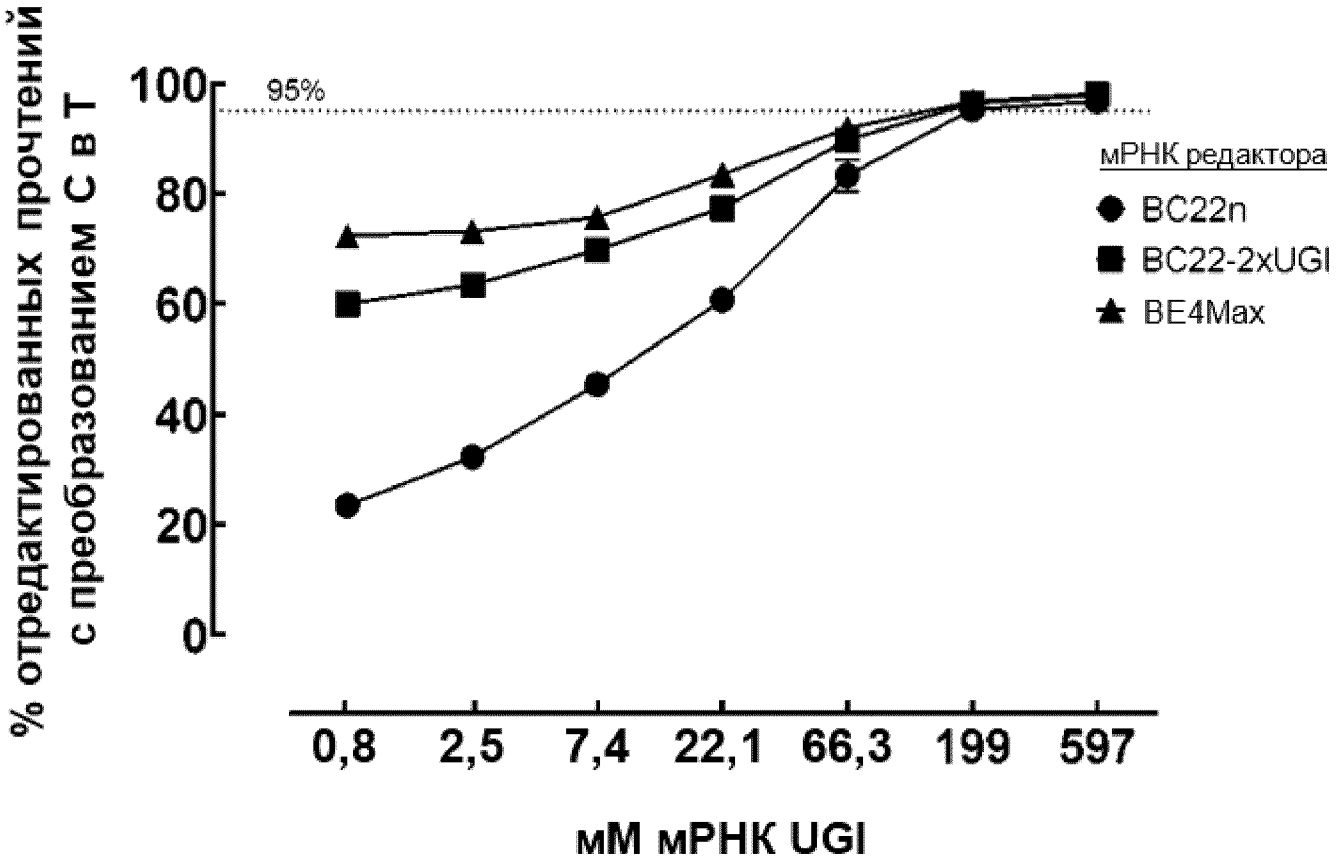
Фиг. 20A



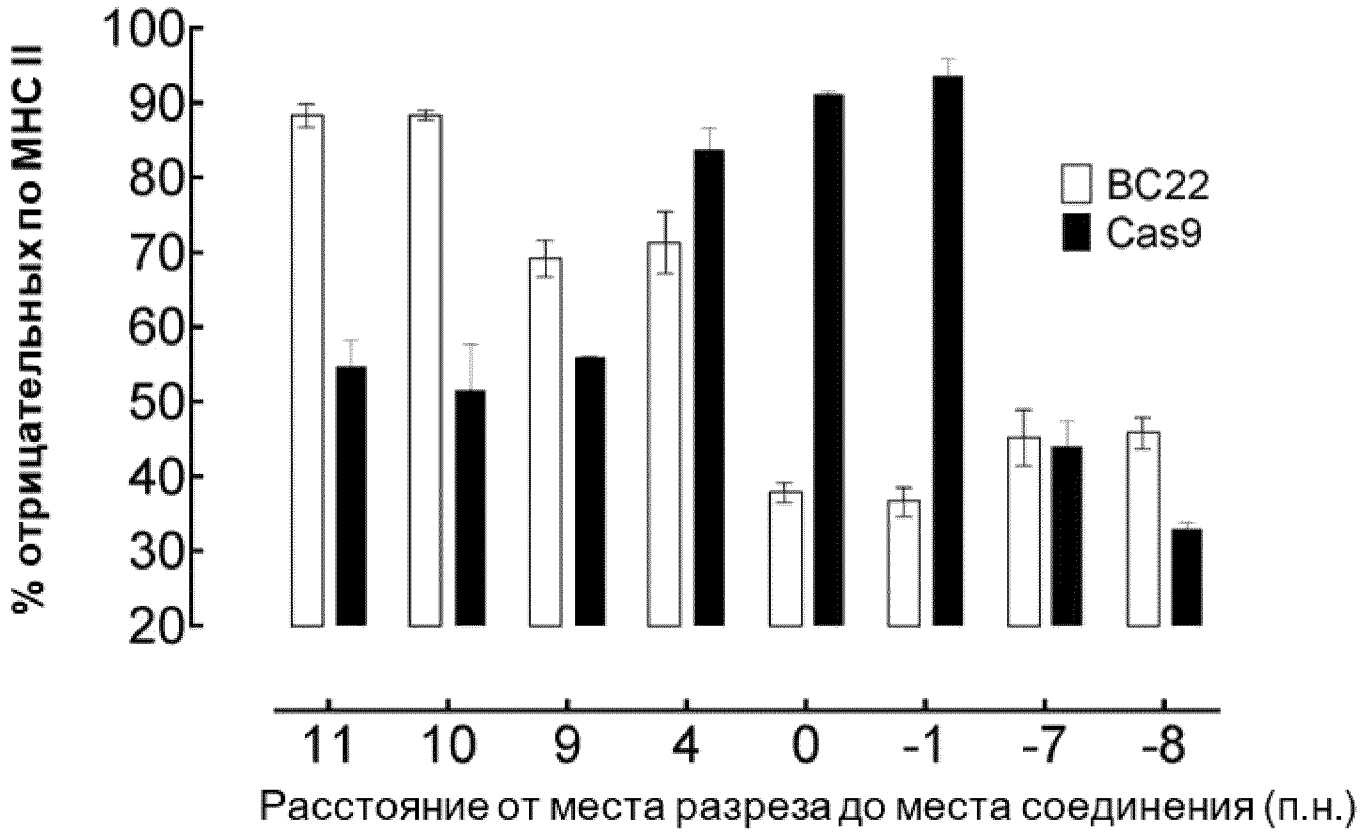
Фиг. 20B


% общего числа считываний
100
80
60
40
20
0
85,9%
Индел
C-на-A/G
C-на-T
мРНК UGI (нМ)
Без UGI
0,82
2,46
7,37
22,11
66,33
199
597
~ Молярное соотношение UGI: BE4Max
0
1:29
1:10
1:3
1:1
3:1
8:1
25:1

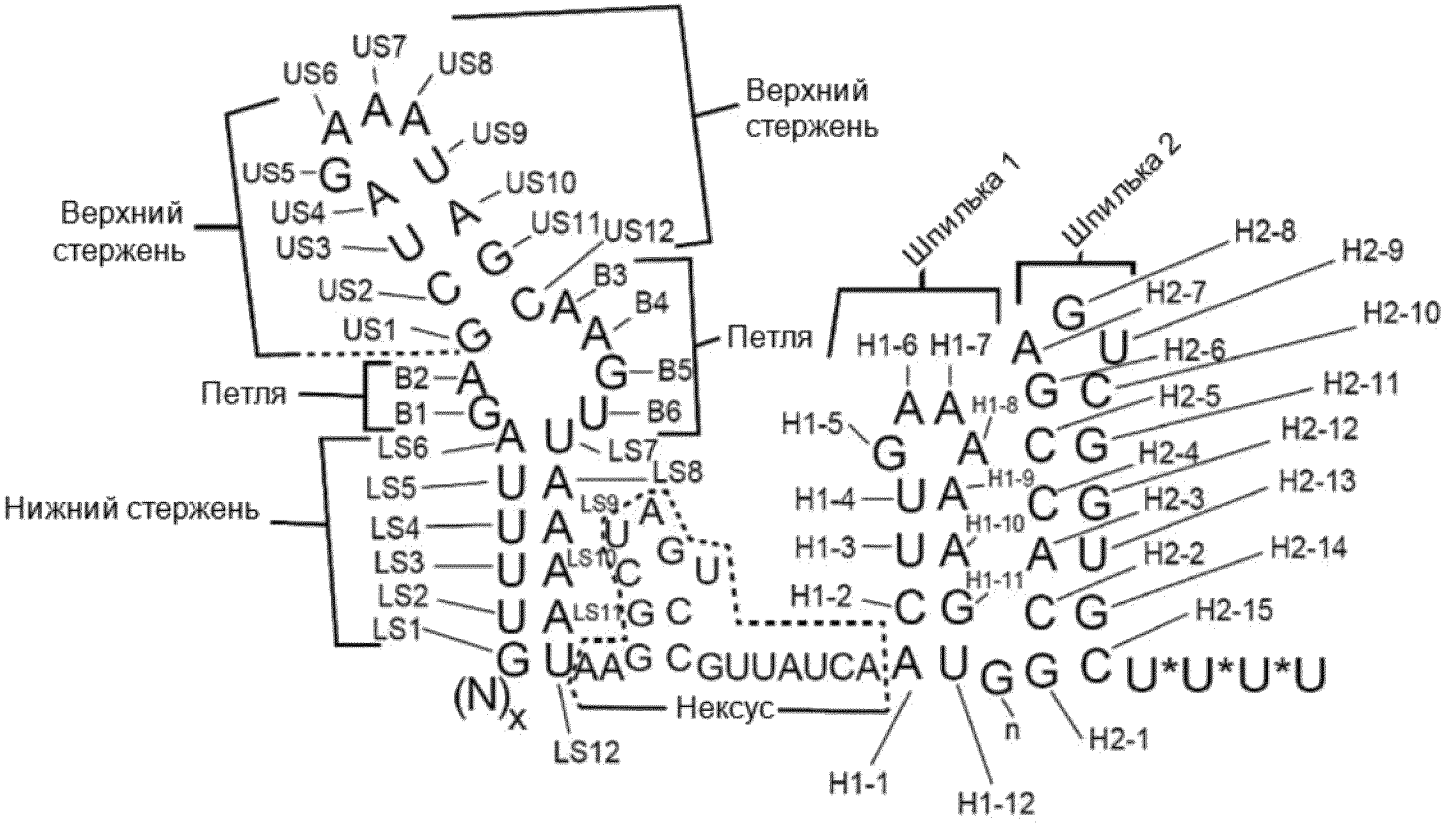
Фиг. 20C


% отредактированных прочтений с преобразованием C в T
100
80
60
40
20
0
95%
0,8
2,5
7,4
22,1
66,3
199
597
мМ мРНК UGI
мРНК редактора
BC22n
BC22-2xUGI
BE4Max

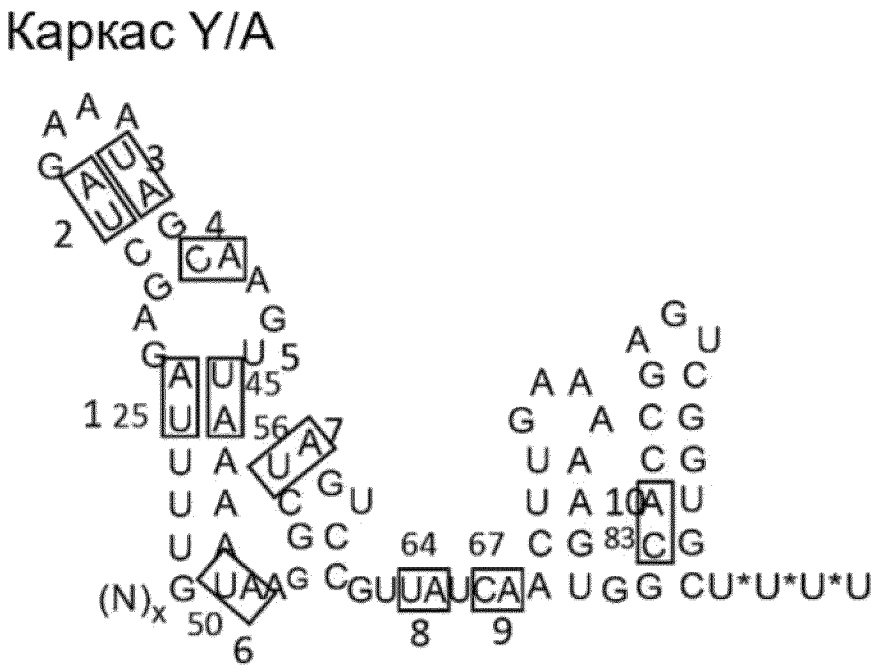
Фиг. 21


% отрицательных по MHC II
100
90
80
70
60
50
40
30
20
BC22
Cas9
11
10
9
4
0
-1
-7
-8
Расстояние от места разреза до места соединения (п.н.)

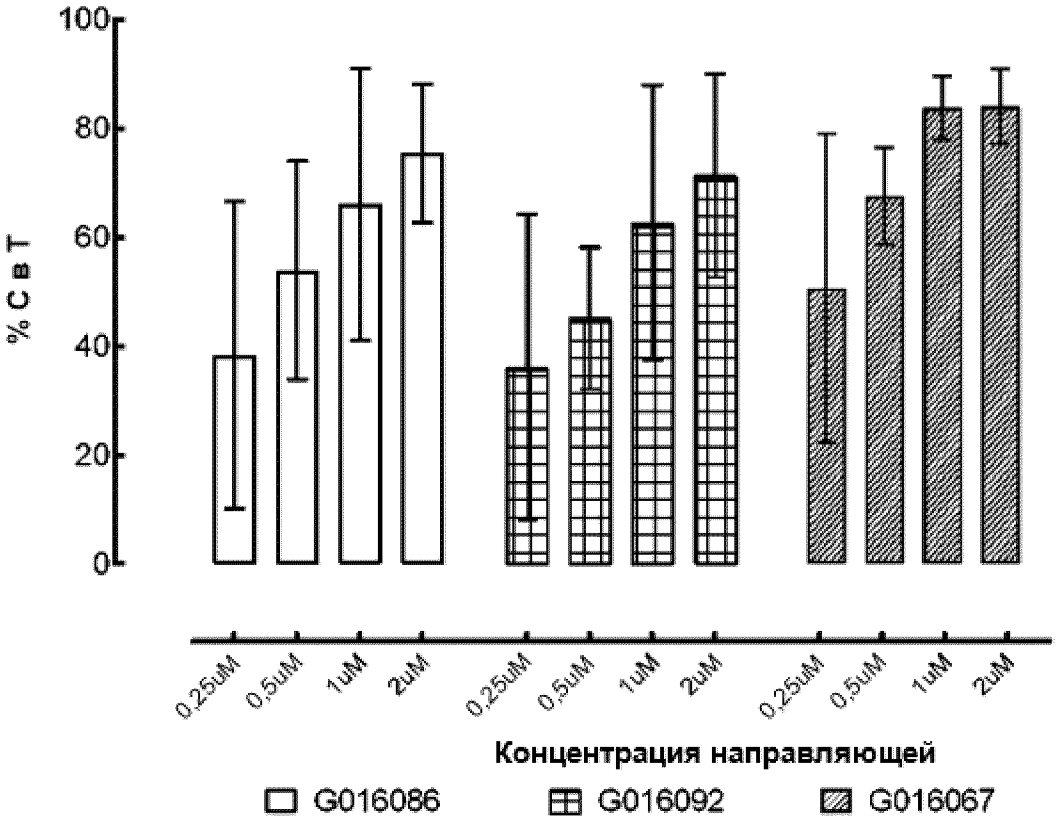
Фиг. 22



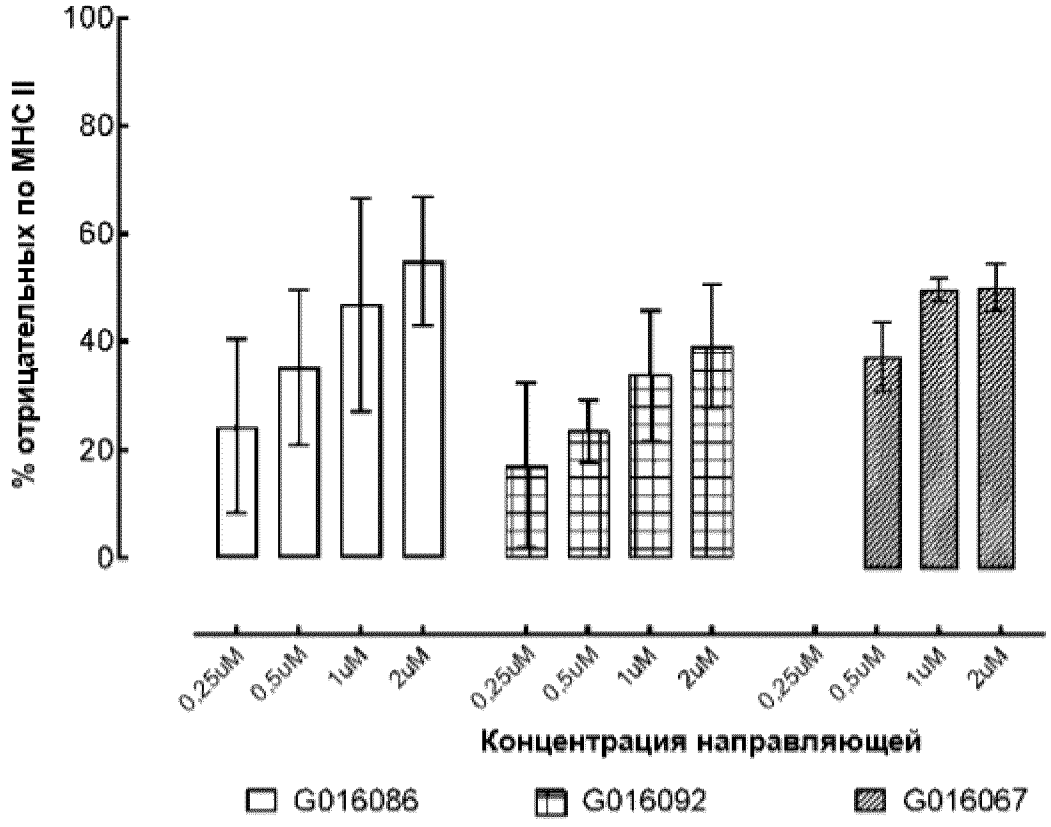
Фиг. 23A



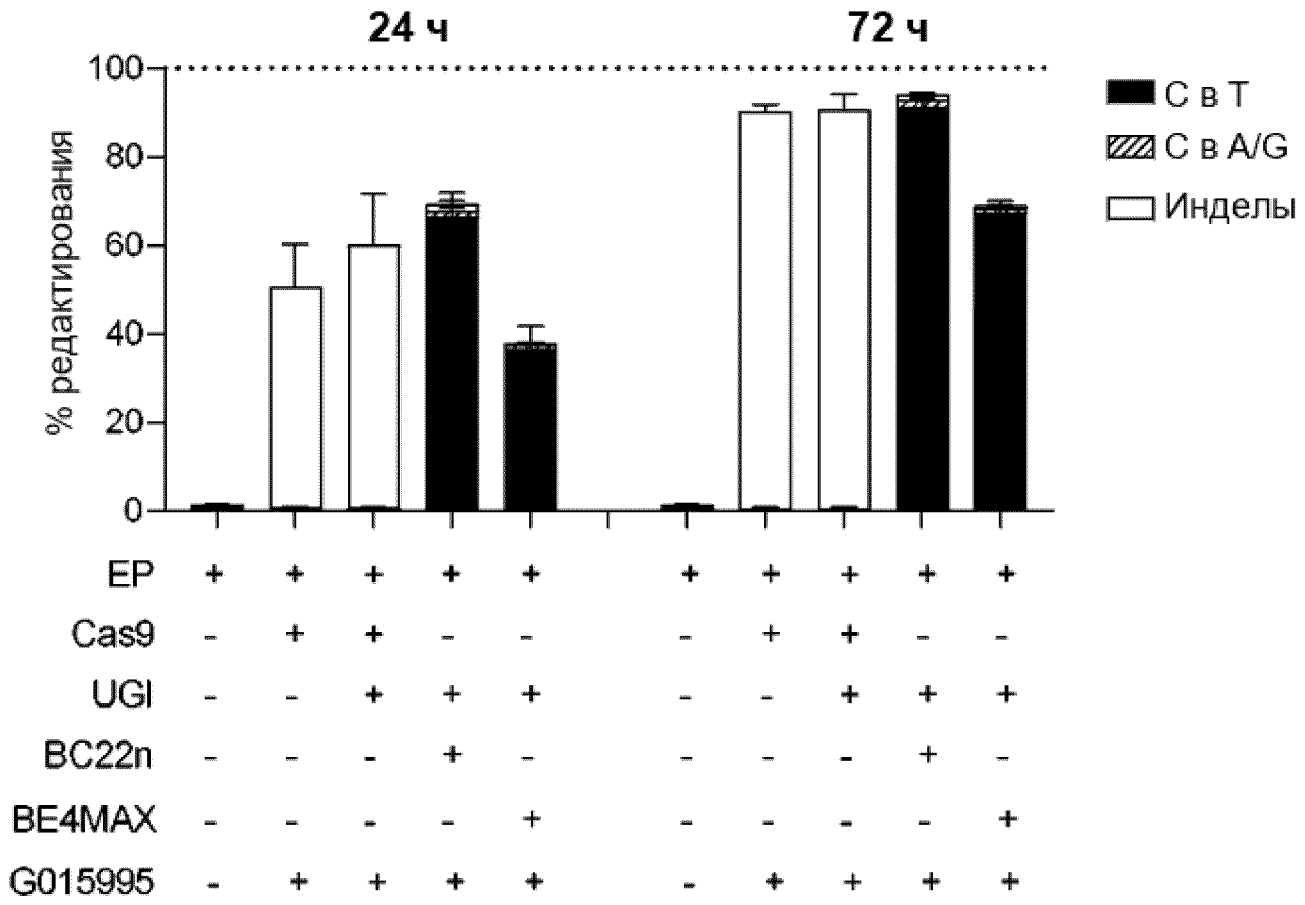
Фиг. 23B



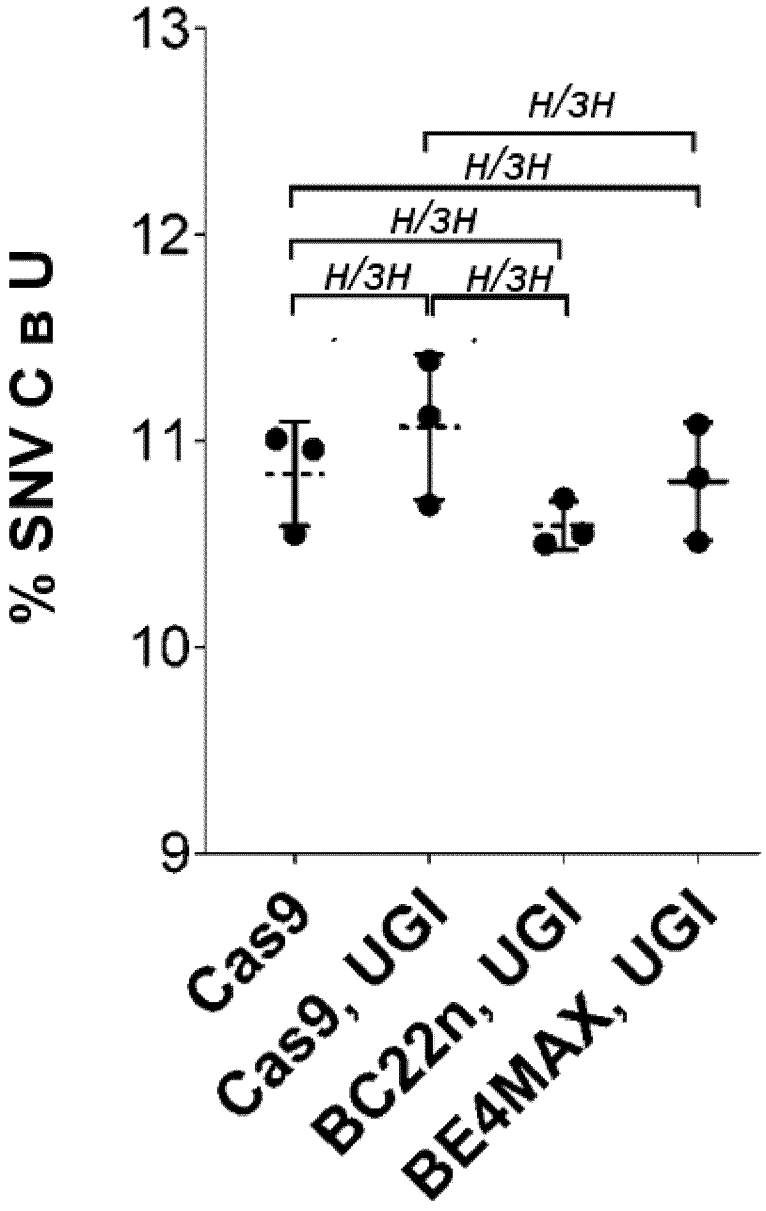
Фиг. 24A



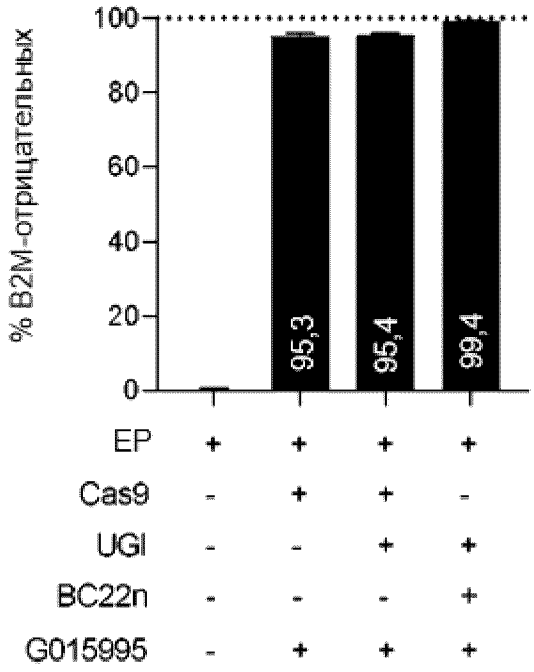
Фиг. 24B


24 ч
72 ч
100
80
60
40
20
0
% редактирования
C в T
C в A/G
Инделы
EP + + + + + + + + + +
Cas9 - + + - - - + + - -
UGI - - + + + - - + + +
BC22n - - - + - - - - + -
BE4MAX - - - - + - - - - +
G015995 - + + + + - + + + +

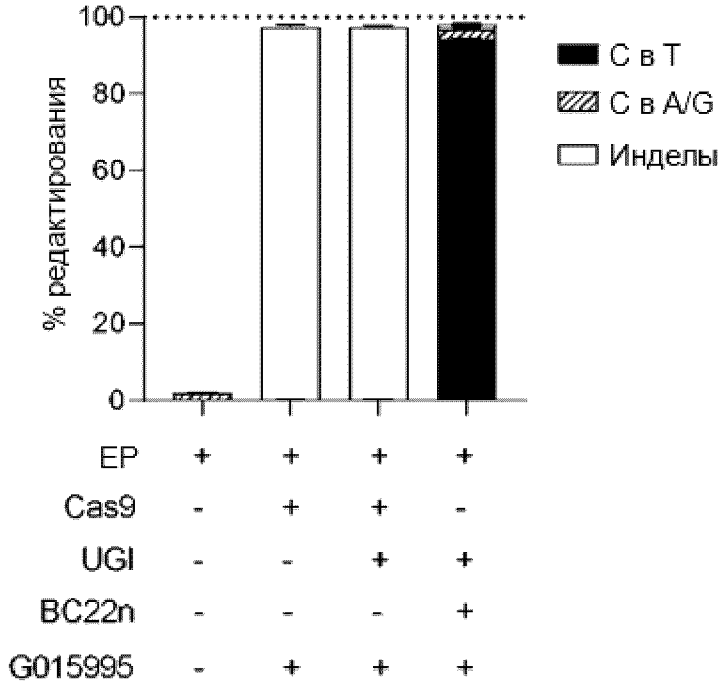
Фиг. 25


% SNV C в U
13
12
11
10
9
Н/ЗН
Н/ЗН
Н/ЗН
Н/ЗН
Н/ЗН
Cas9
Cas9, UGI
BC22n, UGI
BE4MAX, UGI

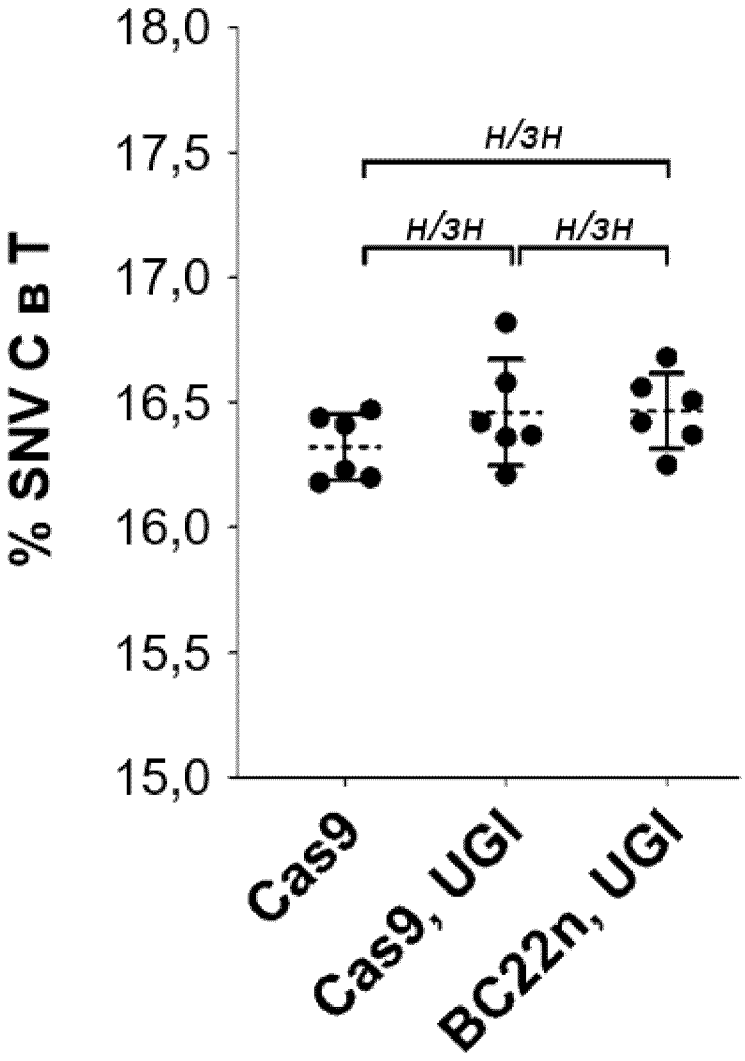
Фиг. 26


% B2M-отрицательных
100
80
60
40
20
0
95,3
95,4
99,4
EP + + + +
Cas9 - + + -
UGI - - + +
BC22n - - - +
G015995 - + + +

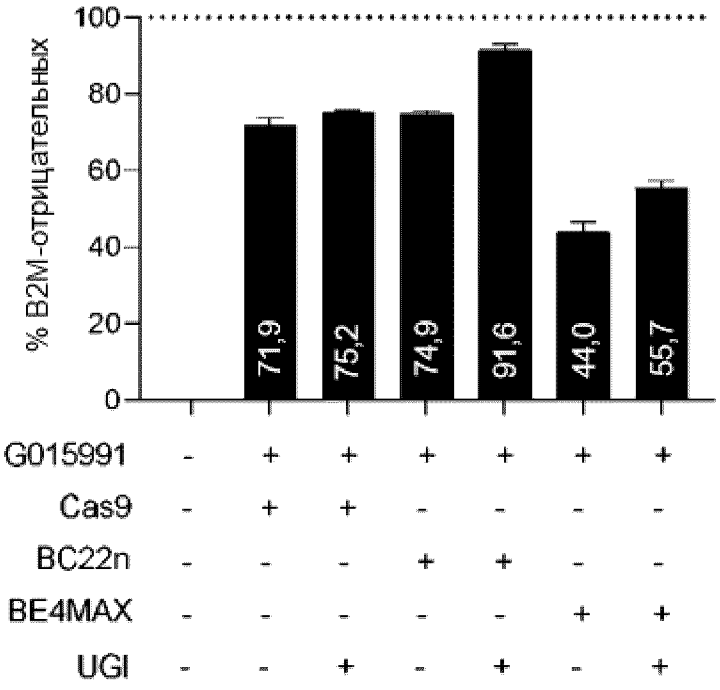
Фиг. 27


% редактирования
100
80
60
40
20
0
C в T
C в A/G
Инделы
EP + + + +
Cas9 - + + -
UGI - - + +
BC22n - - - +
G015995 - + + +

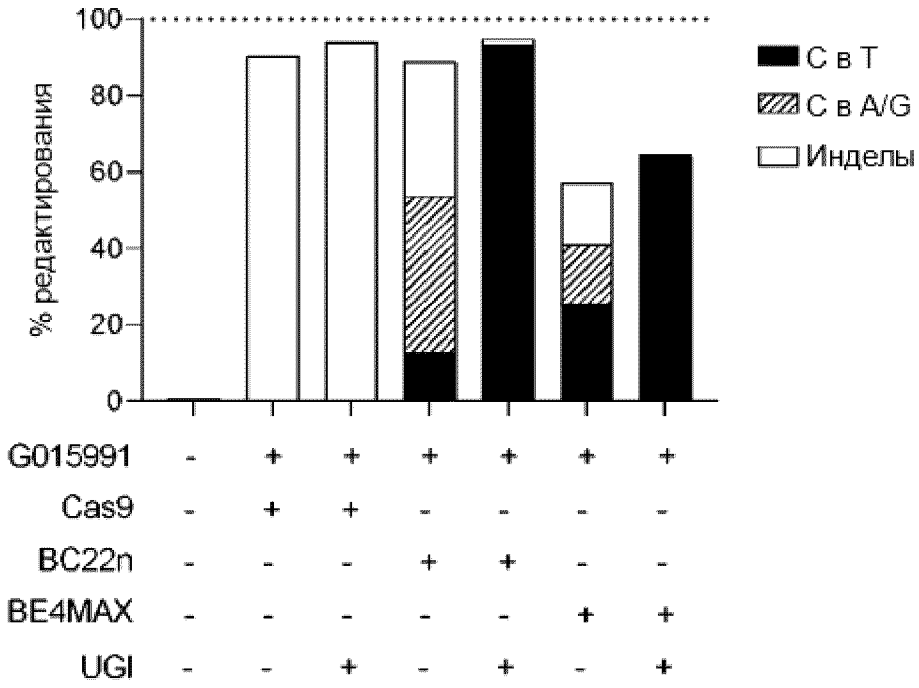
Фиг. 28


18,0
17,5
17,0
16,5
16,0
15,5
15,0
% SNV C в T
н/зн
н/зн
н/зн
Cas9
Cas9, UGI
BC22n, UGI

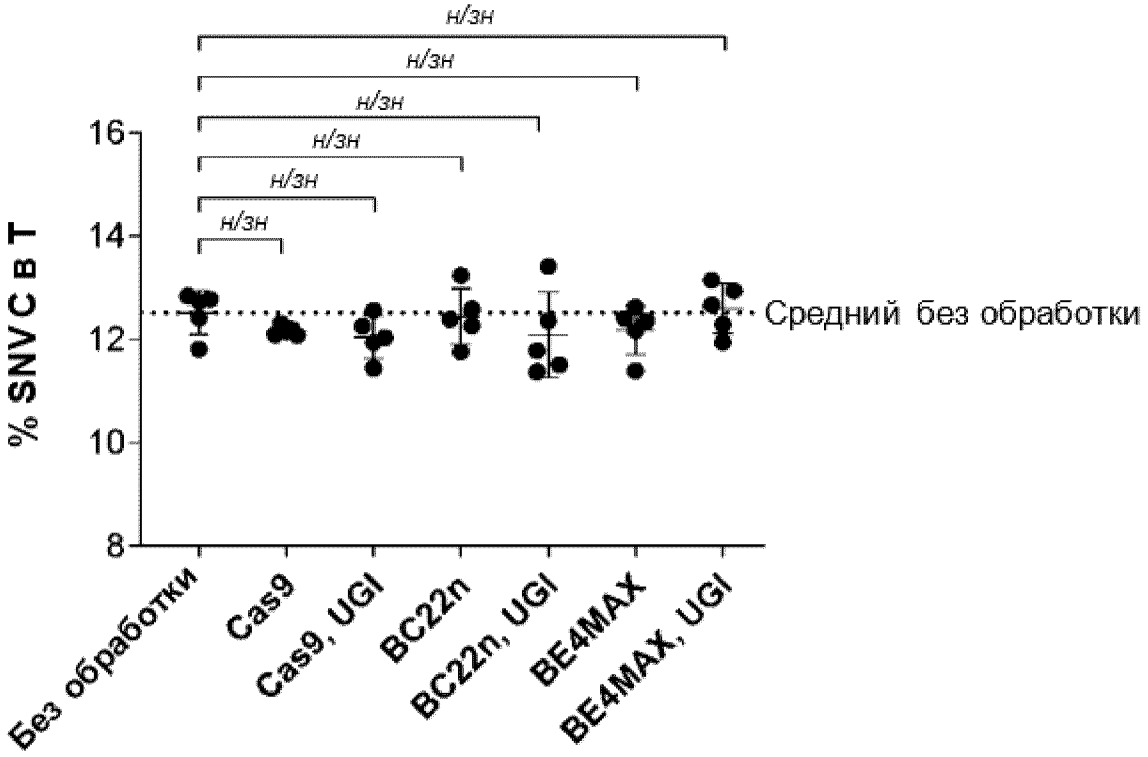
Фиг. 29


% B2M-отрицательных
100
80
60
40
20
0
71,9
75,2
74,9
91,6
44,0
55,7
G015991 - + + + + + +
Cas9 - + + - - - -
BC22n - - - + + - -
BE4MAX - - - - - + +
UGI - - + - + - +

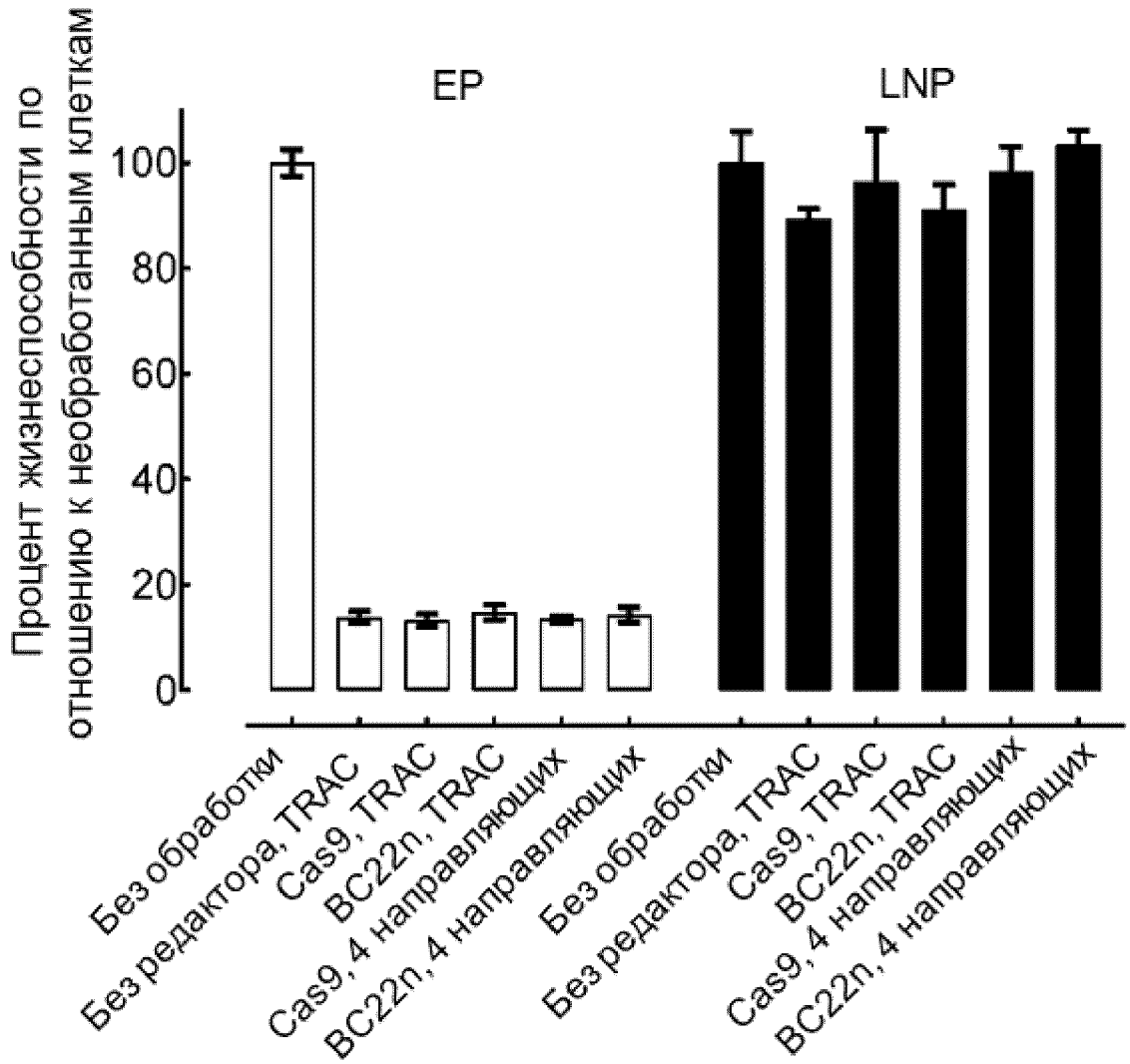
Фиг. 30


% редактирования
100
80
60
40
20
0
C в T
C в A/G
Инделы
G015991 - + + + + + +
Cas9 - + + - - - -
BC22n - - - + + - -
BE4MAX - - - - - + +
UGI - - + - + - +

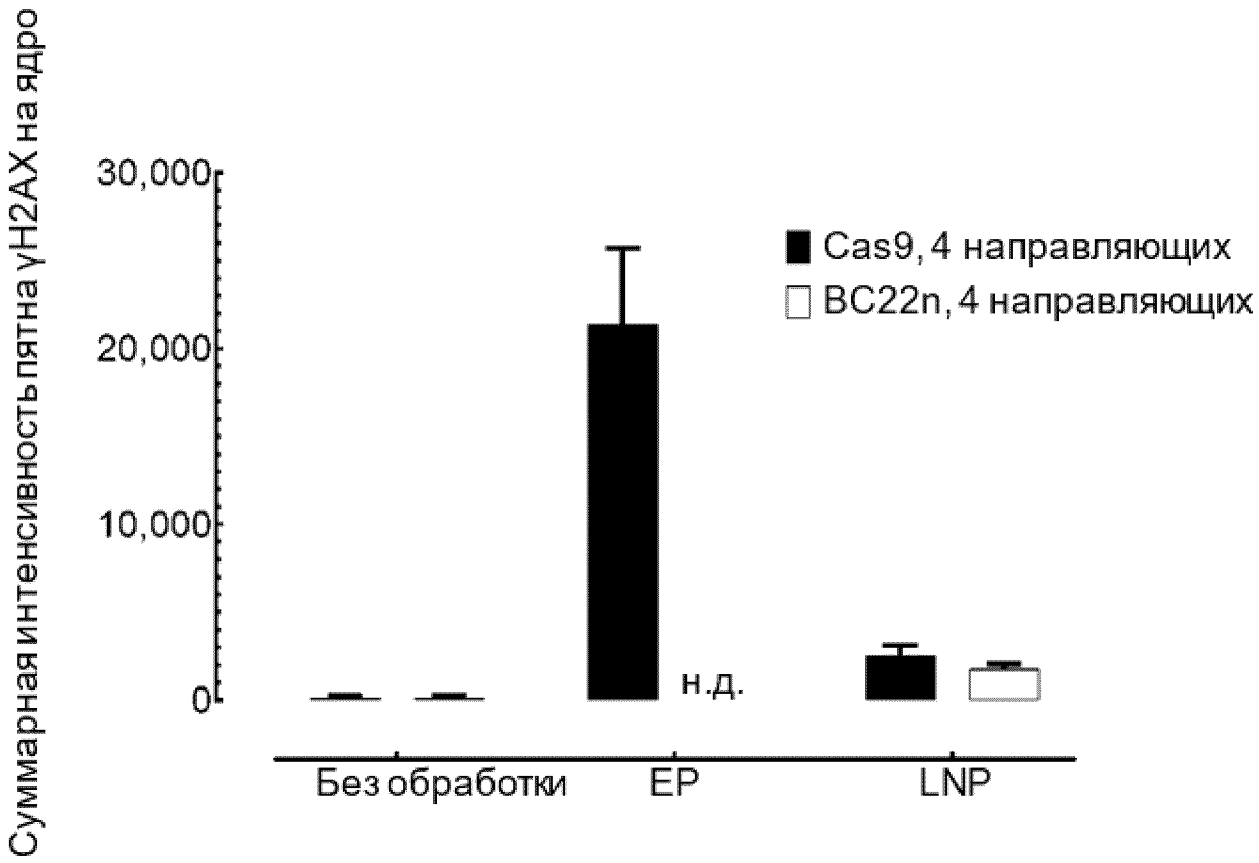
Фиг. 31


н/зн
н/зн
н/зн
н/зн
н/зн
н/зн
16
14
12
10
8
% SNVC в T
Средний без обработки
Без обработки
Cas9
Cas9, UGI
BC22n
BC22n, UGI
BE4MAX
BE4MAX, UGI

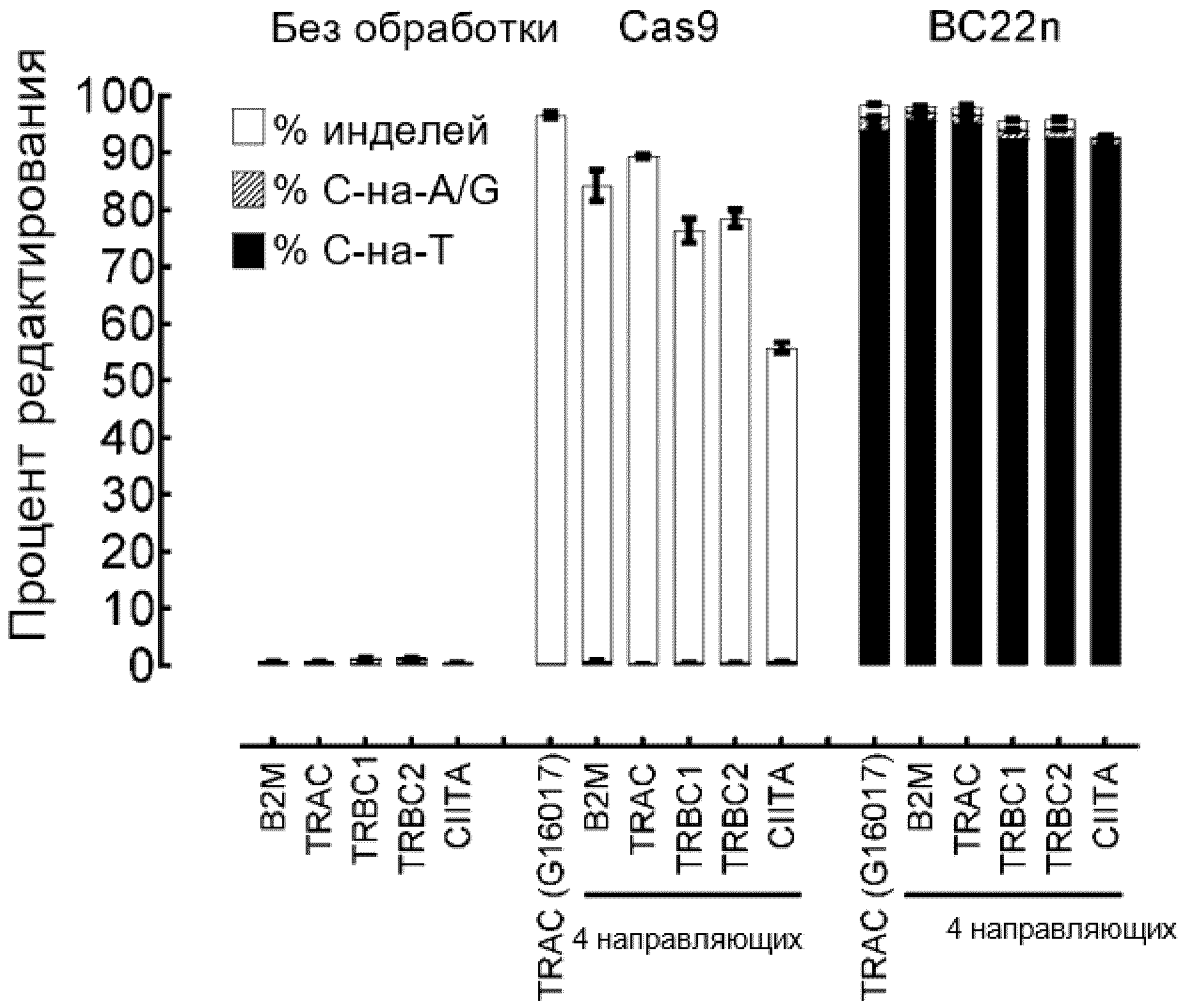
Фиг. 32


Процент жизнеспособности по отношению к необработанным клеткам
EP
LNP
100
80
60
40
20
0
Без обработки
Без редактора, TRAC
Cas9, TRAC
BC22n, TRAC
Cas9, 4 направляющих
BC22n, 4 направляющих
Без обработки
Без редактора, TRAC
Cas9, TRAC
BC22n, TRAC
Cas9, 4 направляющих
BC22n, 4 направляющих

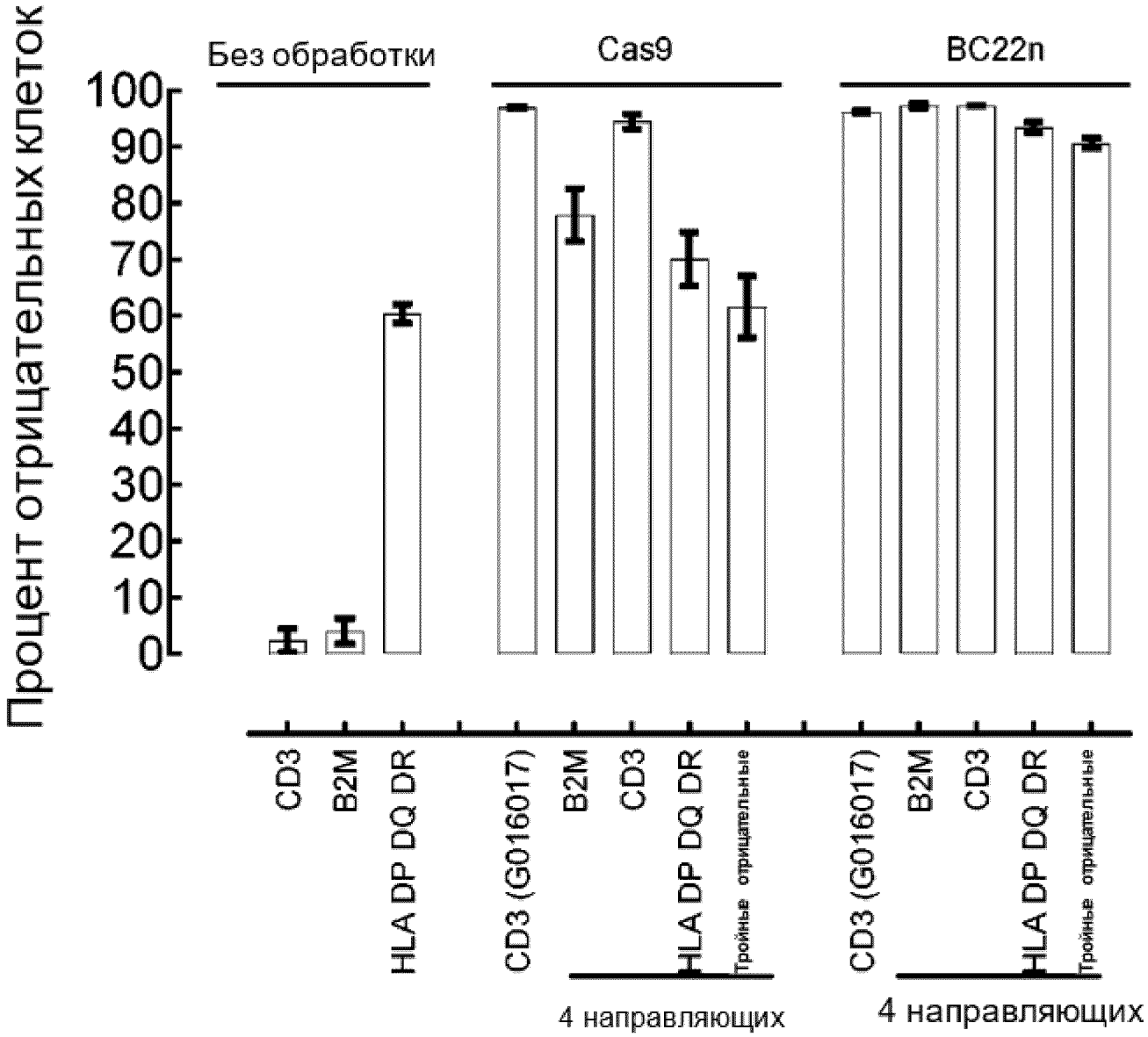
Фиг. 33


Суммарная интенсивность пятна γH2AX на ядро
30,000
20,000
10,000
0
Cas9, 4 направляющих
BC22n, 4 направляющих
н.д.
Без обработки
EP
LNP

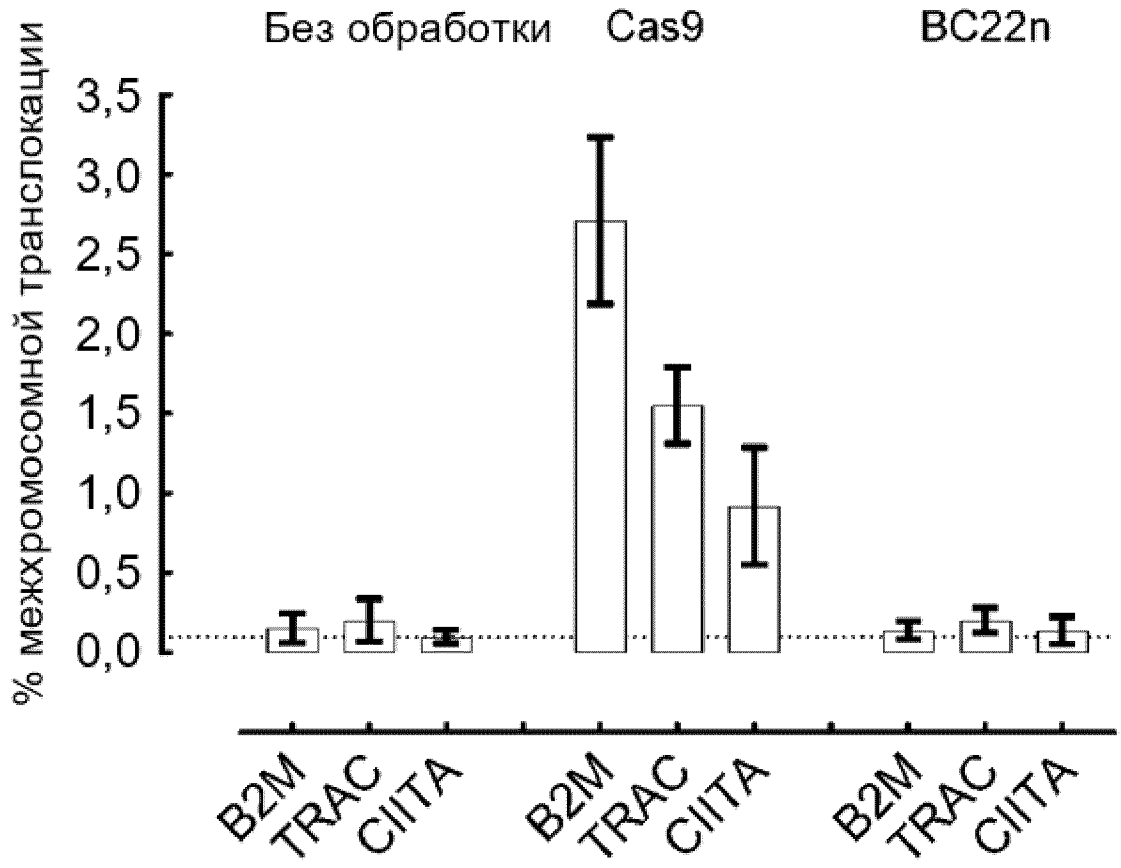
Фиг. 34


Без обработки
Cas9
BC22n
Процент редактирования
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% инделей
% C-на-A/G
% C-на-T
B2M
TRAC
TRBC1
TRBC2
CIITA
TRAC (G16017)
B2M
TRAC
TRBC1
TRBC2
CIITA
4 направляющих
TRAC (G16017)
B2M
TRAC
TRBC1
TRBC2
CIITA
4 направляющих

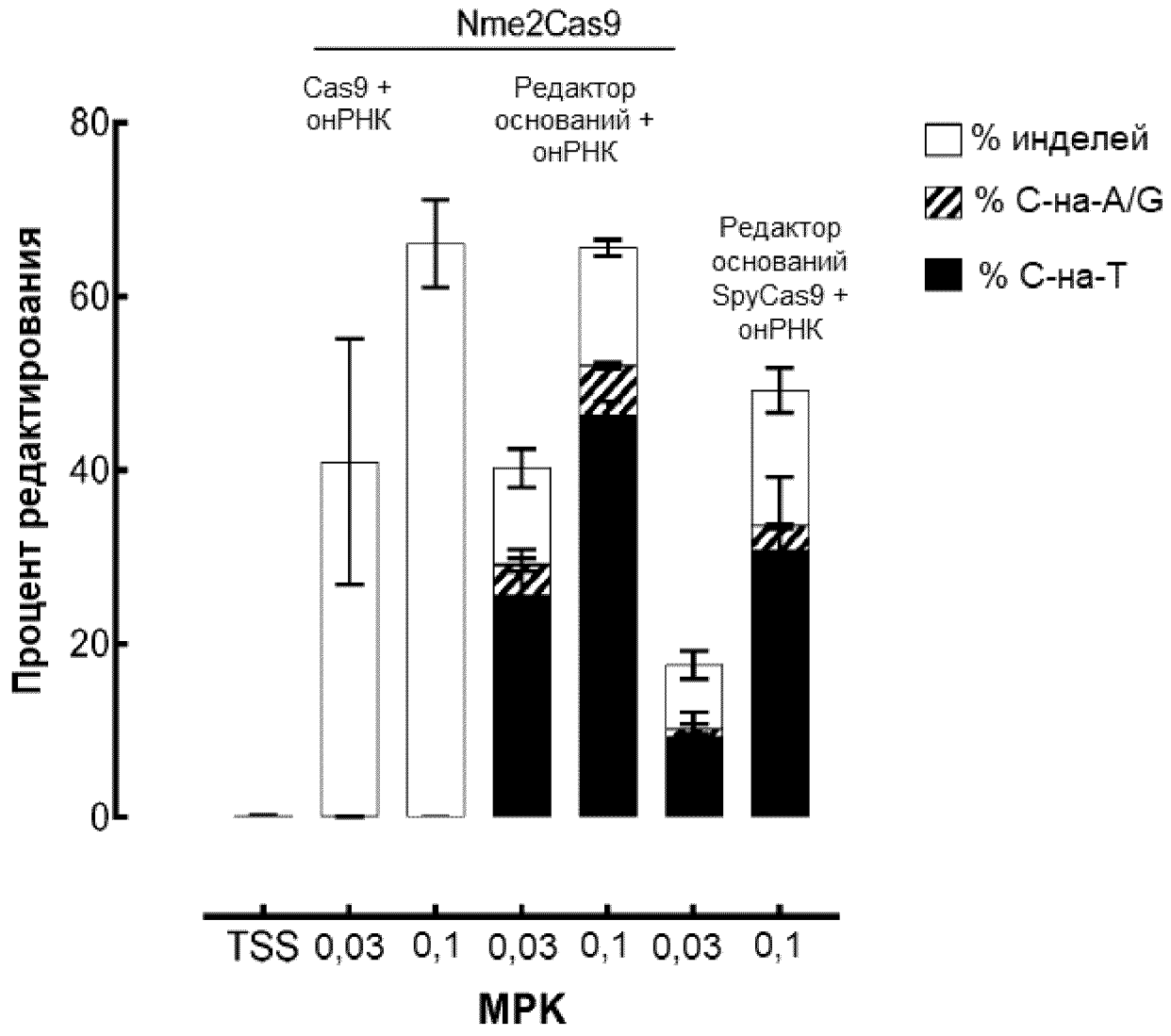
Фиг. 35


Процент отрицательных клеток
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Без обработки
Cas9
BC22n
CD3
B2M
HLA DP DQ DR
CD3 (G016017)
B2M
CD3
HLA DP DQ DR
Тройные отрицательные
CD3 (G016017)
B2M
CD3
HLA DP DQ DR
Тройные отрицательные
4 направляющих
4 направляющих

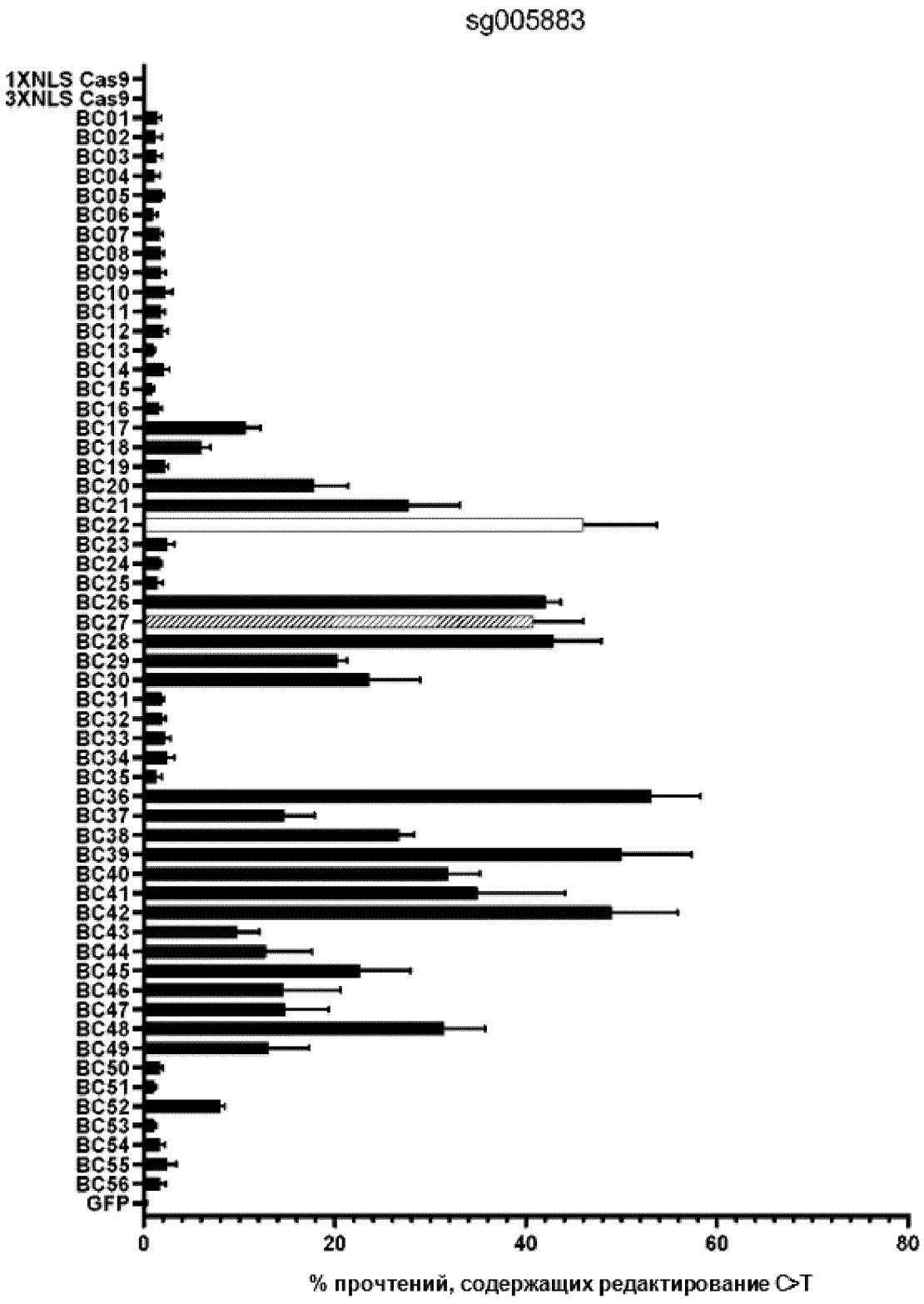
Фиг. 36


Без обработки
Cas9
BC22n
% межхромосомной транслокации
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
B2M
TRAC
CIITA
B2M
TRAC
CIITA
B2M
TRAC
CIITA

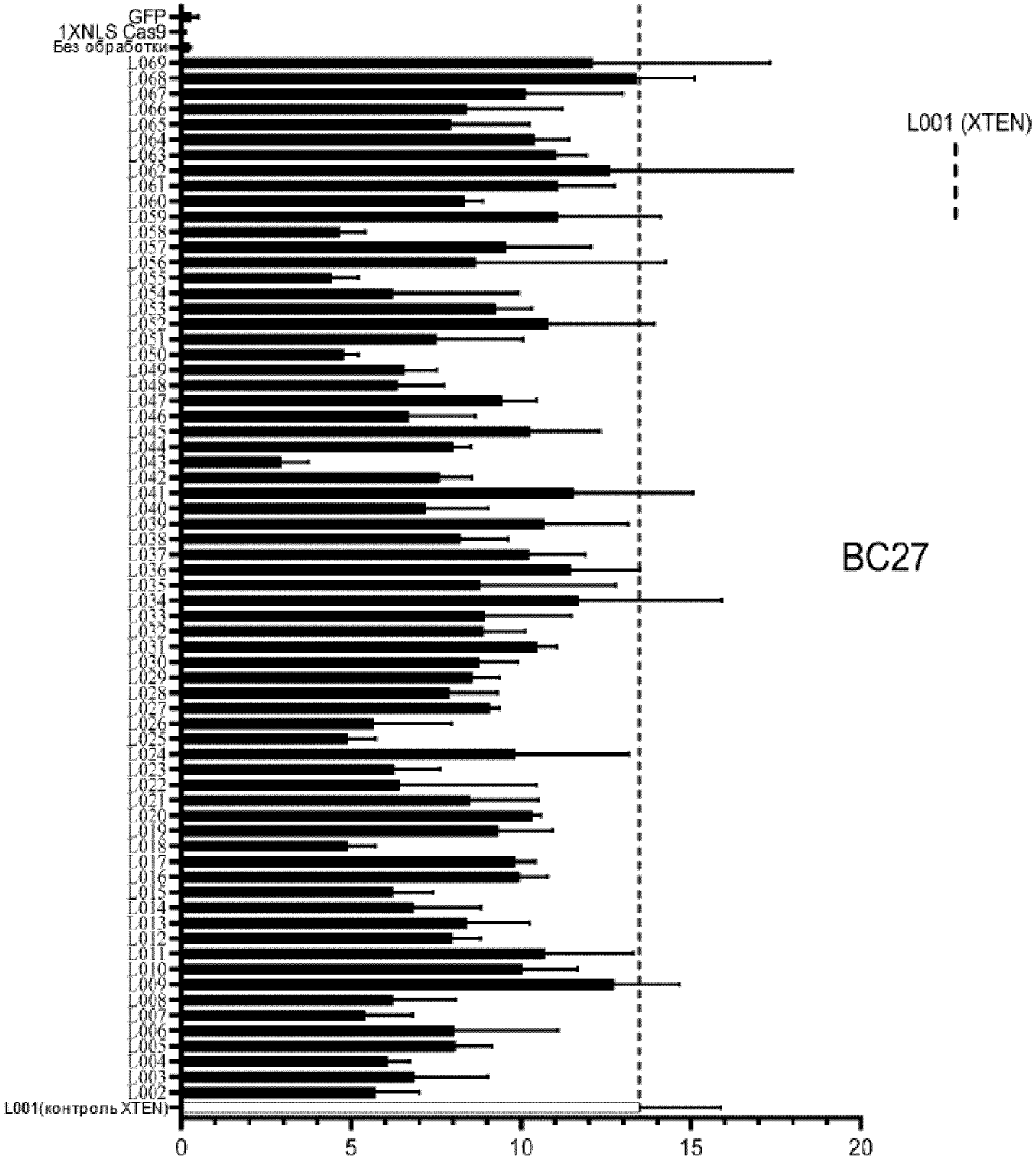
Фиг. 37


Nme2Cas9
Cas9 + онРНК
Редактор оснований + онРНК
Редактор оснований SpyCas9 + онРНК
% инделей
% C-на-A/G
% C-на-T
Процент редактирования
80
60
40
20
0
TSS
0,03
0,1
0,03
0,1
0,03
0,1
МРК

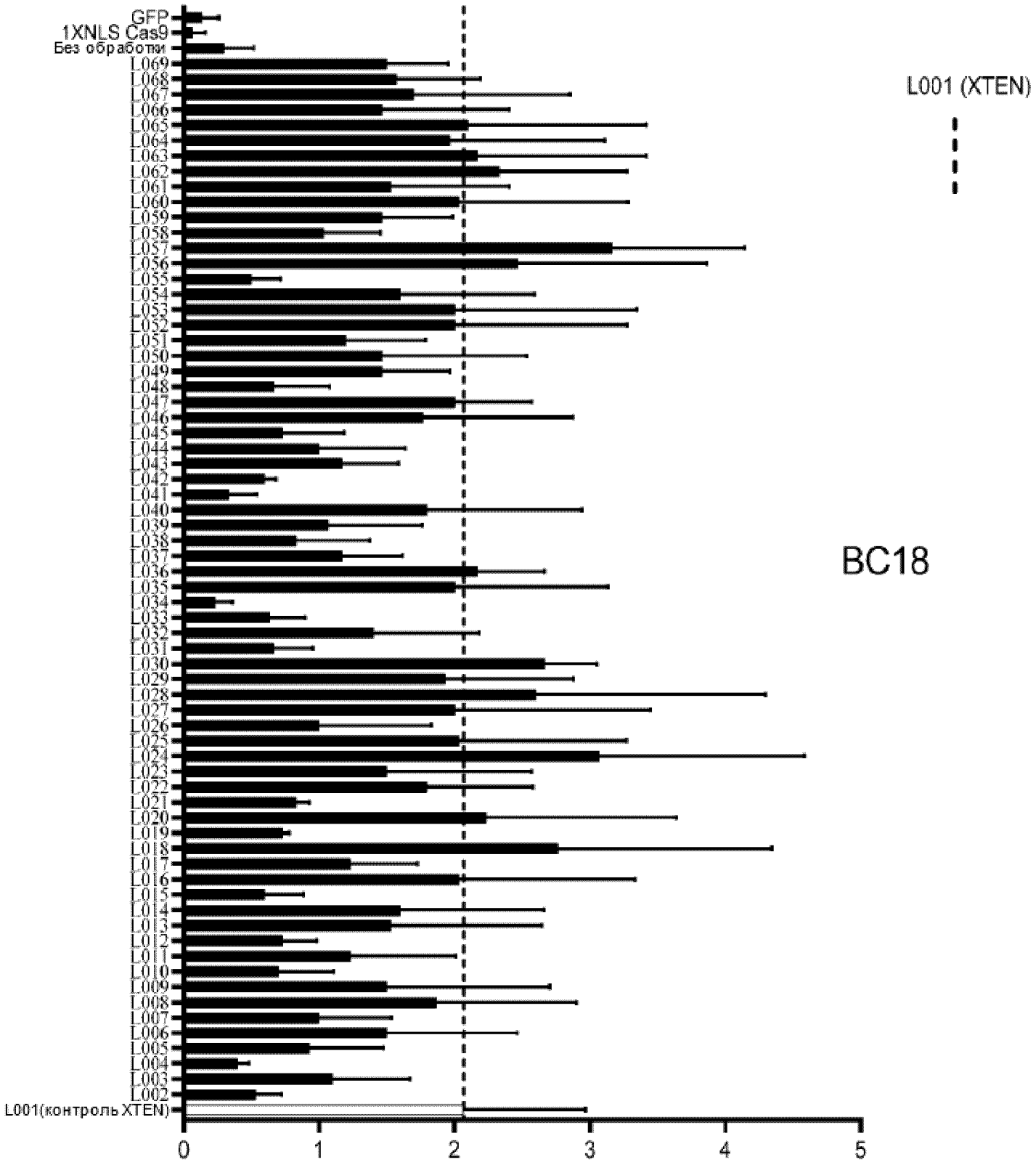
Фиг. 38


sg005883
1XNLS Cas9
3XNLS Cas9
BC01
BC02
BC03
BC04
BC05
BC06
BC07
BC08
BC09
BC10
BC11
BC12
BC13
BC14
BC15
BC16
BC17
BC18
BC19
BC20
BC21
BC22
BC23
BC24
BC25
BC26
BC27
BC28
BC29
BC30
BC31
BC32
BC33
BC34
BC35
BC36
BC37
BC38
BC39
BC40
BC41
BC42
BC43
BC44
BC45
BC46
BC47
BC48
BC49
BC50
BC51
BC52
BC53
BC54
BC55
BC56
GFP
0
20
40
60
80
% прочтений, содержащих редактирование C>T

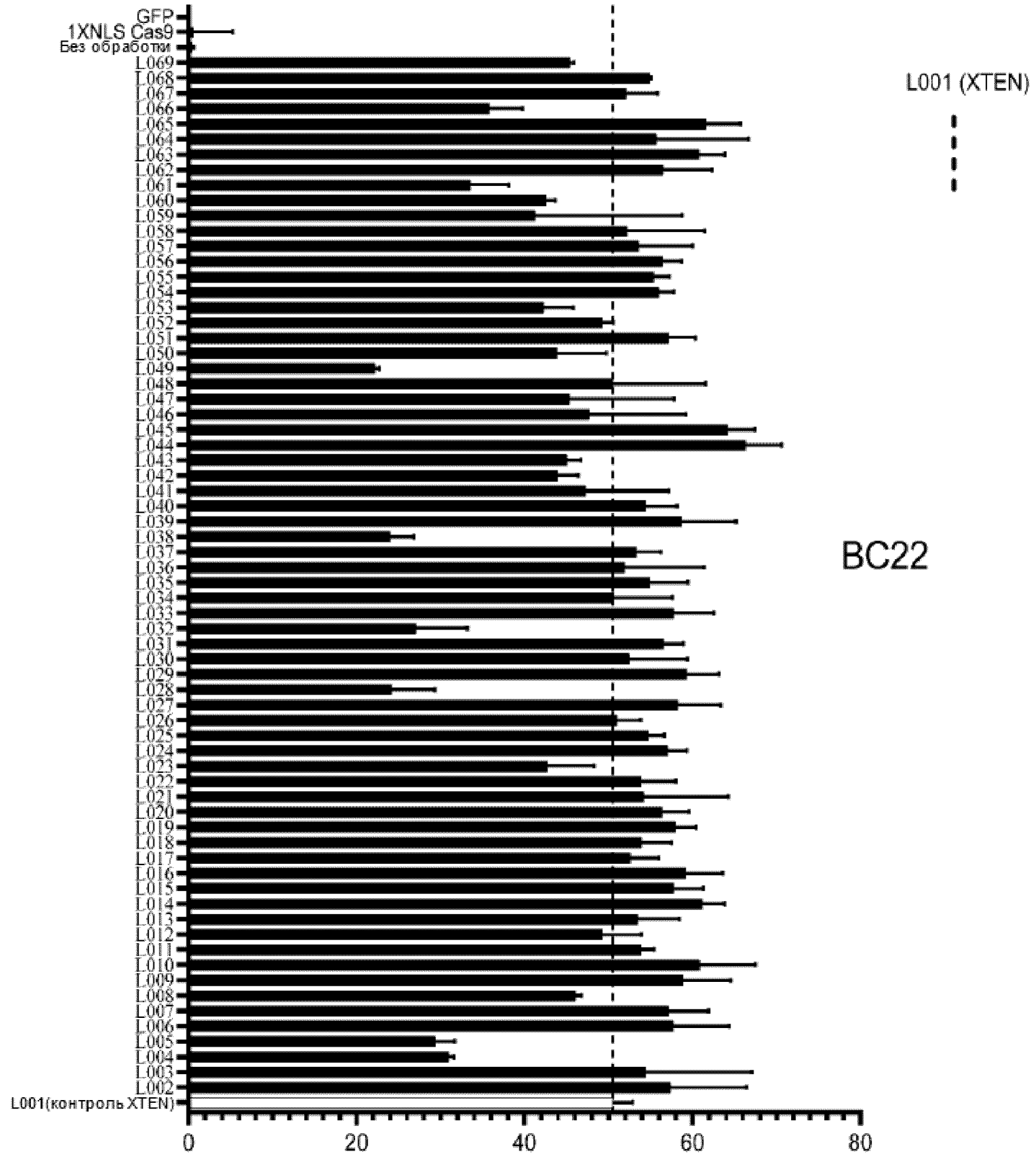
Фиг. 39


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC27
0
5
10
15
20
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

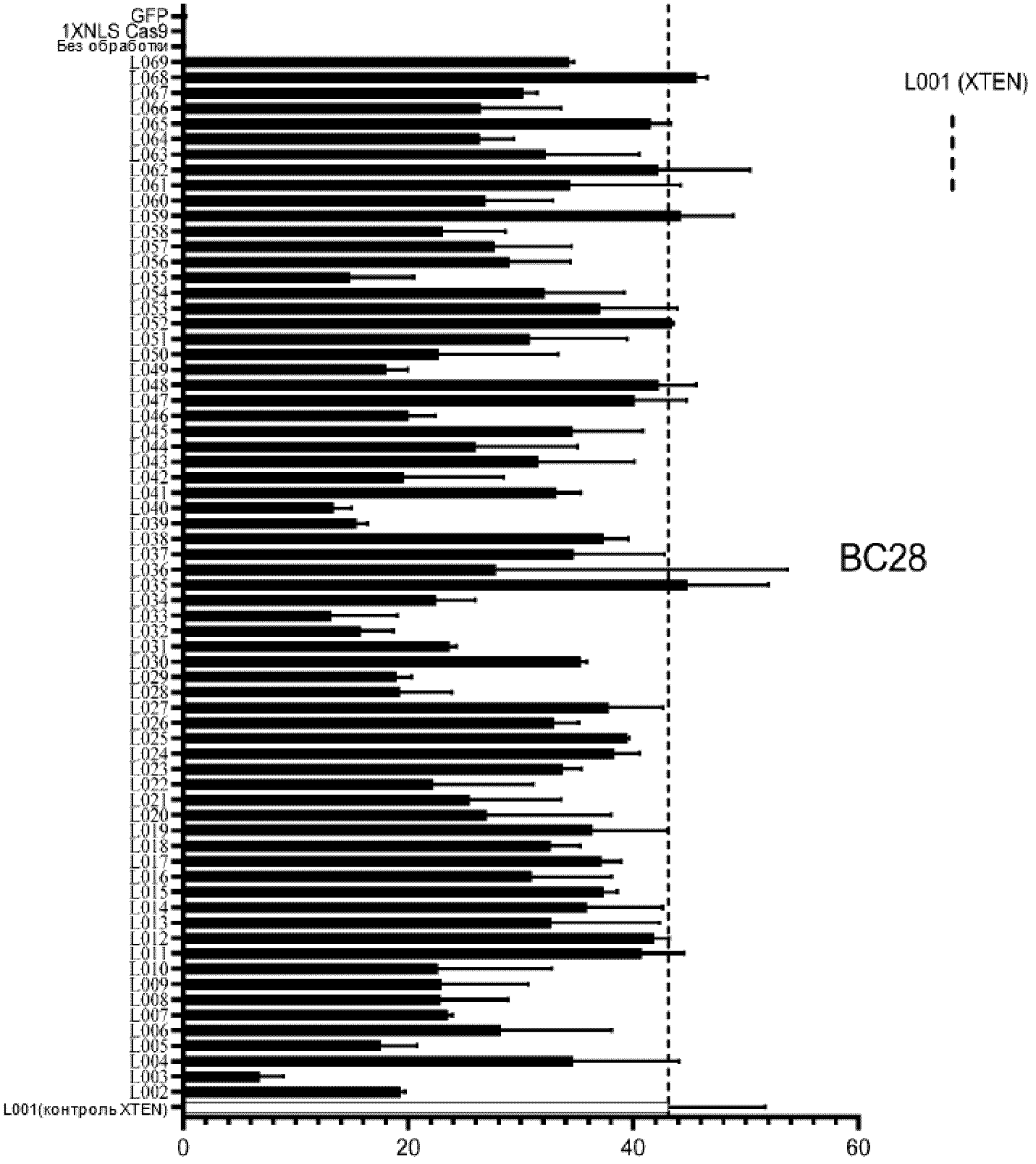
Фиг. 40A


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
0
1
2
3
4
5
L001 (XTEN)
BC18
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

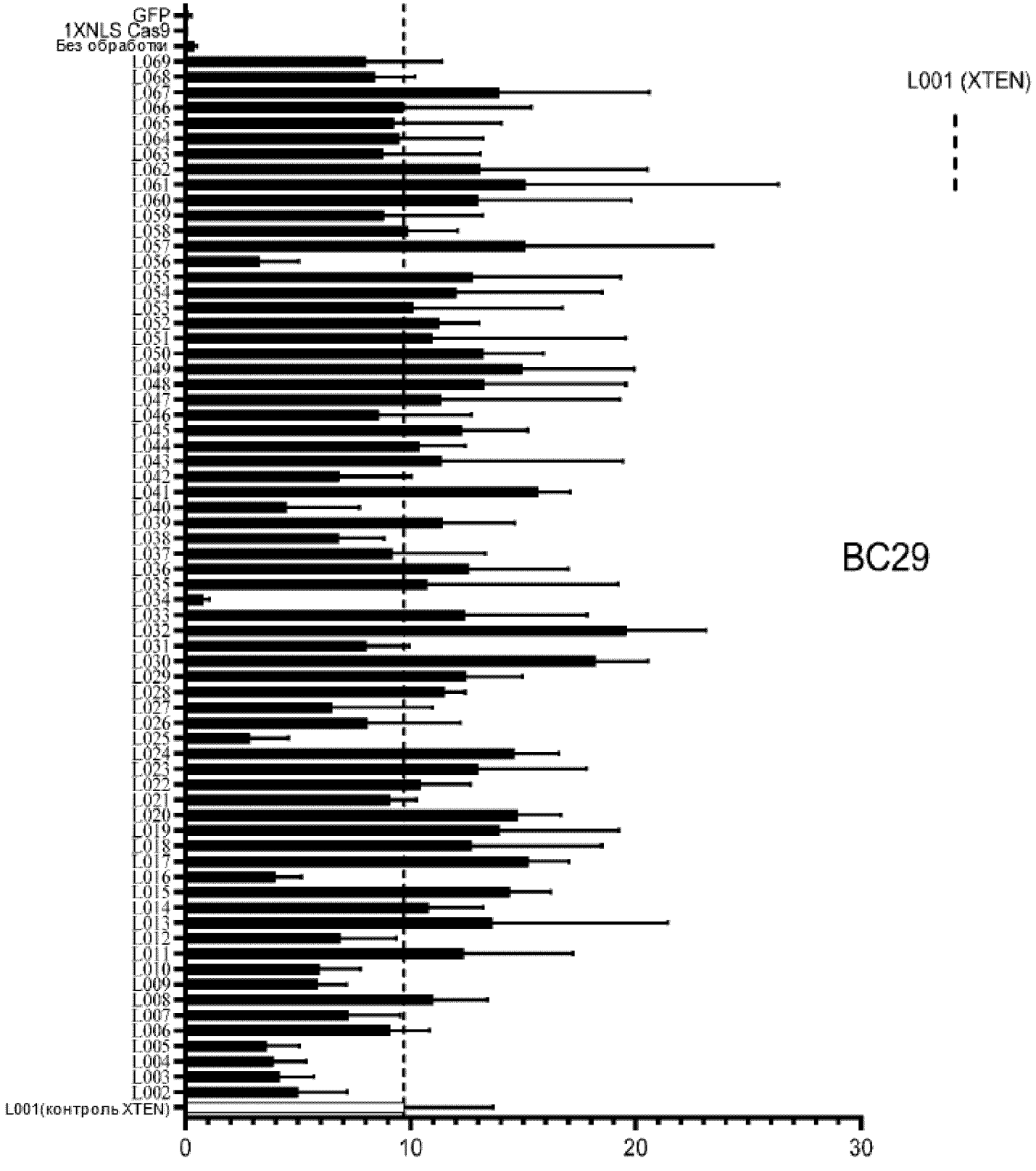
Фиг. 40B


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC22
0
20
40
60
80
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

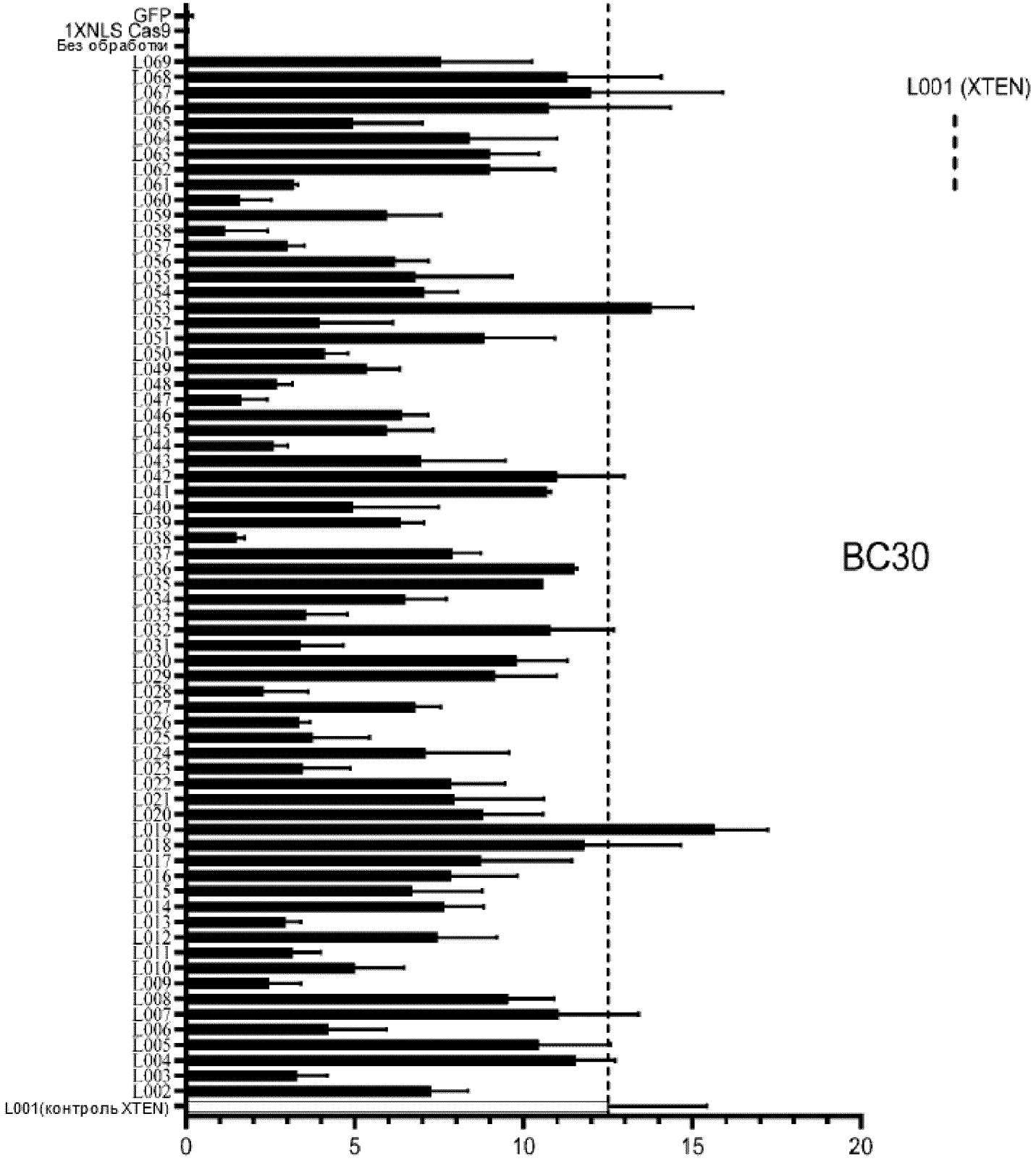
Фиг. 40C


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC28
0
20
40
60
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

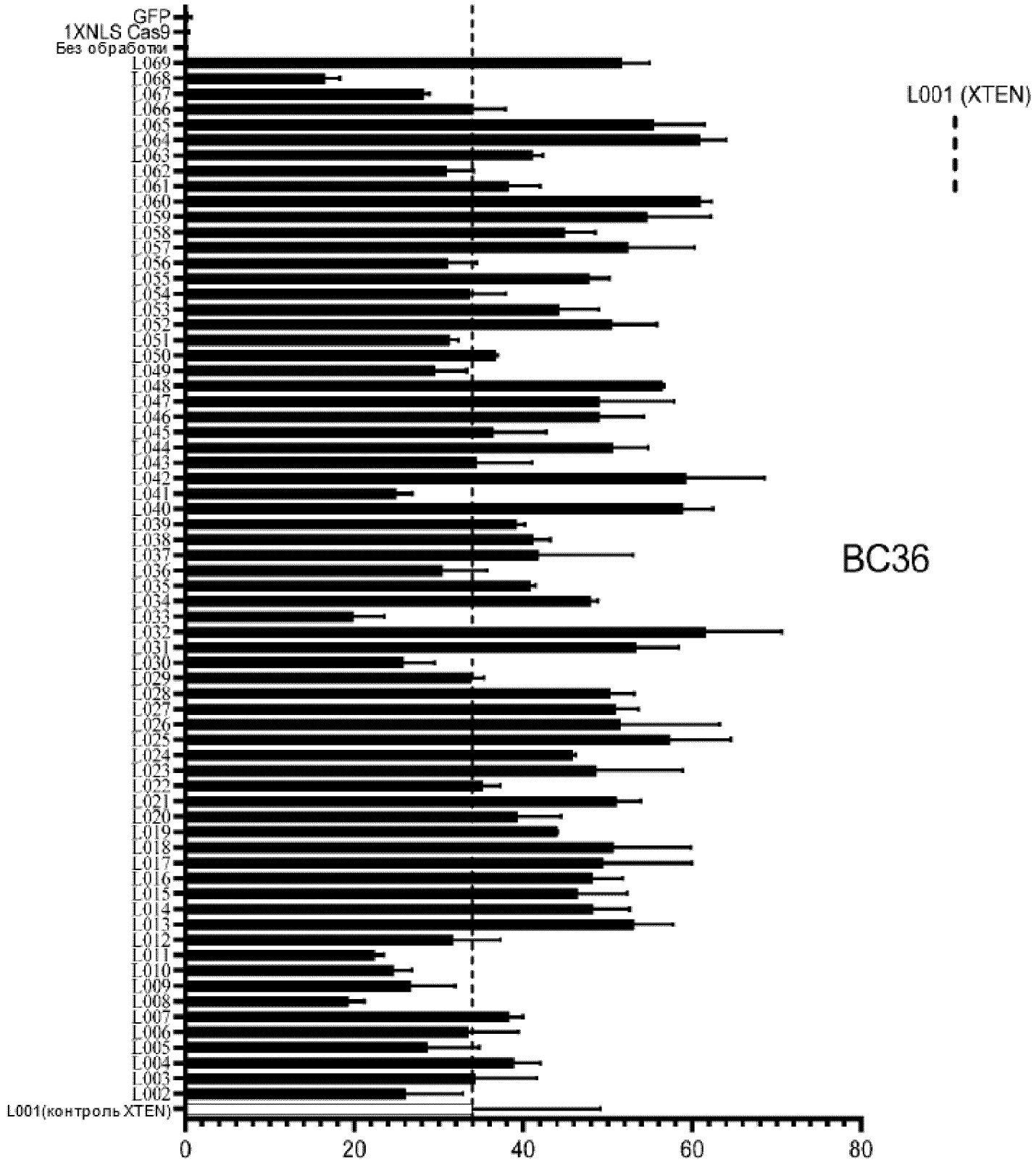
Фиг. 40D


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC29
0
10
20
30
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

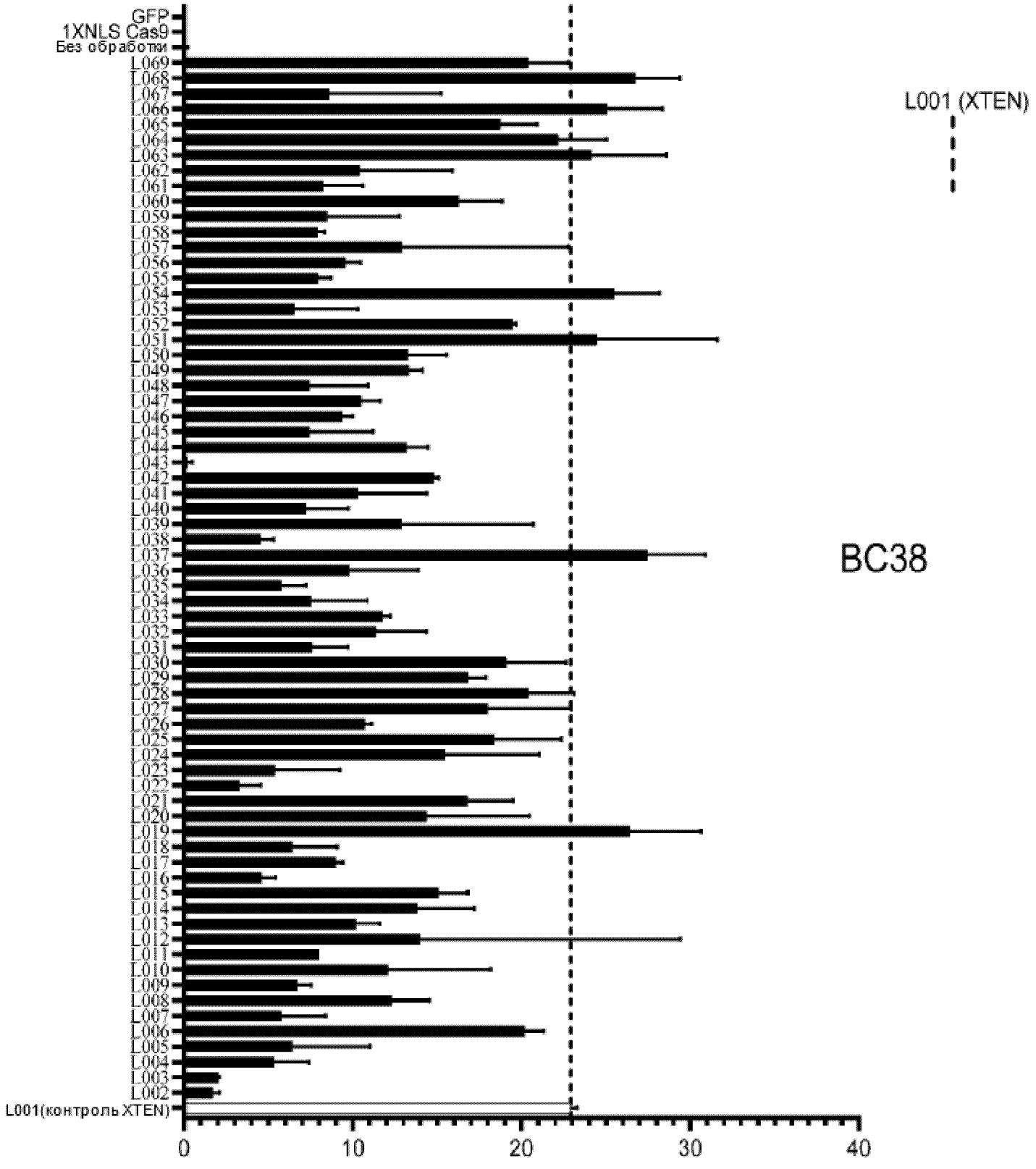
Фиг. 40E


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
0
5
10
15
20
L001 (XTEN)
BC30
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

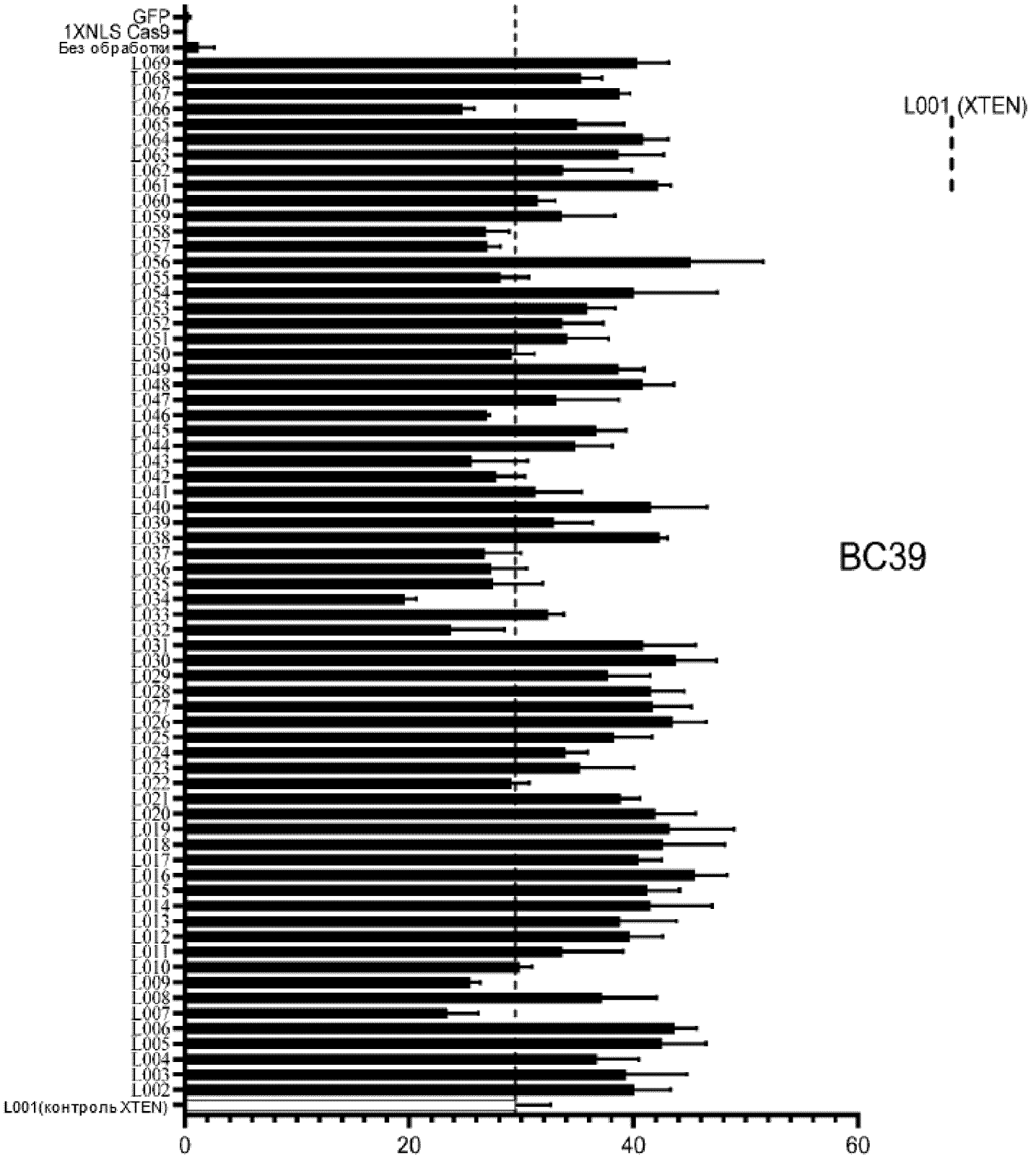
Фиг. 40F


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC36
0
20
40
60
80
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

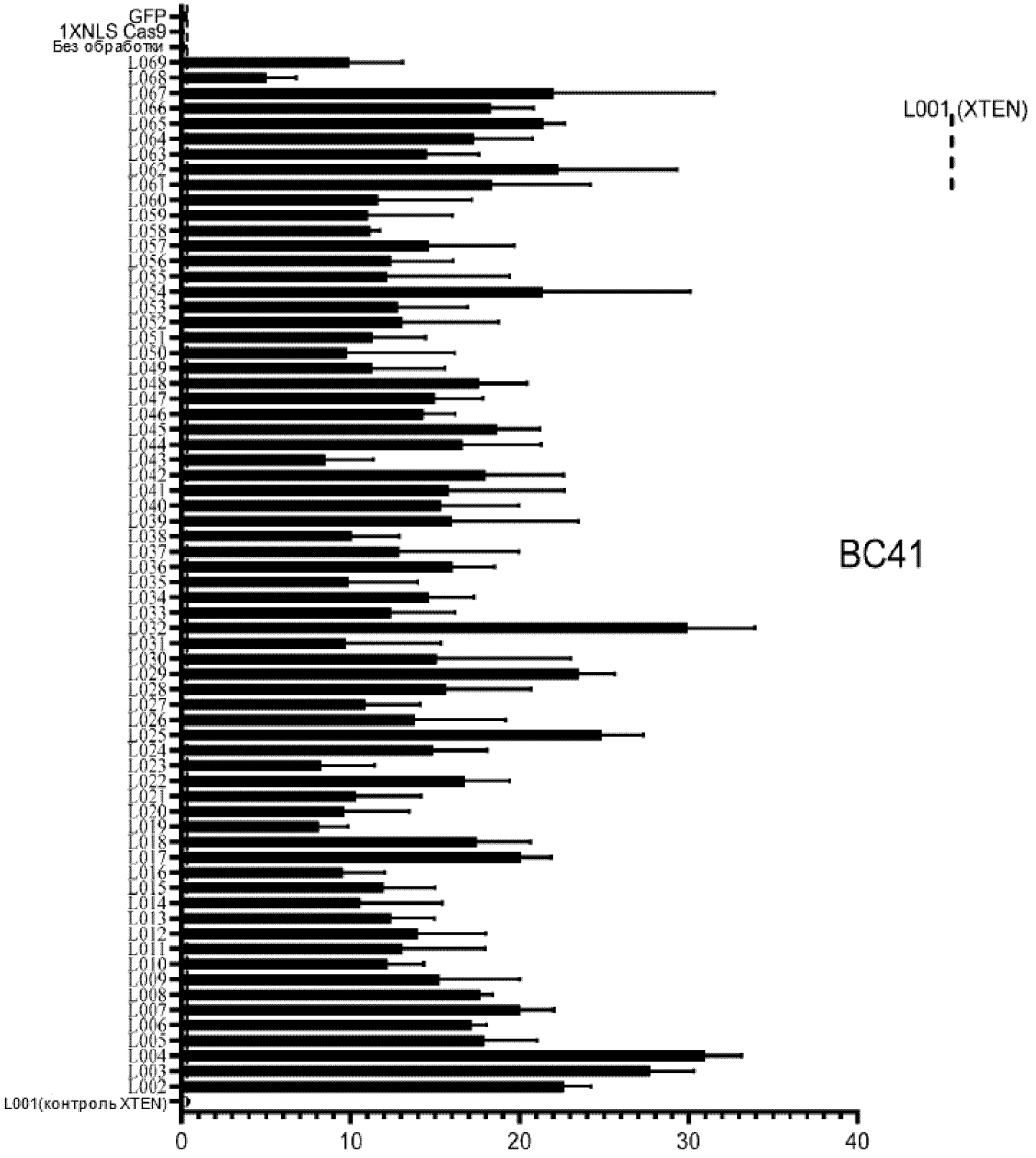
Фиг. 40G


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC38
0
10
20
30
40
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

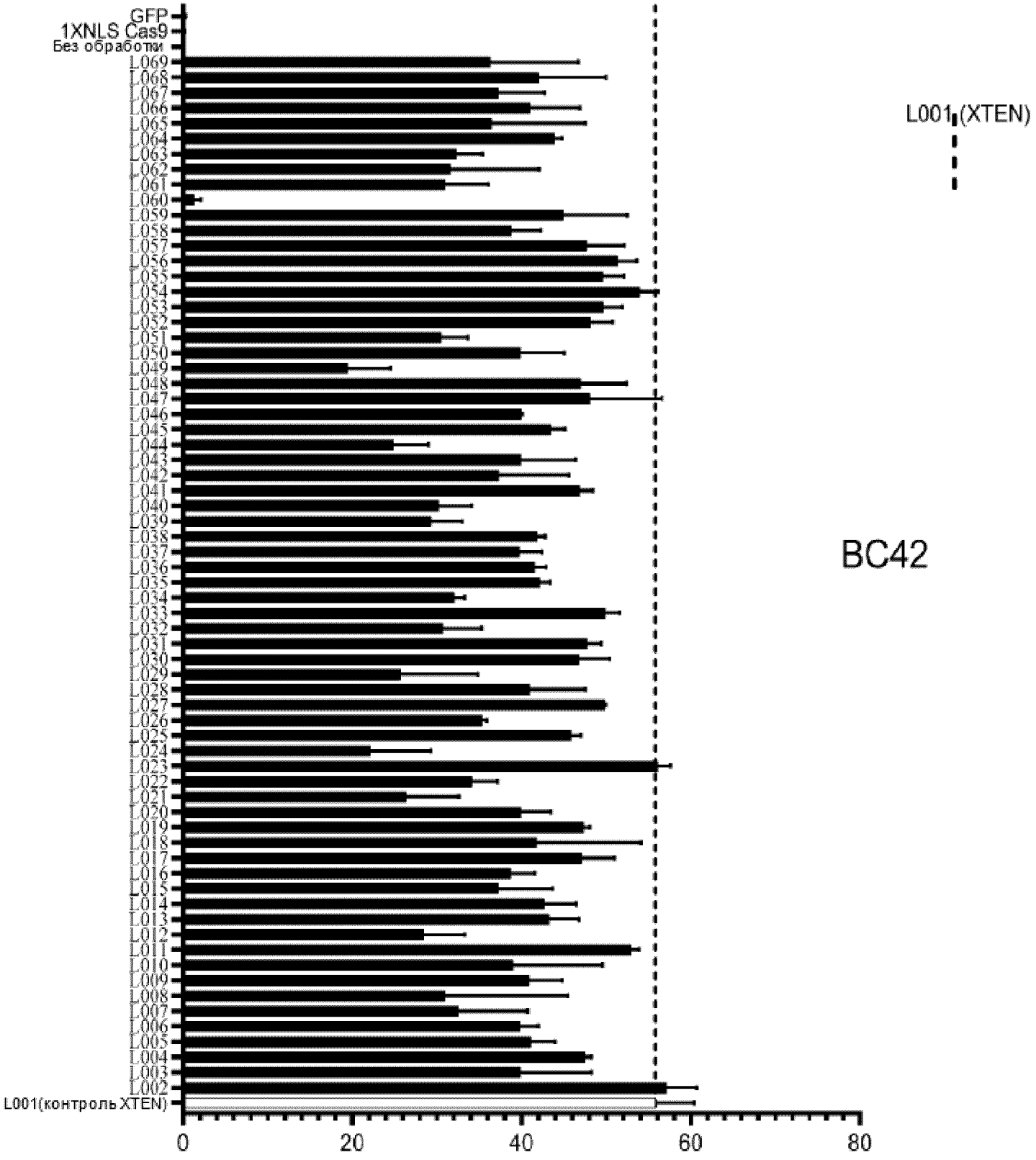
Фиг. 40H


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC39
0
20
40
60
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

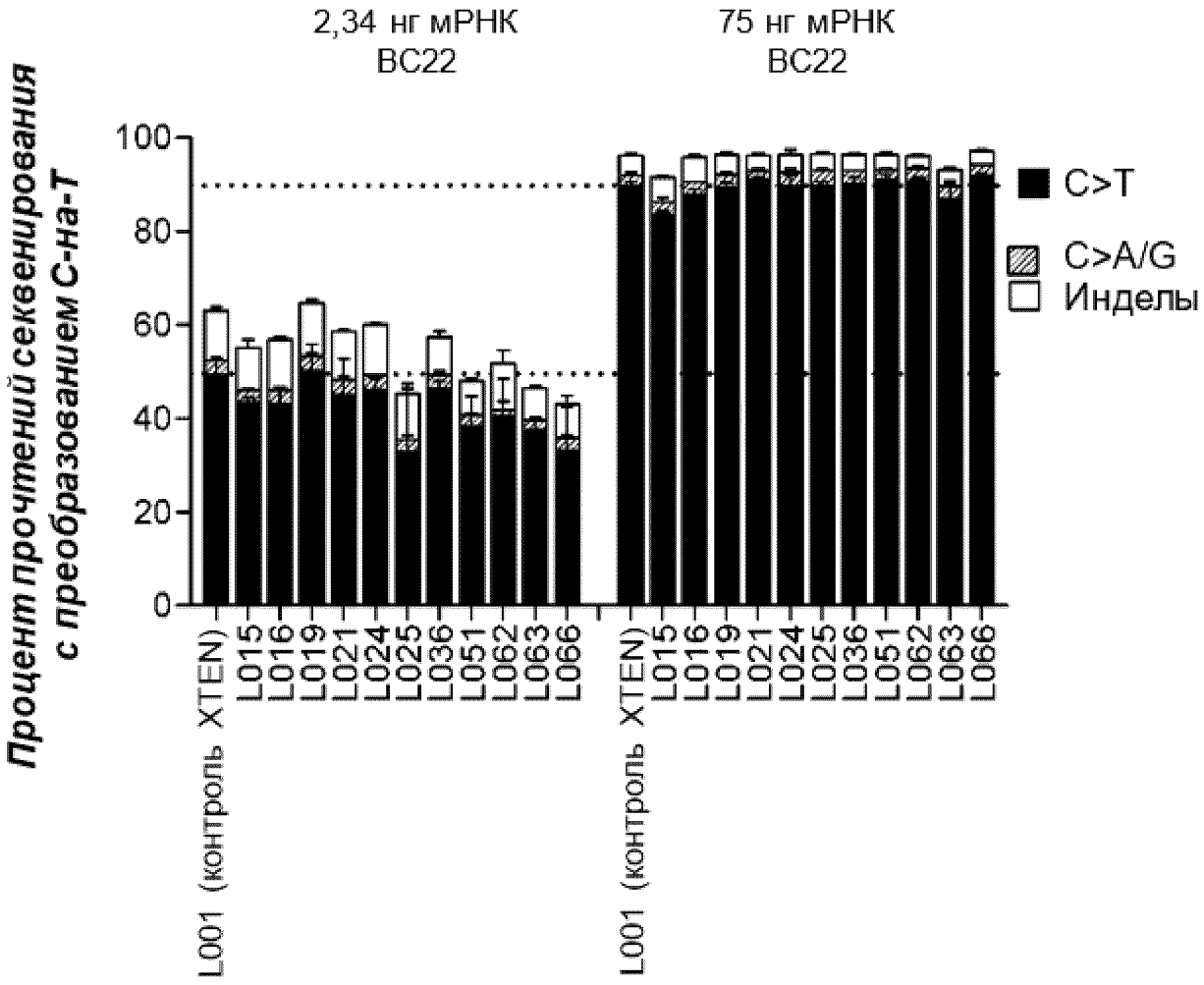
Фиг. 40I


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
L001 (XTEN)
BC41
0
10
20
30
40
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

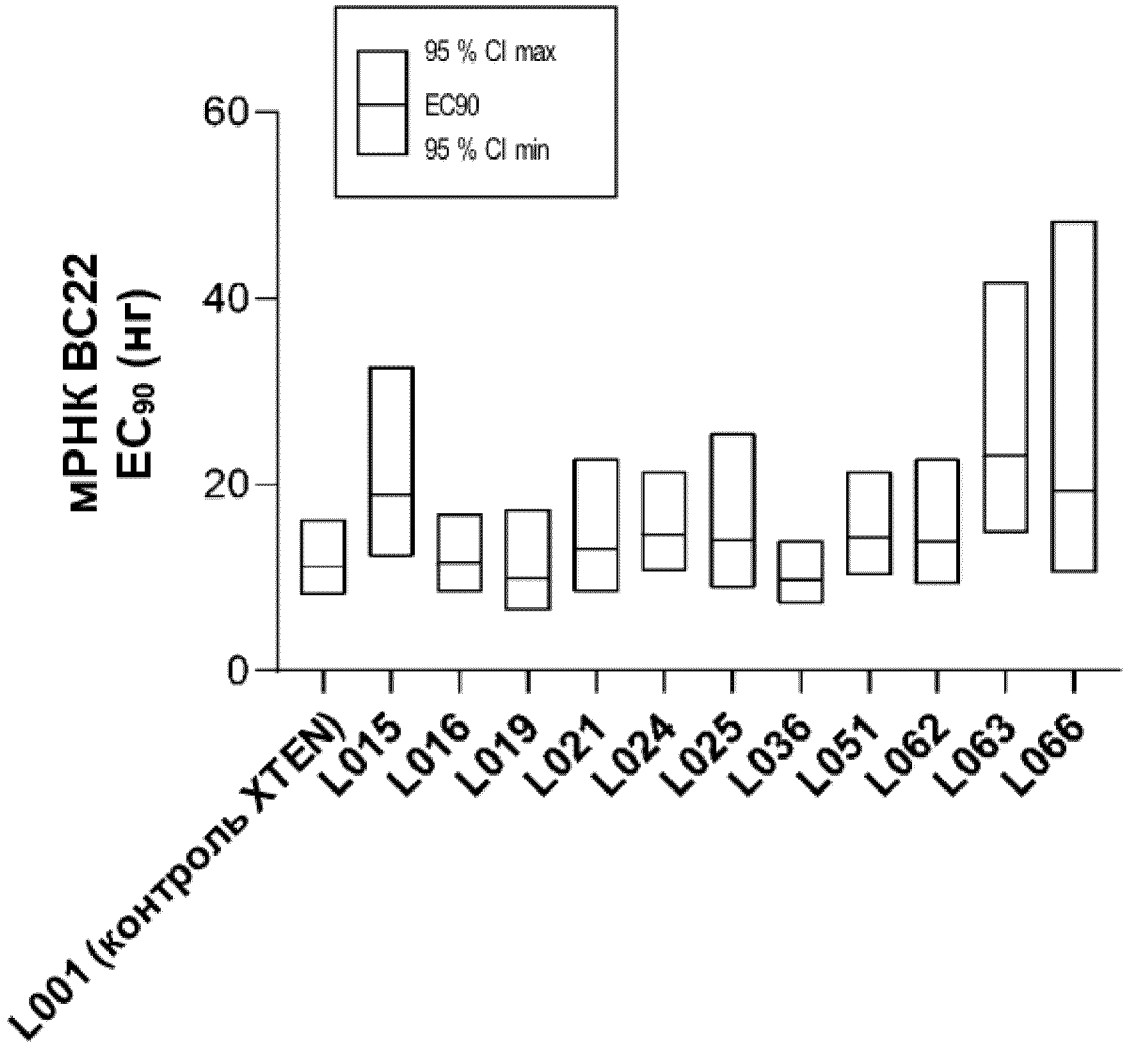
Фиг. 40J


GFP
1XNLS Cas9
Без обработки
L069
L068
L067
L066
L065
L064
L063
L062
L061
L060
L059
L058
L057
L056
L055
L054
L053
L052
L051
L050
L049
L048
L047
L046
L045
L044
L043
L042
L041
L040
L039
L038
L037
L036
L035
L034
L033
L032
L031
L030
L029
L028
L027
L026
L025
L024
L023
L022
L021
L020
L019
L018
L017
L016
L015
L014
L013
L012
L011
L010
L009
L008
L007
L006
L005
L004
L003
L002
L001(контроль XTEN)
0
20
40
60
80
L001 (XTEN)
BC42
% от общего числа прочтений, содержащих по меньшей мере 1 преобразование цитозина в тимидин (n=3)

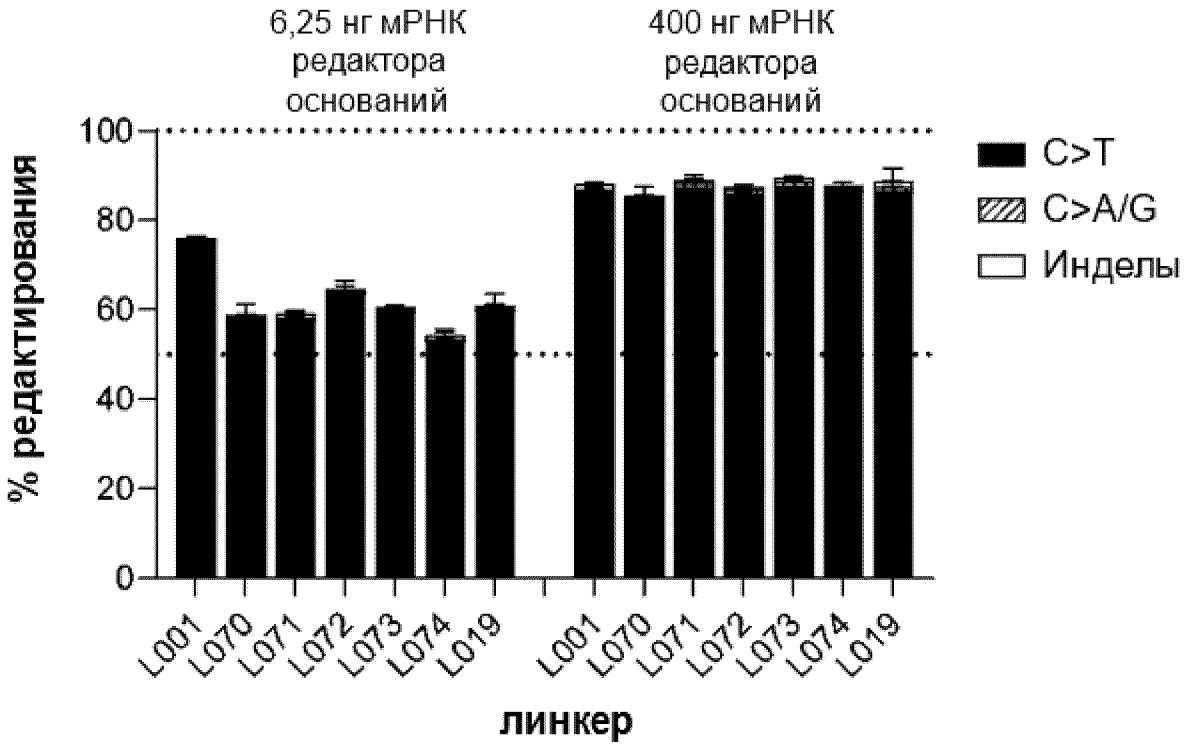
Фиг. 40K


2,34 нг мРНК
BC22
75 нг мРНК
BC22
Процент прочтений секвенирования с преобразованием C-на-T
100
80
60
40
20
0
C>T
C>A/G
Инделы
L001 (контроль XTEN)
L015
L016
L019
L021
L024
L025
L036
L051
L062
L063
L066
L001 (контроль XTEN)
L015
L016
L019
L021
L024
L025
L036
L051
L062
L063
L066
мРНК BC22

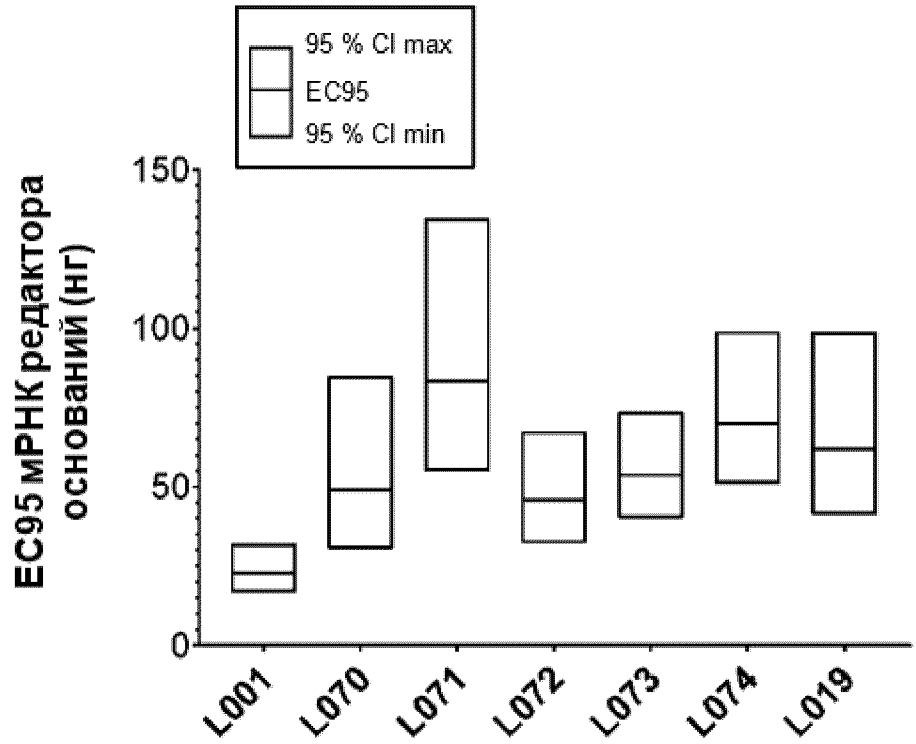
Фиг. 41


95 % CI max
EC90
95 % CI min
мРНК BC22
EC90 (нг)
60
40
20
0
L001 (контроль XTEN)
L015
L016
L019
L021
L024
L025
L036
L051
L062
L063
L066

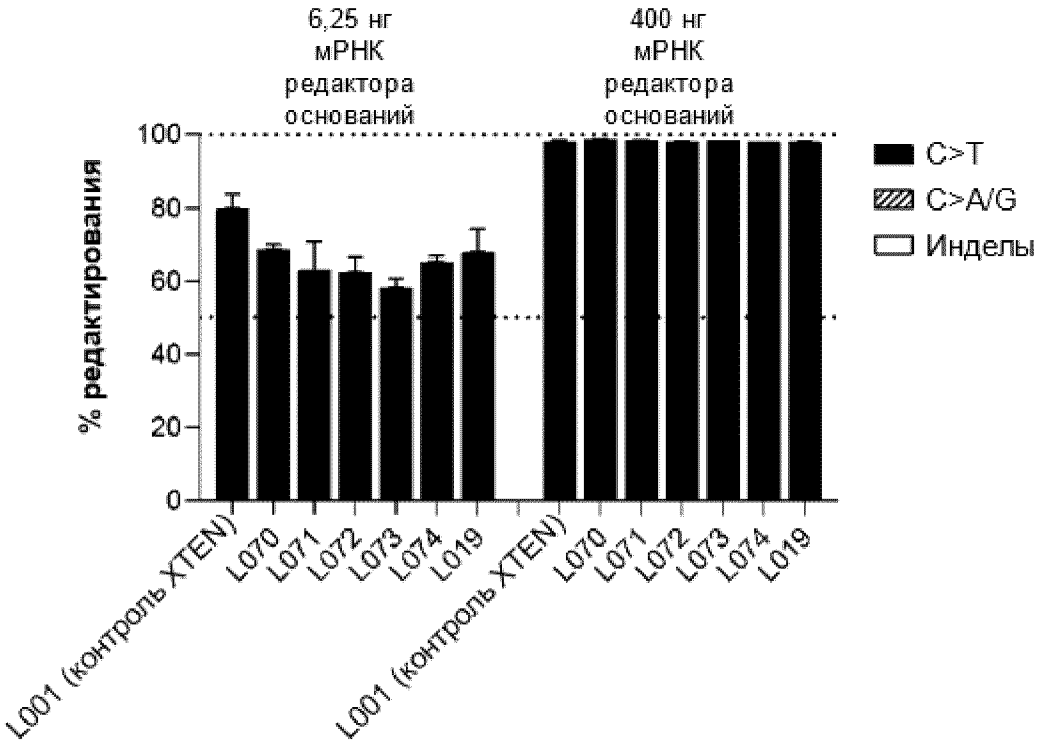
Фиг. 42


6,25 нг мРНК редактора оснований
400 нг мРНК редактора оснований
% редактирования
100
80
60
40
20
0
C>T
C>A/G
Инделы
L001
L070
L071
L072
L073
L074
L019
линкер

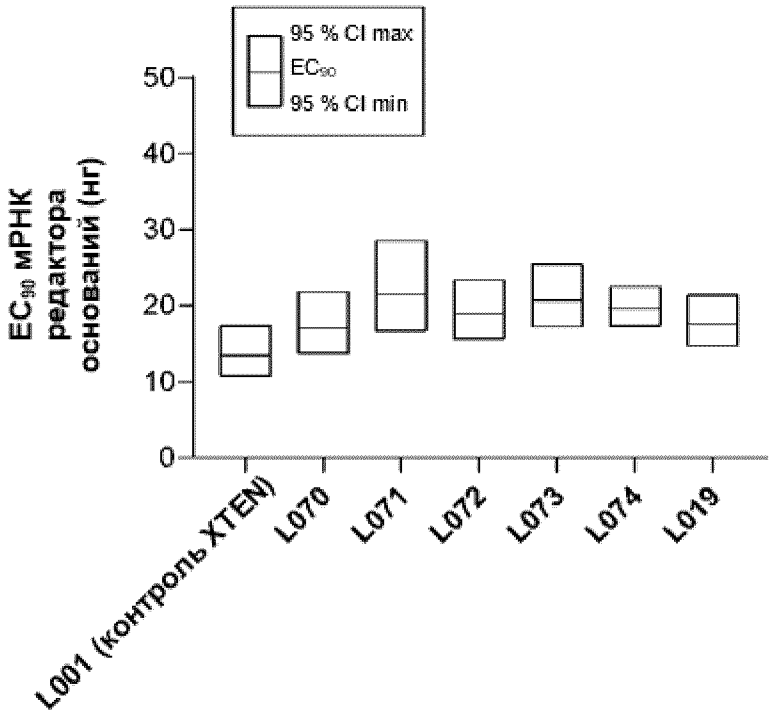
Фиг. 43


95 % CI max
EC95
95 % CI min
EC95 мРНК редактора оснований (нг)
150
100
50
0
L001
L070
L071
L072
L073
L074
L019

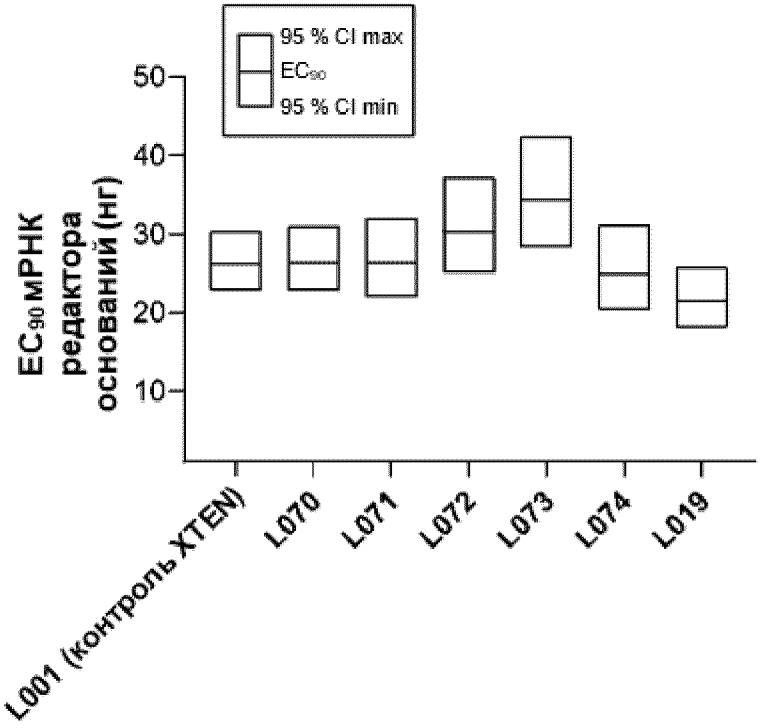
Фиг. 44


6,25 нг мРНК редактора оснований
400 нг мРНК редактора оснований
% редактирования
100
80
60
40
20
0
C>T
C>A/G
Инделы
L001 (контроль XTEN)
L070
L071
L072
L073
L074
L019
L001 (контроль XTEN)
L070
L071
L072
L073
L074
L019

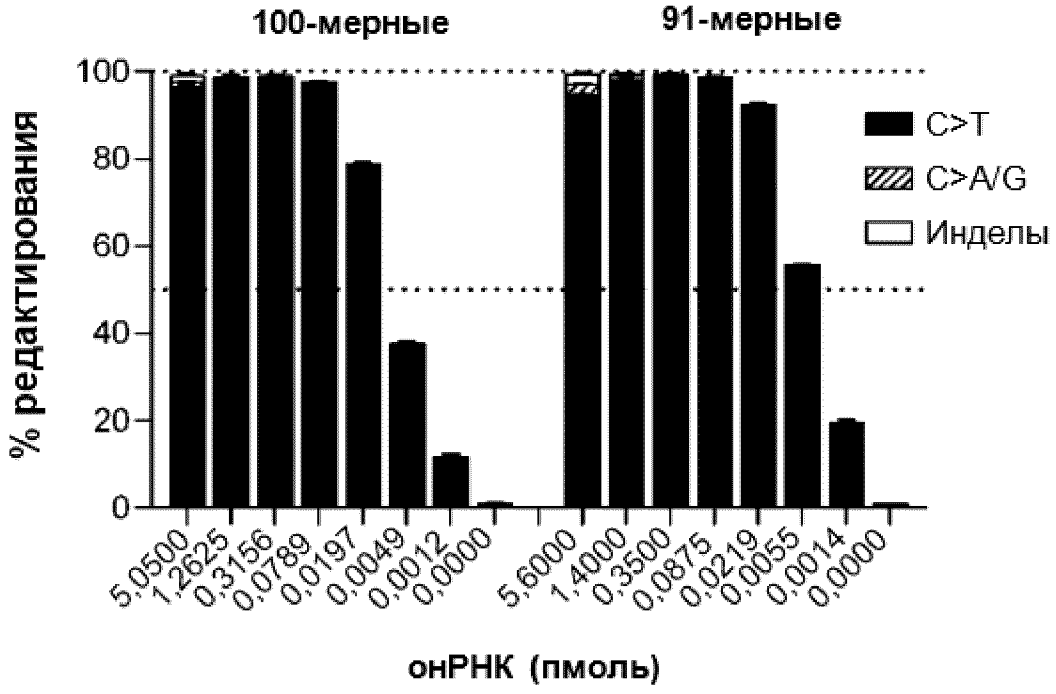
Фиг. 45


95 % CI max
EC90
95 % CI min
EC90 мРНК редактора оснований (нг)
50
40
30
20
10
0
L001 (контроль XTEN)
L070
L071
L072
L073
L074
L019

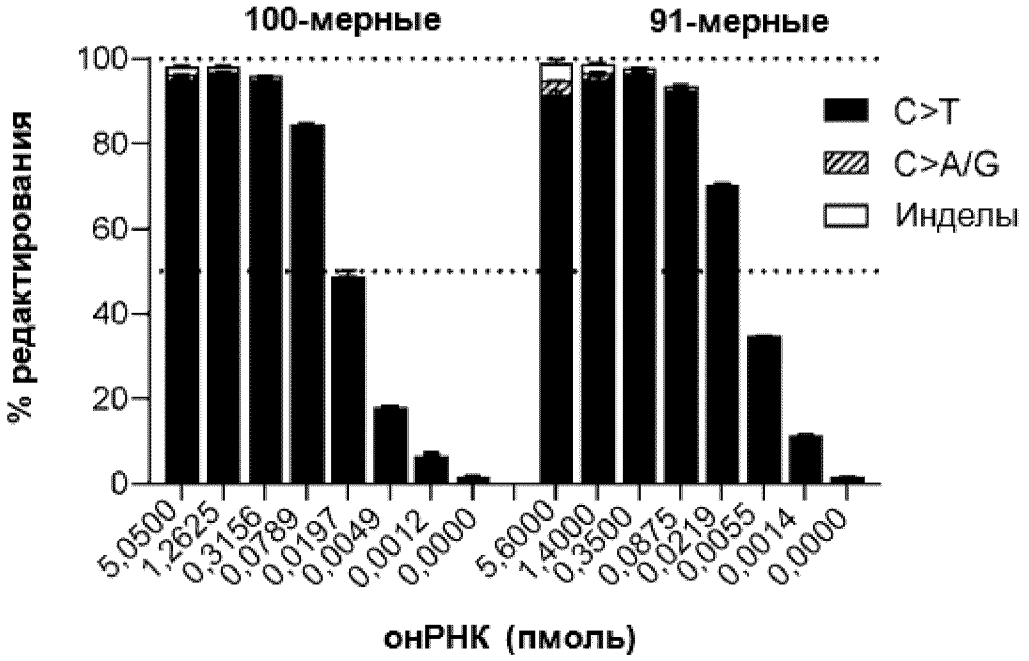
Фиг. 46


95 % CI max
EC90
95 % CI min
50
40
30
20
10
EC90 мРНК редактора оснований (нг)
L001 (контроль XTEN)
L070
L071
L072
L073
L074
L019

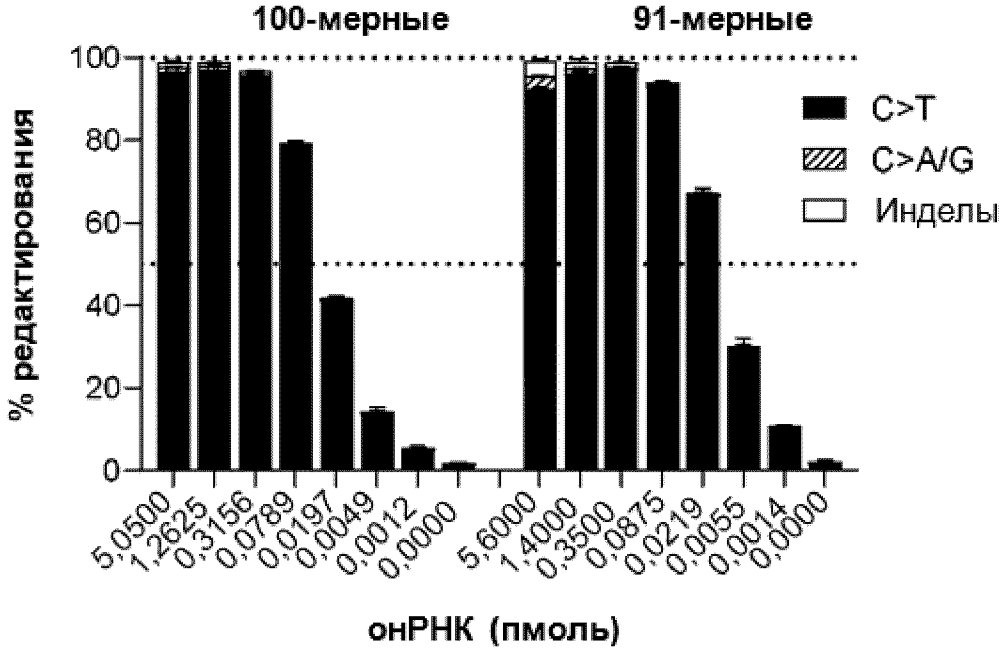
Фиг. 47


100-мерные
91-мерные
100
80
60
40
20
0
% редактирования
C>T
C>A/G
Инделы
5,0500
1,2625
0,3156
0,0789
0,0197
0,0049
0,0012
0,0000
5,6000
1,4000
0,3500
0,0875
0,0219
0,0055
0,0014
0,0000
онРНК (пмоль)

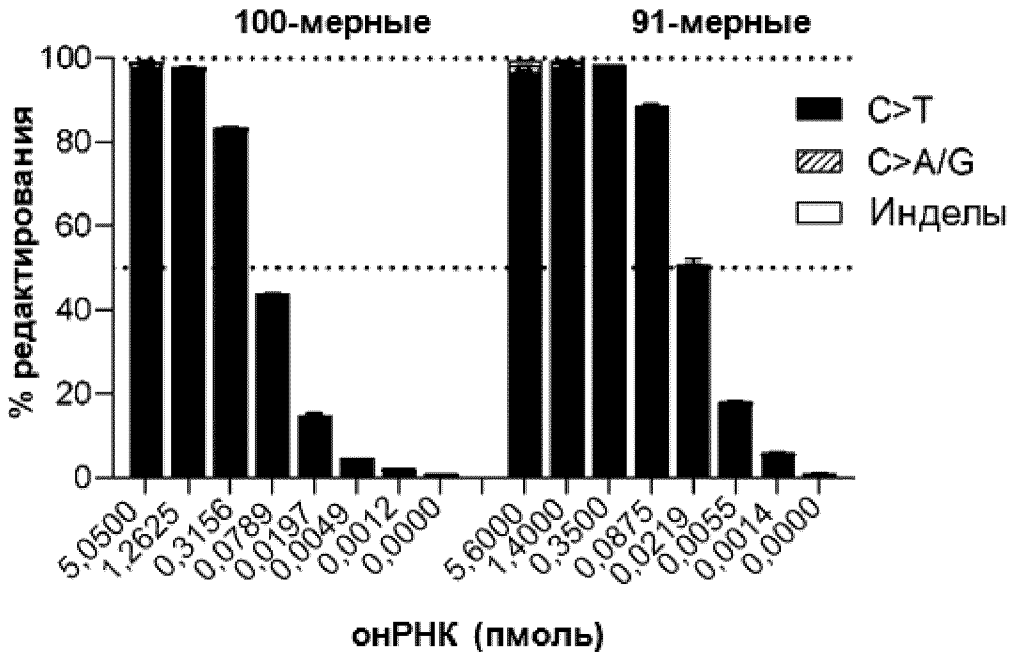
Фиг. 48



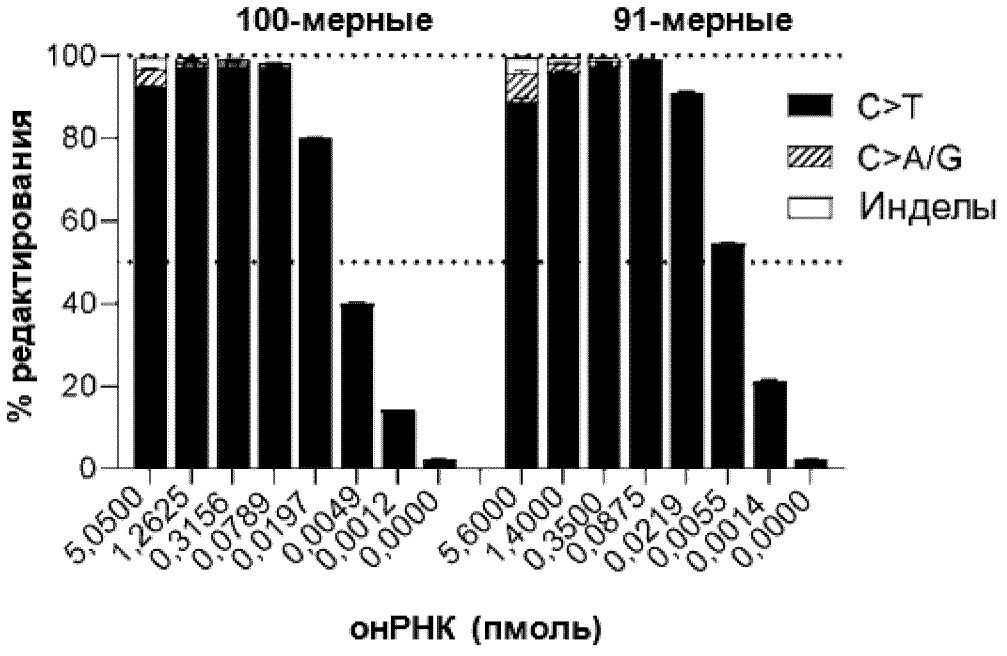
Фиг. 49A



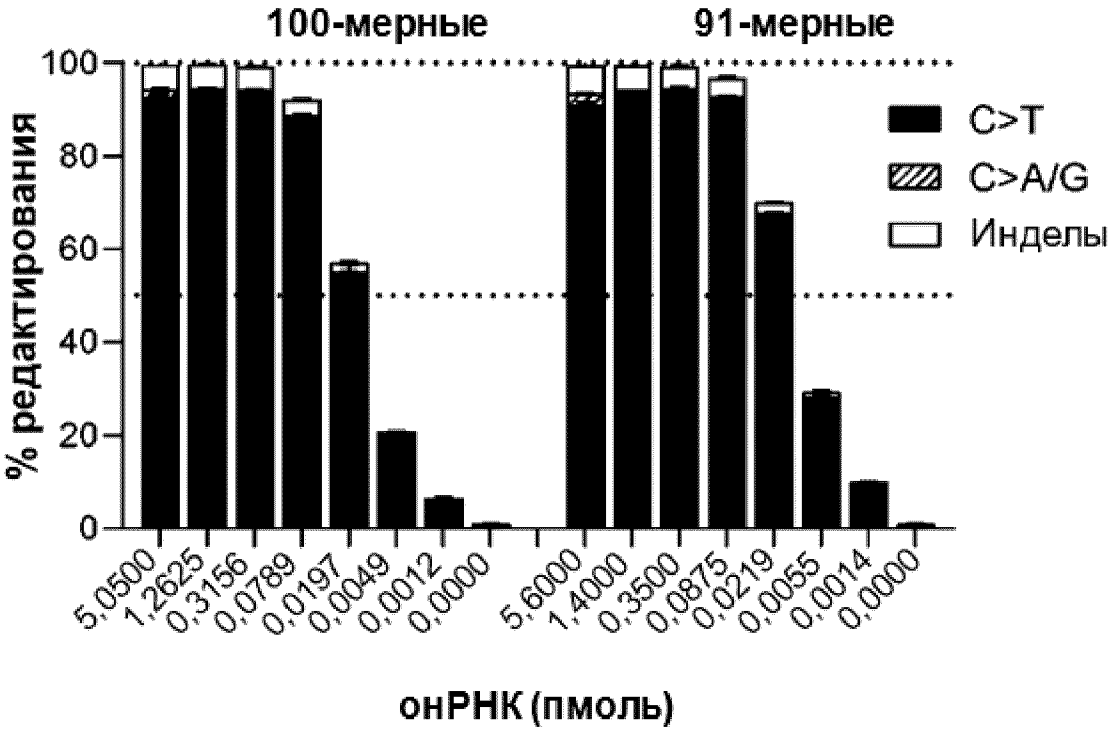
Фиг. 49B


100-мерные
91-мерные
% редактирования
100
80
60
40
20
0
C>T
C>A/G
Инделы
5,0500
1,2625
0,3156
0,0789
0,0197
0,0049
0,0012
0,0000
5,6000
1,4000
0,3500
0,0875
0,0219
0,0055
0,0014
0,0000
онРНК (пмоль)

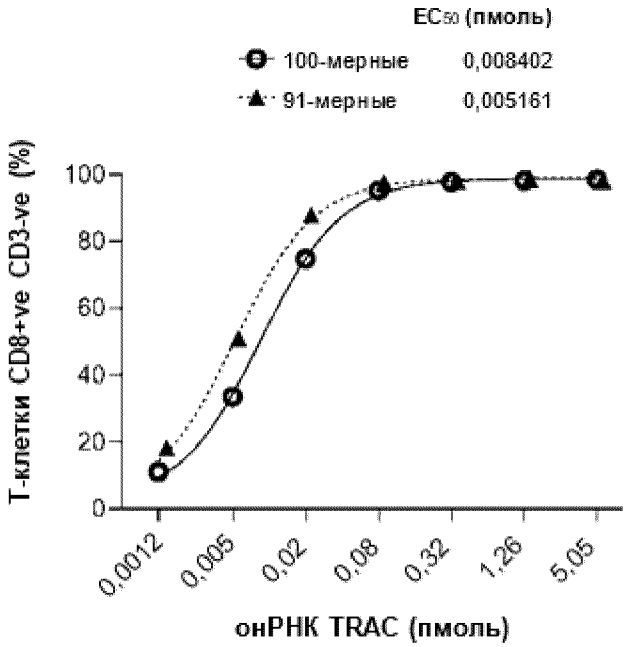
Фиг. 50


100-мерные
91-мерные
% редактирования
100
80
60
40
20
0
C>T
C>A/G
Инделы
5,0500
1,2625
0,3156
0,0789
0,0197
0,0049
0,0012
0,0000
5,6000
1,4000
0,3500
0,0875
0,0219
0,0055
0,0014
0,0000
онРНК (пмоль)

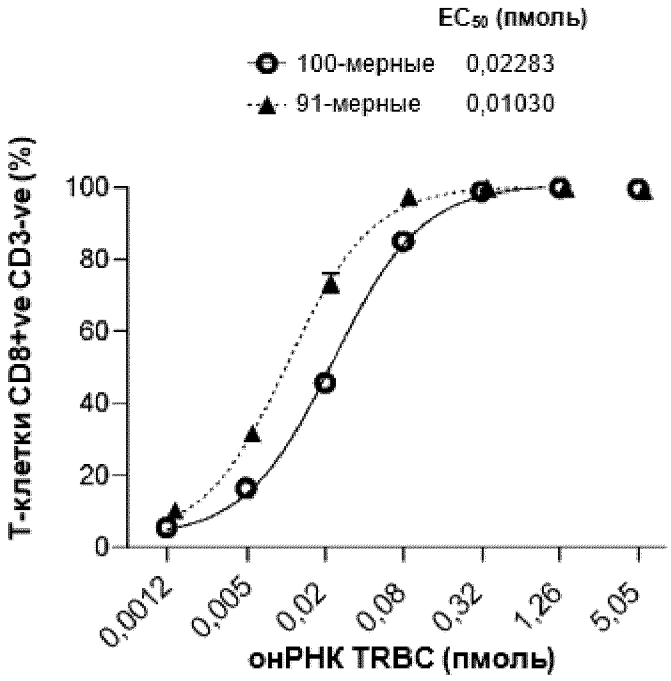
Фиг. 51


100-мерные
91-мерные
% редактирования
100
80
60
40
20
0
C>T
C>A/G
Инделы
5,0500
1,2625
0,3156
0,0789
0,0197
0,0049
0,0012
0,0000
5,6000
1,4000
0,3500
0,0875
0,0219
0,0055
0,0014
0,0000
онРНК (пмоль)

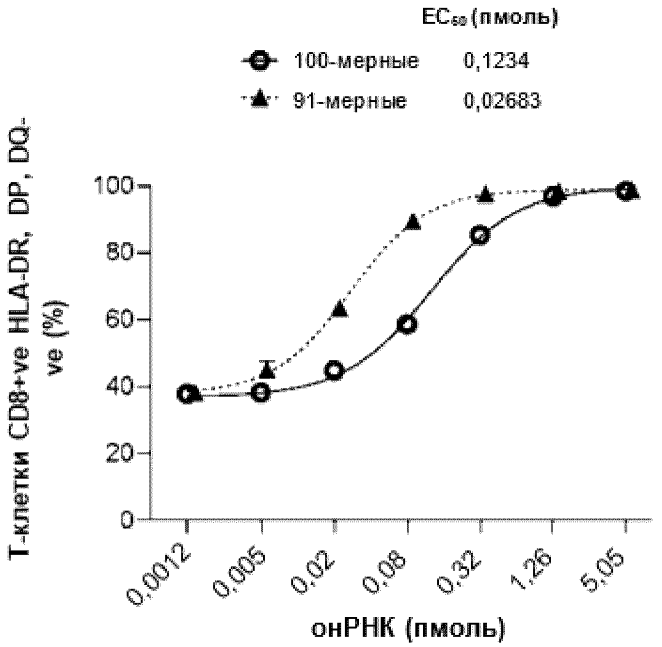
Фиг. 52



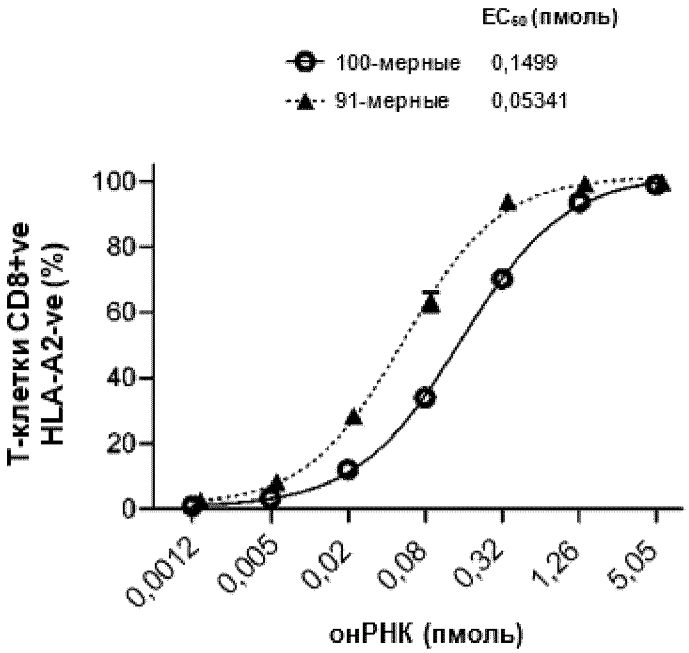
Фиг. 53A



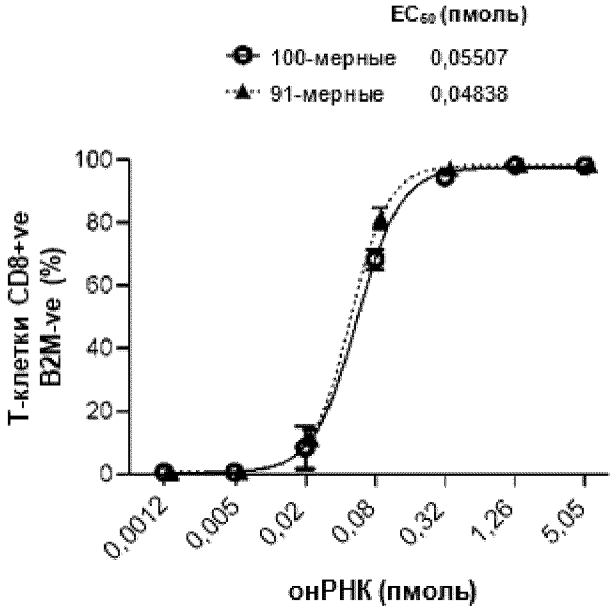
Фиг. 53B



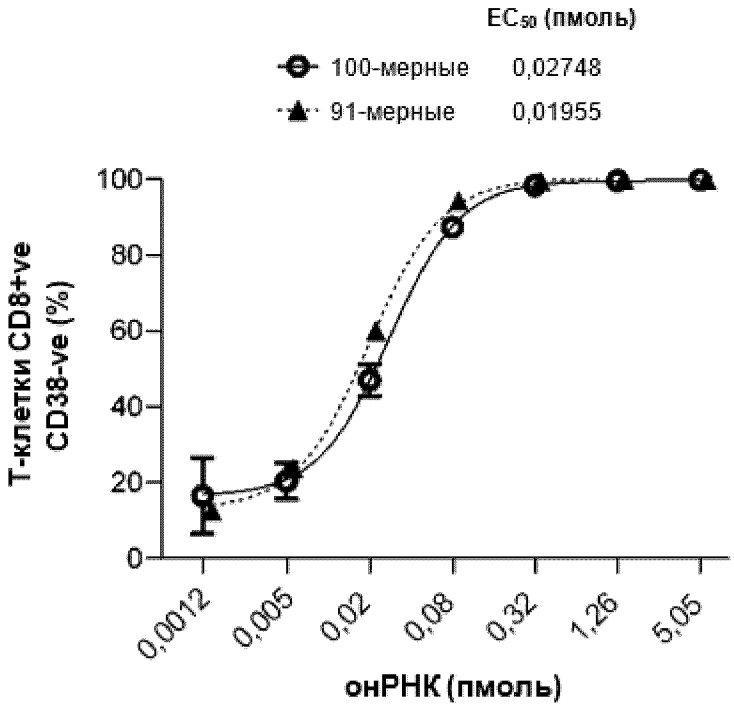
Фиг. 54A



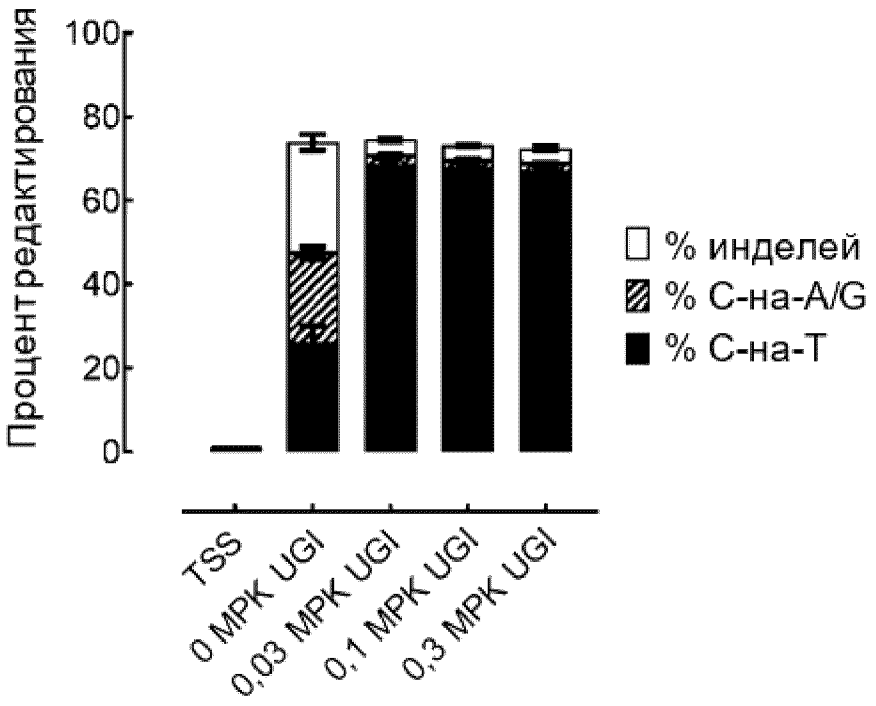
Фиг. 54B



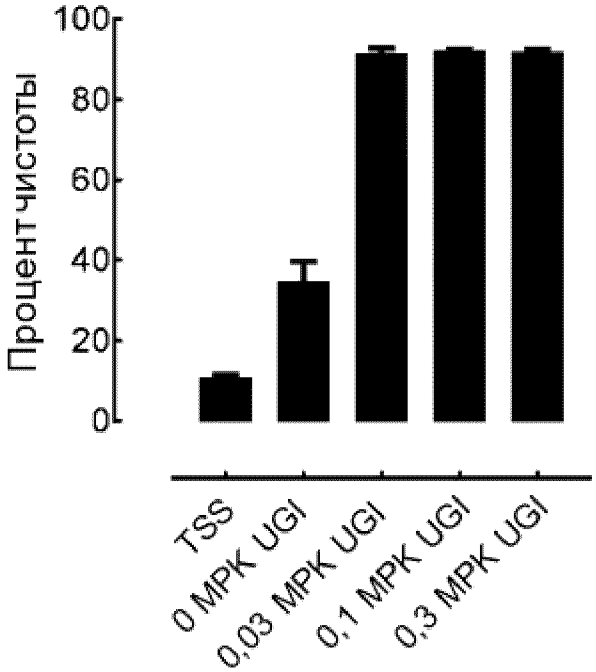
Фиг. 55A



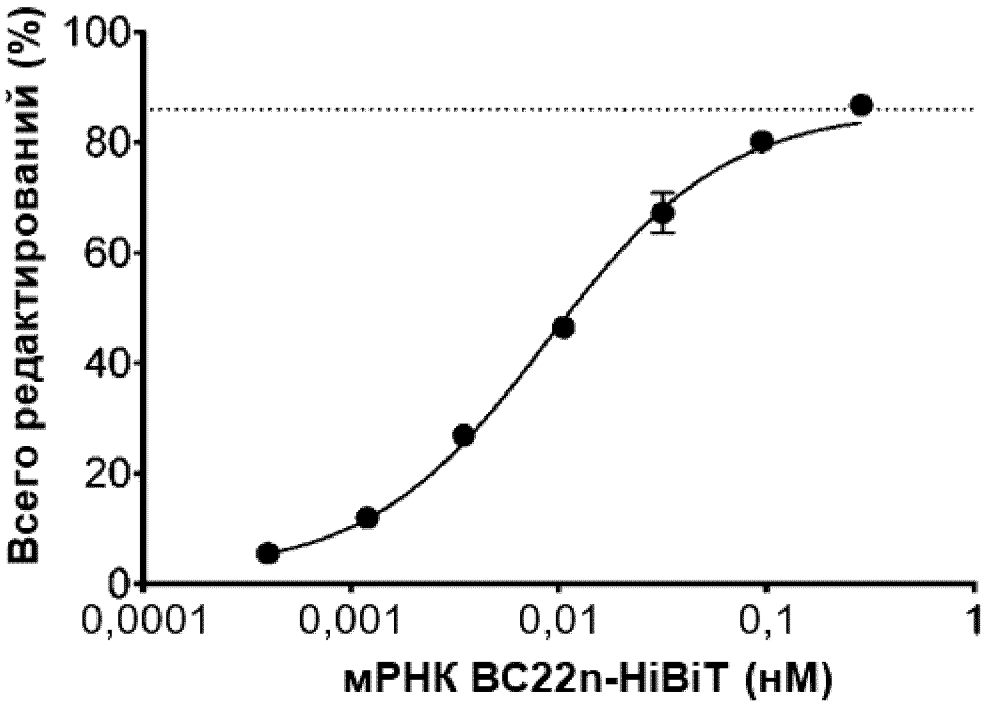
Фиг. 55B


Процент редактирования
100
80
60
40
20
0
% инделей
% C-на-A/G
% C-на-T
TSS
0 MPK UGI
0,03 MPK UGI
0,1 MPK UGI
0,3 MPK UGI

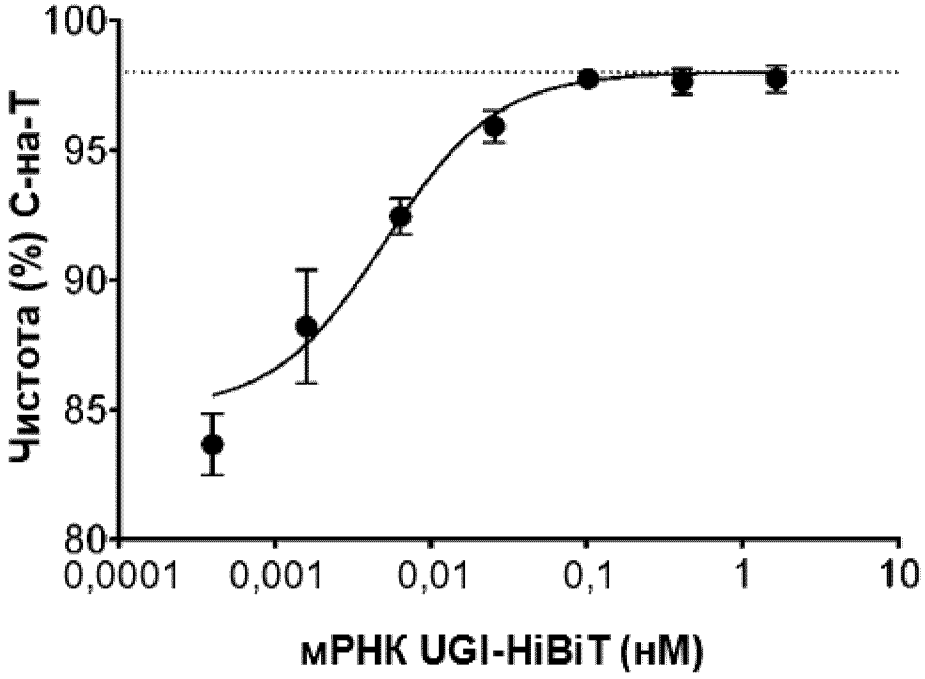
Фиг. 56


Процент чистоты
100
80
60
40
20
0
TSS
0 MPK UGI
0,03 MPK UGI
0,1 MPK UGI
0,3 MPK UGI

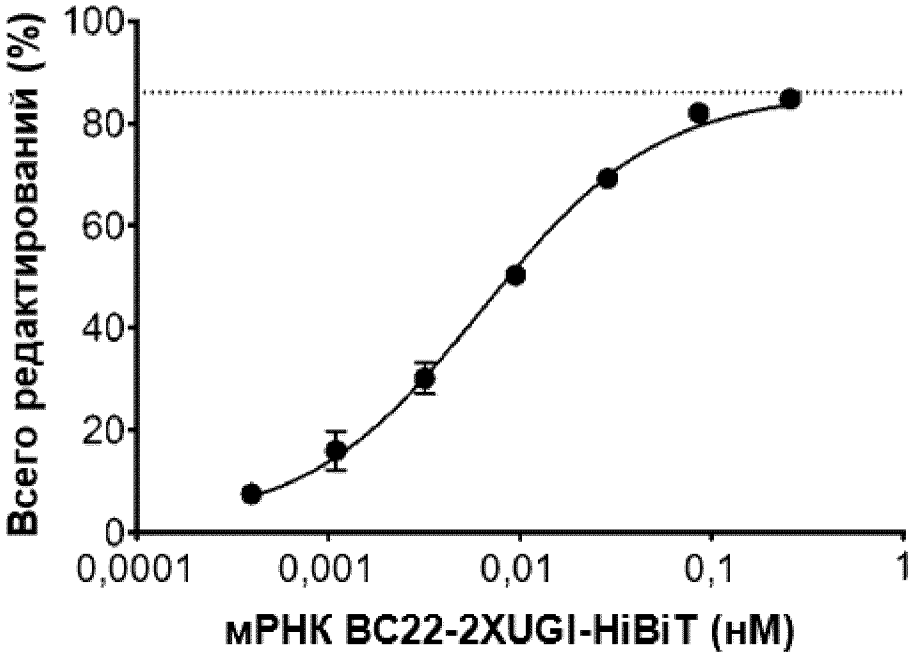
Фиг. 57



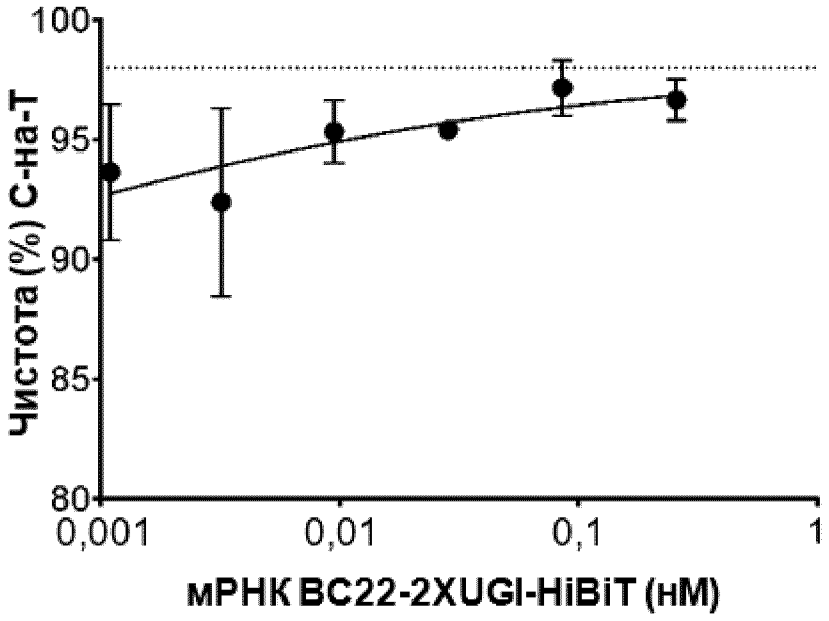
Фиг. 58A



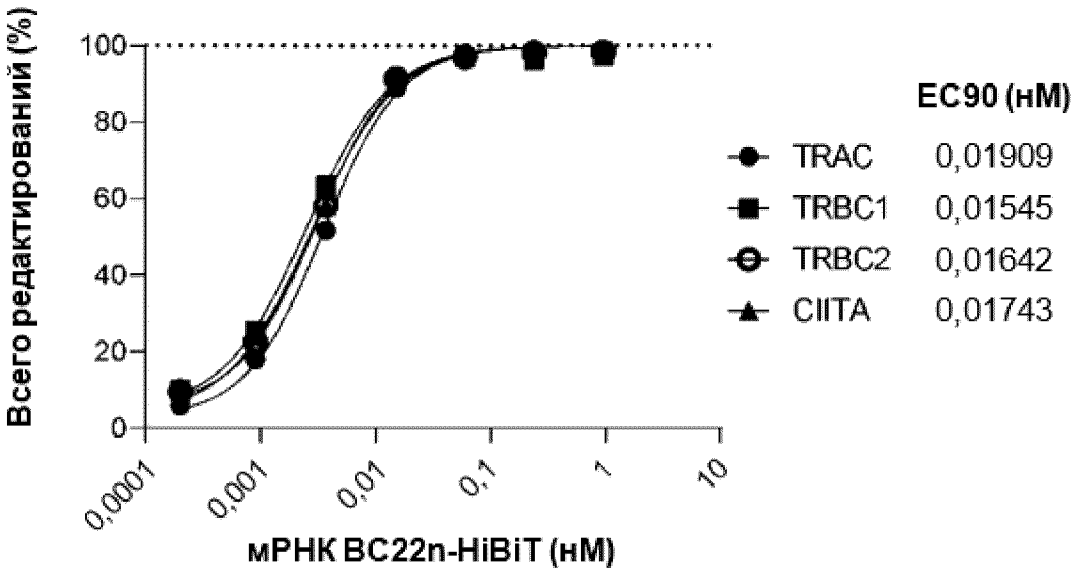
Фиг. 58B



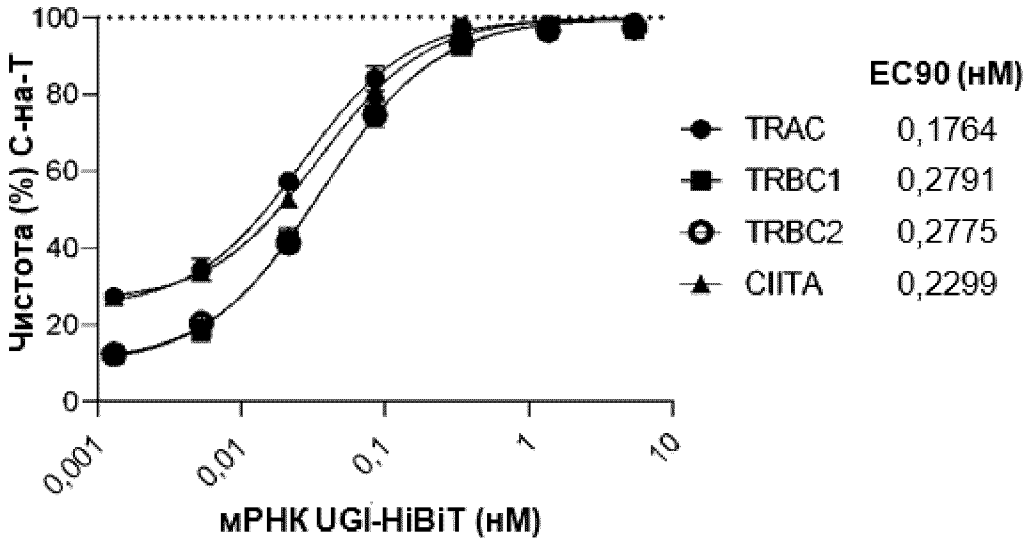
Фиг. 58C



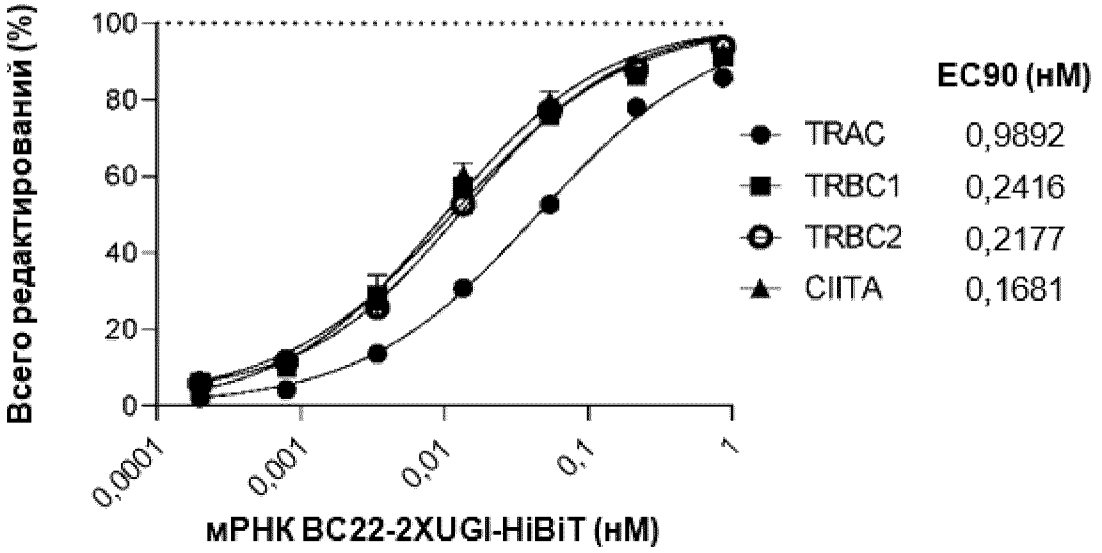
Фиг. 58D



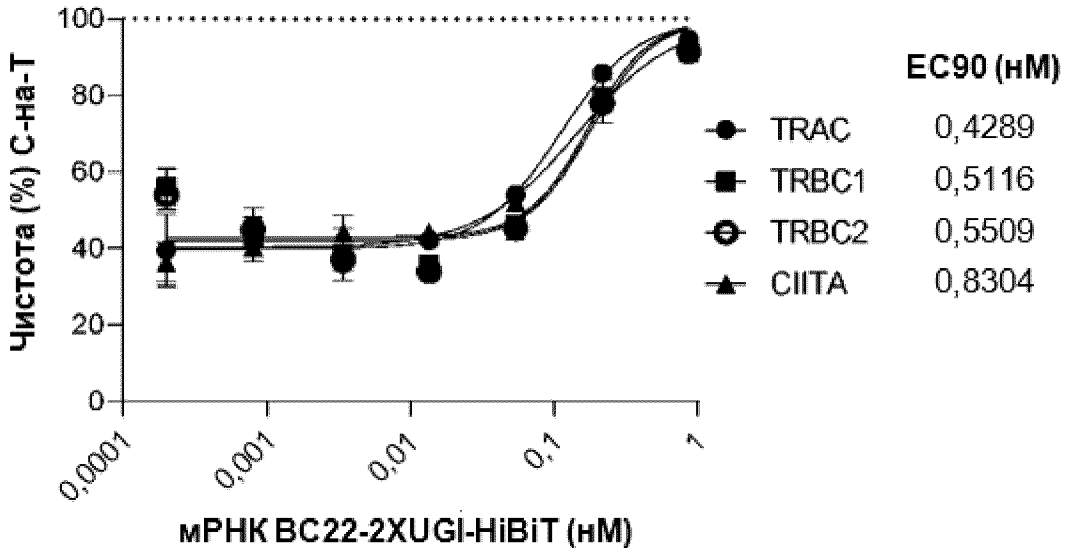
Фиг. 59A



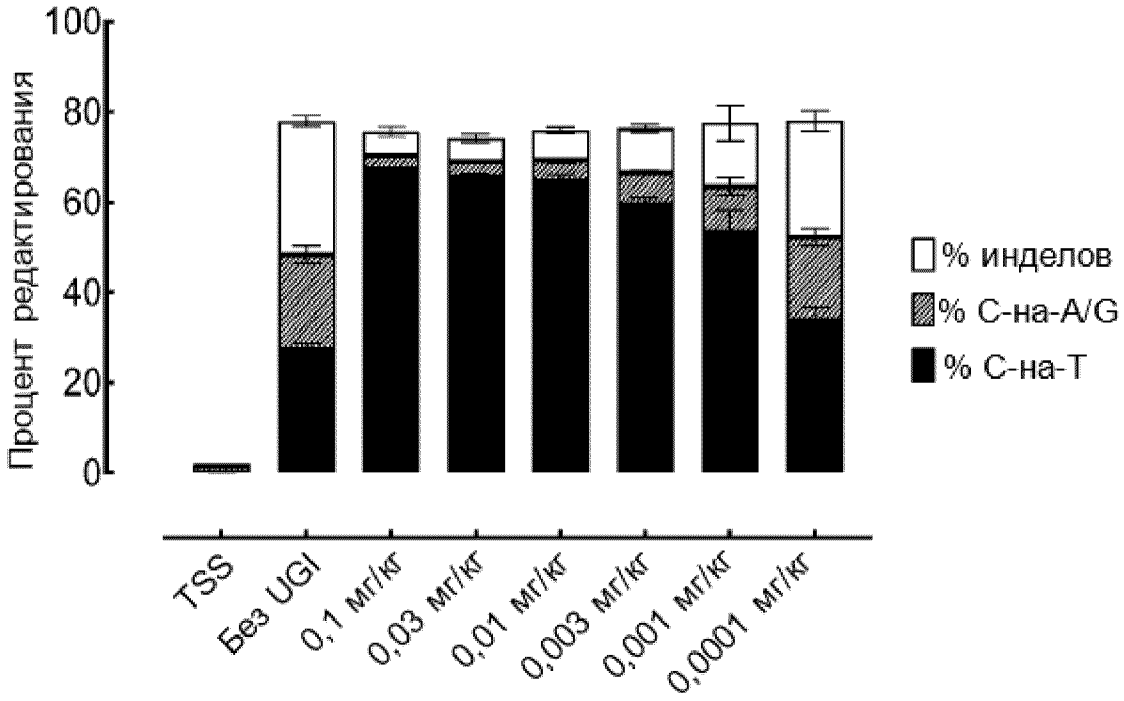
Фиг. 59B



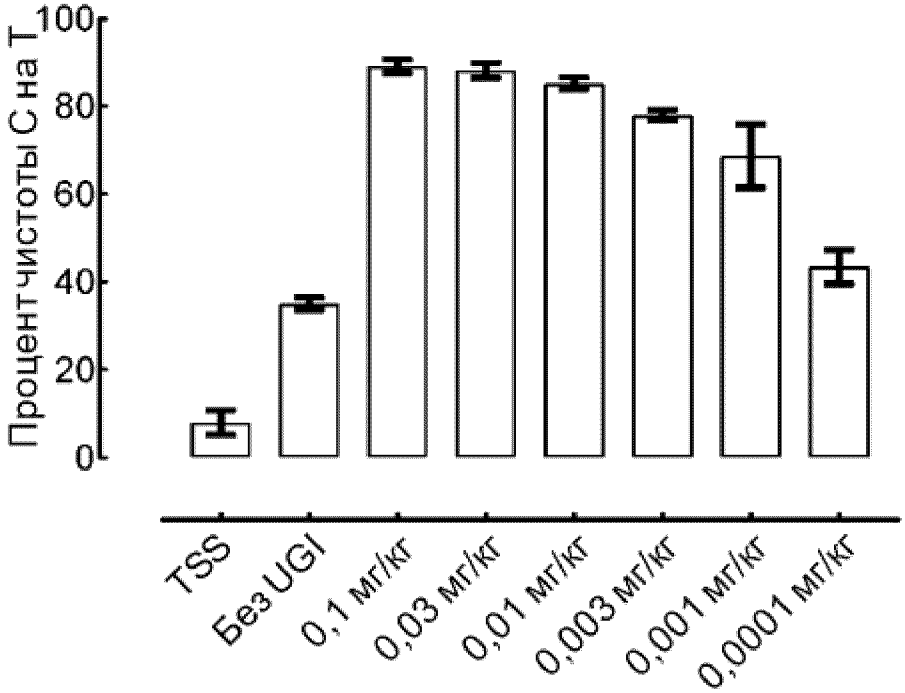
Фиг. 59C



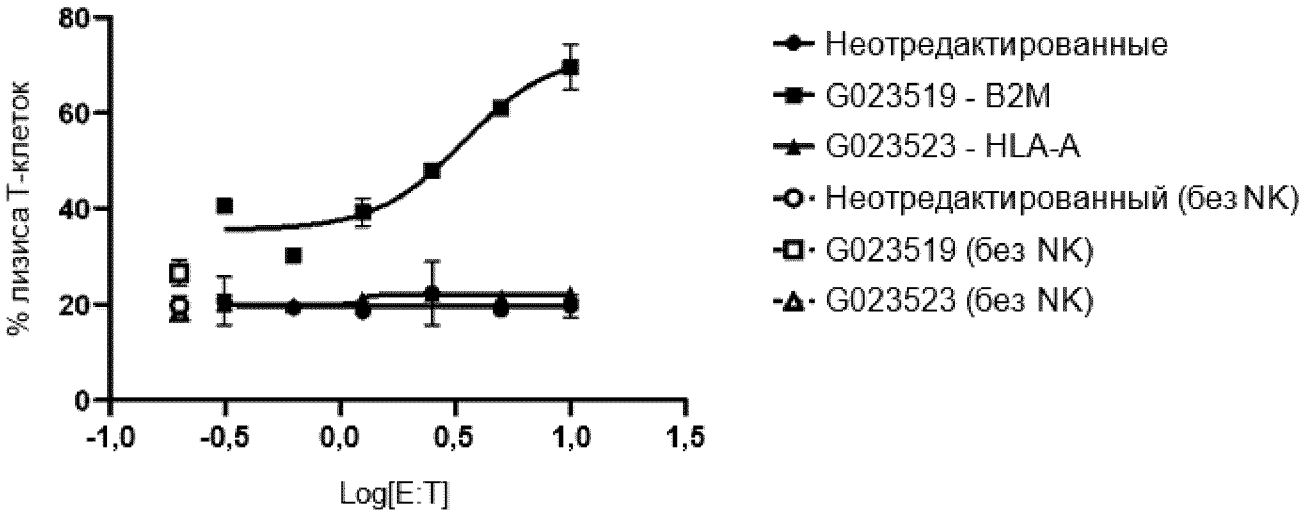
Фиг. 59D


Процент редактирования
100
80
60
40
20
0
% инделов
% С-на-A/G
% С-на-T
TSS
Без UGI
0,1 мг/кг
0,03 мг/кг
0,01 мг/кг
0,003 мг/кг
0,001 мг/кг
0,0001 мг/кг

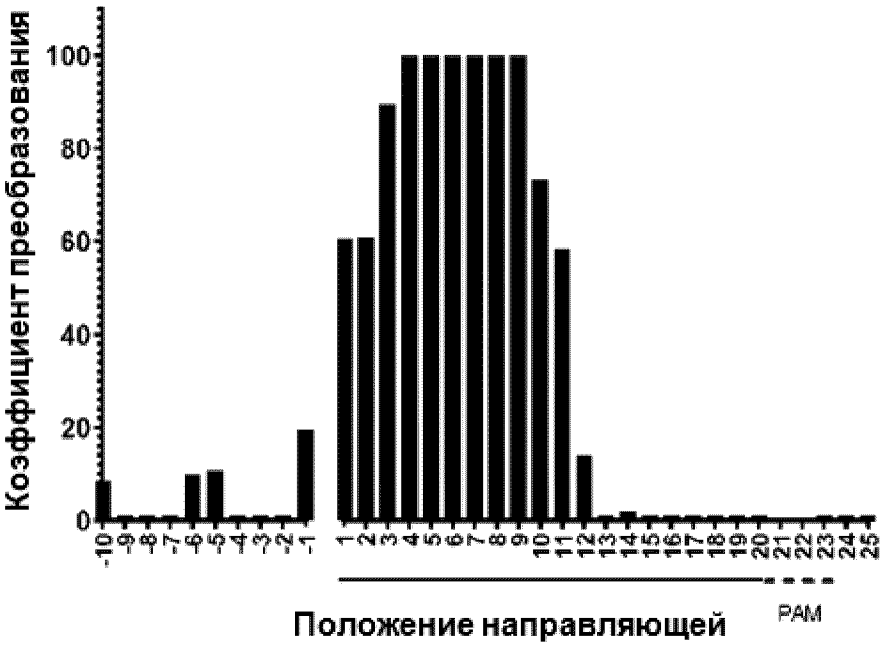
Фиг. 60


Процент чистоты С на Т
100
80
60
40
20
0
TSS
Без UGI
0,1 мг/кг
0,03 мг/кг
0,01 мг/кг
0,003 мг/кг
0,001 мг/кг
0,0001 мг/кг

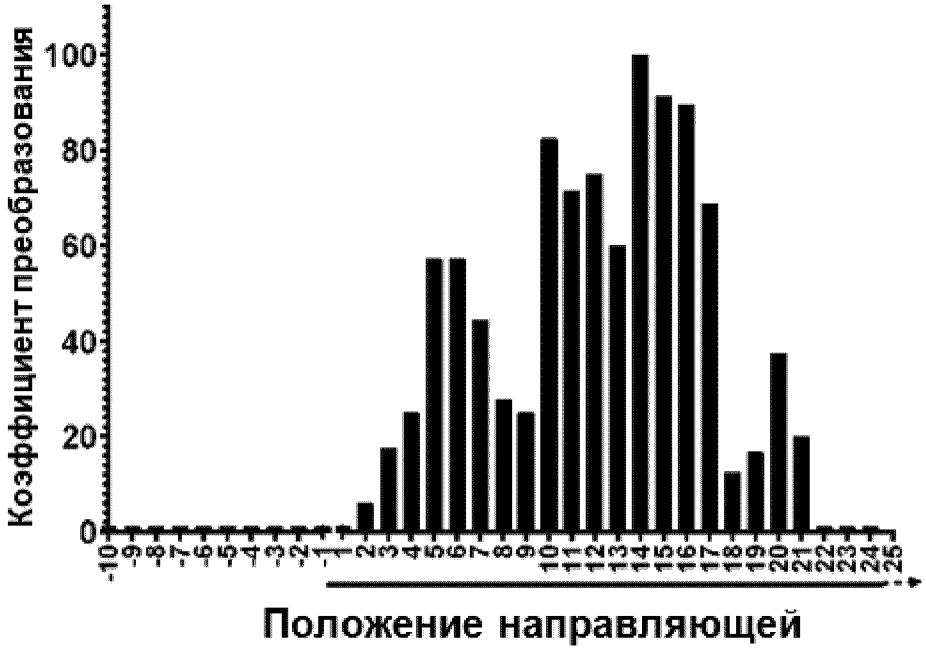
Фиг. 61


% лизиса Т-клеток
80
60
40
20
0
-1,0
-0,5
0,0
0,5
1,0
1,5
Log[E:T]
Неотредактированные
G023519 - B2M
G023523 - HLA-A
Неотредактированный (без NK)
G023519 (без NK)
G023523 (без NK)

Фиг. 62


Коэффициент преобразования
100
80
60
40
20
0
-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
Положение направляющей
PAM

Фиг. 63


Коэффициент преобразования
100
80
60
40
20
0
-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
Положение направляющей

Фиг. 64